

Cinquante ans de prix Nobel de chimie

Textes de l'ACADÉMIE ROYALE DES SCIENCES DE SUÈDE

traduits en français par NICOLAS BACAËR



CINQUANTE ANS DE PRIX NOBEL DE CHIMIE

Communiqués de presse (1972-1999)

et textes de vulgarisation (2000-2023)

de l'ACADÉMIE ROYALE DES SCIENCES DE SUÈDE

Traduits en français

par NICOLAS BACAËR

Les textes originaux en suédois, leur traduction anglaise et les illustrations ont été publiés sur le site www.nobelprize.org.

© Académie royale des sciences de Suède

Les textes ont été traduits automatiquement avec le logiciel DeepL puis relus et corrigés.

Contact :

Nicolas Bacaër

Institut de recherche pour le développement

nicolas.bacaer@ird.fr

BACAËR (Nicolas), *Cinquante ans de prix Nobel de chimie*, Paris, 2023.

Couverture : Erik Lindberg, *Alfred Nobel*, 1902, Paris, musée d'Orsay.

Introduction

Code de la recherche, article premier :

« La politique nationale de la recherche et du développement technologique vise à

1. Accroître les connaissances ;
2. Partager la culture scientifique, technique et industrielle ;
3. Valoriser les résultats de la recherche au service de la société. [...]
4. Promouvoir la langue française comme langue scientifique. »

Depuis 1901, l'Académie royale des sciences de Suède annonce en automne les lauréats du prix Nobel de chimie et les lauréats des autres prix. La cérémonie a lieu en décembre. La fondation Nobel publie quelque temps après un volume intitulé « Les Prix Nobel en... » suivi de l'année en question¹. Ce volume annuel comprend notamment les « conférences Nobel » des lauréats, de courtes biographies et des informations sur le déroulement de la cérémonie. Quand on consulte les volumes relativement anciens, on est frappé par leur plurilinguisme. Par exemple, le volume pour l'année 1966 contient des textes en suédois, en français, en anglais, en allemand et en hébreu.

À partir de la fin des années 1960, la fondation Nobel a négocié des accords avec des éditeurs, d'abord Elsevier puis World Scientific, pour publier des compilations issues des volumes annuels, focalisées sur une seule discipline, regroupant plusieurs années et intégralement en anglais, les textes dans les autres langues ayant tous été traduits.

De nos jours, le site de la fondation Nobel (www.nobelprize.org) est devenu la source d'information la plus facilement accessible. Sur ce site, on apprend que l'annonce des prix Nobel de chimie est accompagnée depuis 1972 d'un communiqué de presse, qui semble n'avoir d'abord été disponible qu'en anglais, puis à partir de 1995 également en suédois. Certaines années, ce communiqué de presse a été traduit en français (de 1999 à 2003 puis en 2005), en allemand (de 1999 à 2003

1. Le titre principal est resté en français de 1901 à 2011.

puis en 2007), en hébreu (en 2004 et 2009) ou en japonais (de 2000 à 2002 puis en 2008 et 2010). Hormis le cas du français et de l'allemand de 1999 à 2003, le choix de ces langues était lié à la nationalité des lauréats des années en question. Depuis 2010, il n'y a plus que les versions anglaise et suédoise.

À partir de l'année 2000, la fondation Nobel a par ailleurs décidé de diffuser un communiqué de presse plus court, mais de l'accompagner d'un texte de vulgarisation disponible en suédois et en anglais. En revanche, le texte de présentation plus technique destiné aux spécialistes n'est disponible qu'en anglais.

Étant donné les progrès récents de la traduction automatique, notamment ceux du logiciel DeepL, l'idée de traduire de nouveau en français certains textes de l'Académie suédoise semble d'actualité. Ces traductions automatiques doivent évidemment être relues et corrigées. C'est ce que l'on trouvera dans ce livre. On a traduit les communiqués de presse pour la période de 1972 à 1998 et les textes de vulgarisation de 2000 à 2023. Pour l'année 1999, il n'y a eu qu'à reprendre le communiqué déjà disponible en français, auquel on a apporté quelques corrections mineures.

On a indiqué à la fin de certains chapitres les livres écrits par les lauréats qui sont disponibles en français. Quelques livres supplémentaires figurent dans la liste ci-dessous. On a adapté quelques indications temporelles, mais il faut néanmoins garder à l'esprit l'année où les textes ont été écrits. La base terminologique FranceTerme (www.culture.fr/franceterme) et le Grand dictionnaire terminologique (<https://vitrinelinguistique.oqlf.gouv.qc.ca>) ont facilité la traduction de certains termes techniques.

Je tiens à remercier Yvan Castin, du laboratoire Kastler-Brossel à l'École normale supérieure, pour ses encouragements.

Nicolas Bacaër

- *Les Prix Nobel de physique et de chimie*, 3^e éd., Monaco, Union européenne d'éditions, 1965.
- BENGUIGUI (Isaac), *Les Nobel juifs de chimie*, Genève, Slatkine, 2010.
- RONNEAU (Claude) et LEROY (Francis), *Dictionnaire encyclopédique des prix Nobel de chimie*, Bruxelles, Biocosmos, 1997.
- WOJTKOWIAK (Bruno), *Tous les Nobel de chimie*, Nantes, Ouest Éditions, 1990.

Sommaire

La ribonucléase (1972 : Anfinsen, Moore, Stein)	1
Les composés organométalliques « sandwichs » (1973 : Fischer, Wilkinson)	4
Les macromolécules (1974 : Flory)	8
La stéréochimie (1975 : Cornforth, Prelog)	11
La structure des boranes (1976 : Lipscomb)	13
Les structures dissipatives (1977 : Prigogine)	15
La chimiosmose (1978 : Mitchell)	18
Des composés contenant du bore et du phosphore pour la synthèse organique (1979 : Brown, Wittig)	21
Les acides nucléiques (1980 : Berg, Gilbert, Sanger)	24
Le déroulement des réactions chimiques (1981 : Fukui, Hoffmann)	27
Des complexes d'acides nucléiques et de protéines (1982 : Klug)	29
Les réactions de transfert d'électrons dans les complexes métalliques (1983 : Taube)	32

La synthèse chimique sur matrice solide (1984 : Merrifield)	36
Des méthodes directes pour la détermination des structures cristallines (1985 : Hauptman, Karle)	41
La dynamique des processus chimiques élémentaires (1986 : Herschbach, Lee, Polanyi)	46
Des molécules qui imitent d'importants processus biologiques (1987 : Cram, Lehn, Pedersen)	50
La photosynthèse (1988 : Deisenhofer, Huber, Michel)	54
Les propriétés catalytiques de l'ARN (1989 : Altman, Cech)	58
De nouveaux développements en synthèse organique (1990 : Corey)	63
La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire à haute résolution (1991 : Ernst)	67
La théorie des réactions de transfert d'électrons (1992 : Marcus)	72
La méthode d'amplification en chaîne par polymérase et la mutagenèse dirigée (1993 : Mullis, Smith)	75
Les carbocations (1994 : Olah)	81
La couche d'ozone (1995 : Crutzen, Molina, Rowland)	89
Les fullerènes (1996 : Curl, Kroto, Smalley)	97
L'adénosine triphosphate (1997 : Boyer, Walker, Skou)	104

Des méthodes de calcul en chimie quantique (1998 : Kohn, Pople)	113
La spectroscopie femtoseconde (1999 : Zewail)	120
Des polymères conducteurs (2000 : Heeger, MacDiarmid, Shirakawa)	129
La synthèse catalytique asymétrique (2001 : Knowles, Noyori, Sharpless)	137
De nouvelles méthodes d'analyse pour les biomolécules (2002 : Fenn, Tanaka, Wüthrich)	148
Les canaux dans la membrane cellulaire (2003 : Agre, MacKinnon)	160
L'ubiquitine (2004 : Ciechanover, Hershko, Rose)	170
La métathèse (2005 : Chauvin, Grubbs, Schrock)	181
La transcription chez les eucaryotes (2006 : Kornberg)	190
Les processus chimiques sur les surfaces solides (2007 : Ertl)	197
La protéine à fluorescence verte (2008 : Shimomura, Chalfie, Tsien)	205
Les ribosomes (2009 : Ramakrishnan, Steitz, Yonath)	216
Les réactions de couplage (2010 : Heck, Negishi, Suzuki)	230
Les quasi-cristaux (2011 : Shechtman)	240

Les récepteurs couplés aux protéines G (2012 : Lefkowitz, Kobilka)	250
Les modèles multi-échelles (2013 : Karplus, Levitt, Warshel)	261
La microscopie à fluorescence à très haute résolution (2014 : Betzig, Hell, Moerner)	269
Les mécanismes de réparation de l'ADN (2015 : Lindahl, Modrich, Sancar)	279
Les machines moléculaires (2016 : Sauvage, Stoddart, Feringa)	291
La cryomicroscopie électronique (2017 : Dubochet, Frank, Henderson)	302
Enzymes, peptides et anticorps (2018 : Arnold, Smith, Winter)	314
Les batteries lithium-ion (2019 : Goodenough, Whittingham, Yoshino)	326
L'édition génomique (2020 : Charpentier, Doudna)	336
L'organocatalyse asymétrique (2021 : List, MacMillan)	347
La chimie clic et la chimie bioorthogonale (2002 : Bertozzi, Meldal, Sharpless)	358
Les boîtes quantiques (2023 : Bawendi, Brus, Iekimov)	369

La ribonucléase

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1972 pour moitié à Christian B. Anfinsen, de l'Institut national de la santé à Bethesda dans le Maryland aux États-Unis,

« pour ses travaux sur la ribonucléase, notamment en ce qui concerne le lien entre la séquence des acides aminés et la conformation biologiquement active ».

L'autre moitié est attribuée conjointement à Stanford Moore et William H. Stein, de l'université Rockefeller à New York,

« pour leur contribution à la compréhension du lien entre la structure chimique et l'activité catalytique du centre actif de la molécule de ribonucléase ».

Les trois lauréats ont apporté des contributions fondamentales à la chimie des enzymes. Ils ont travaillé sur la même enzyme², la ribonucléase. Les recherches d'Anfinsen ont permis de répondre à une question importante concernant la manière dont l'enzyme active se forme dans les cellules vivantes. Moore et Stein ont élucidé des principes importants liés à l'activité biologique de l'enzyme.

Les propriétés que nous associons généralement au concept de vie et aux organismes vivants, telles que la capacité de reproduction, la croissance, la mobilité et la réaction aux stimuli externes, ne sont rien d'autre que les manifestations extérieures d'un réseau très compliqué de réactions chimiques couplées. Les réactions chimiques dans les cellules vivantes sont accélérées (catalysées) par des protéines spécifiques, appelées enzymes. Par conséquent, les enzymes doivent être considérées à bien des égards comme les substances clés de la vie. Cela devient assez évident si l'on considère les résultats les plus importants de la génétique biochimique, résumés dans le « dogme central de la biologie moléculaire » :

$\text{ADN} \rightarrow \text{ARN} \rightarrow \text{enzyme}$.

L'ADN (l'acide désoxyribonucléique) est le support des caractères héréditaires. Ils s'expriment par l'ARN qui contrôle la synthèse des enzymes.

2. NDT. Le dictionnaire de l'Académie française (www.dictionnaire-academie.fr) indique que le mot « enzyme » peut être masculin ou féminin.

Comme toutes les protéines, les enzymes sont constituées d'une vingtaine d'acides aminés différents, reliés entre eux en longues chaînes par des liaisons peptidiques. L'existence de plusieurs milliers d'enzymes aux propriétés spécifiques très différentes, malgré ces similitudes de structure, dépend de différences dans le nombre et la séquence des acides aminés entre les molécules des différentes protéines. On sait aujourd'hui que l'information génétique contenue dans l'ADN du noyau d'une cellule est en effet utilisée pour déterminer la séquence des résidus d'acides aminés composant la chaîne peptidique. Une enzyme active n'est cependant pas qu'une longue chaîne d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques, car la chaîne est en général repliée en forme de boule. En principe, il est bien sûr possible de plier une chaîne donnée de nombreuses façons, mais on a montré que l'enzyme active possède une structure tridimensionnelle (une conformation) unique et singulière. Une question importante est celle de la source d'information nécessaire pour que la chaîne peptidique d'une enzyme donnée prenne sa conformation spécifique. Dans ses recherches sur la ribonucléase, Anfinsen a montré que cette information est inhérente à la séquence linéaire de résidus d'acides aminés dans la chaîne peptidique, de sorte qu'aucune autre information génétique que celle contenue dans l'ADN n'est nécessaire. La force motrice est la tendance de chaque système à adopter un état d'énergie minimale. Plus précisément, on peut dire que la conformation de l'enzyme représente l'état thermodynamique le plus stable dans l'environnement intracellulaire.

Les enzymes sont de grosses molécules, des macromolécules. La façon dont une enzyme accélère une réaction chimique implique une interaction entre la substance qui réagit (le substrat) et une partie limitée de la molécule de l'enzyme, son site actif. Anfinsen, Moore et Stein ont mené des recherches qui se complètent et ont abouti à une élucidation complète de la séquence des acides aminés de la ribonucléase. Cependant, il est rapidement devenu évident que ces connaissances ne nous apprennent pas grand-chose sur la structure du site actif. La structure tridimensionnelle peut réunir dans le site actif des groupes qui sont très éloignés les uns des autres dans la séquence linéaire. Moore et Stein ont cependant fait une observation d'une grande portée générale avec la ribonucléase, à savoir que les groupes du site actif ont souvent une réactivité anormalement élevée. Cette réactivité accrue a été utilisée par Moore et Stein pour modifier chimiquement les groupes du site actif, ce qui a permis de déterminer sans ambiguïté la position de ces groupes dans la séquence. Grâce à ces recherches, Moore et Stein ont

pu donner une image détaillée du site actif de la ribonucléase bien avant que la structure tridimensionnelle de l'enzyme n'ait été déterminée.

En résumé, on peut dire qu'Anfinsen, Moore et Stein, dans des études pionnières, ont mis en lumière certains des principes les plus importants pour la relation entre la structure chimique et l'activité catalytique d'une enzyme.

Les composés organométalliques

« sandwiches »

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1973 à

— Ernst Otto Fischer, de l'université technique de Munich,

— Geoffrey Wilkinson, du Collège impérial à Londres,

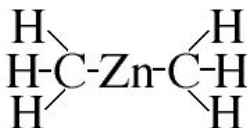
pour leurs travaux pionniers réalisés indépendamment sur la chimie des composés organométalliques « sandwiches ».

De la chimie pour les chimistes

La chimie est une discipline scientifique dont les applications sont très vastes, allant de la biologie à la médecine en passant par la technologie. Dans la plupart des cas, il est donc facile d'indiquer les applications pratiques potentielles des découvertes qui ont motivé l'attribution d'un prix Nobel de chimie. En 1973, le prix a été décerné pour des travaux dont les applications pratiques ne sont pas très évidentes : il s'agit d'un prix de « chimie pour les chimistes ». Une partie essentielle d'une discipline scientifique est sa structure et ses concepts. Par leurs travaux, Fischer et Wilkinson ont élargi les concepts de base de la chimie et ont donc également modifié la structure de la chimie.

Il faut remonter à l'histoire de la chimie pour pouvoir apprécier leurs contributions. La naissance de la chimie organométallique remonte au XVIII^e siècle, mais le premier composé organométallique proprement dit a été préparé en 1849 par Frankland en Grande-Bretagne. Cette découverte a eu un grand impact sur la pensée chimique de l'époque, principalement parce qu'il s'agissait du premier composé chimique entre un atome métallique Zn et un radical organique méthyle CH₃. Dans le langage chimique de notre époque, il s'agissait du premier composé contenant des liaisons chimiques entre un atome métallique et des atomes de carbone (fig. 1). Des composés organométalliques de ce type ont depuis été préparés et étudiés de manière très détaillée. Certains d'entre eux sont bien connus ou plutôt tristement connus en raison des risques environnementaux qu'ils ont engendrés, comme les organomercurels et les composés organométalliques du plomb. Cependant, ils ont également été très utiles en chimie préparatoire et deux prix Nobel ont été décer-

nés pour ces applications : en 1912 à Grignard et en 1963 à Ziegler et Natta. Une découverte très remarquable a été celle du coenzyme de la vitamine B₁₂ qui contient des liaisons directes cobalt-carbone (prix Nobel à Crowfoot Hodgkin en 1964).



Frankland 1849-64

FIG. 1

Composés sandwichs

Le concept de base de la chimie organométallique a été élargi à partir de 1949 grâce aux contributions importantes des deux chimistes britanniques, Dewar et Chatt, et d'un certain nombre d'autres scientifiques qui ont étudié des composés dans lesquels un atome métallique était lié à une liaison entre deux atomes de carbone plutôt qu'à des atomes de carbone individuels. Mais ce qui est encore plus frappant, c'est que Fischer et Wilkinson ont suggéré indépendamment qu'il existait des composés contenant des liaisons entre des atomes métalliques et une molécule entière, disposés d'une manière qui n'avait pas été considérée comme possible ou probable auparavant. Le premier exemple a été le composé appelé « ferrocène ». La figure 2a montre la structure de ce composé de manière simplifiée. Il faut imaginer des atomes de carbone placés aux coins des deux plateaux entourant l'atome de fer. La représentation de la structure est simplifiée pour indiquer pourquoi ces composés ont été appelés « composés sandwich » : un atome de fer avec deux molécules en forme de plateaux appelées groupes cyclopentadiényles de chaque côté. C'est la partie la plus essentielle du travail de Fischer et Wilkinson : la mise en évidence du nouveau composé sandwich. Ils n'ont pas préparé le premier « sandwich », mais ils ont été les premiers à saisir la nature étrange du composé et son importance conceptuelle.

Cela se passait en 1952. Au cours des dix années suivantes, ils ont apporté la plupart des contributions importantes dans ce domaine. Tout d'abord, ils ont élaboré le concept en préparant des composés similaires

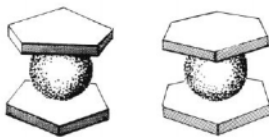


FIG. 2

avec un grand nombre d'autres métaux. Fischer a également réalisé un composé sandwich avec du chrome et des molécules de benzène (fig. 2b), une grande surprise pour la plupart des chimistes de l'époque.

Une extension intéressante a été la préparation des premiers sandwichs ouverts (fig. 3). Les petites molécules qui remplacent les molécules de plateaux d'un côté de l'atome métallique étaient d'abord du monoxyde de carbone, CO, et plus tard des groupes méthyles comme dans le premier composé organométallique préparé avec des liaisons directes entre un métal et des atomes de carbone. Plus frappante encore fut la première préparation par Wilkinson d'un composé sandwich contenant une liaison directe entre un atome métallique, le rhénium, et un atome d'hydrogène.

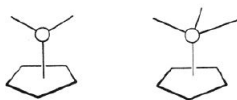


FIG. 3

Les préparations réussies des composés de méthyle et d'hydrogène ont donné lieu à des discussions internationales approfondies sur les raisons de la stabilité inattendue de ces composés. Cette discussion a fortement influencé les idées actuelles sur la façon dont de nombreux composés organométalliques sont utilisés comme catalyseurs, principalement dans les réactions impliquant de l'hydrogène. Ainsi, l'étude des composés sandwichs a déjà eu une certaine importance pour les applications pratiques, mais on peut s'attendre à ce qu'elle se poursuive. Dans la nature, aucun composé naturel de type sandwich n'est connu. Ils sont tous fabriqués par l'homme, ce qui confirme la remarque liminaire selon laquelle il s'agit bien de chimie pour les chimistes. L'un des membres du jury a très clairement défini les réalisations de Fischer et

Wilkinson et a également indiqué le lien avec les applications futures :

« L’auteur de la proposition estime que les travaux de Fischer et Wilkinson ont révolutionné la chimie des métaux de transition au cours des deux dernières décennies. Ils ont joué un rôle décisif dans notre compréhension actuelle des liaisons sigma et pi entre les métaux de transition et le carbone. Cela a conduit à des développements majeurs dans la catalyse homogène des réactions des hydrocarbures insaturés, ce qui est également d’une importance industrielle considérable. »

Les macromolécules

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1974 à Paul J. Flory, de l'université Stanford en Californie,

« pour ses réalisations fondamentales, tant théoriques qu'expérimentales, dans le domaine de la physico-chimie des macromolécules ».

La chimie des plastiques

Le lauréat a mené des recherches qui ont fait date dans le domaine de la physico-chimie des macromolécules. Parmi les substances constituées de macromolécules, on trouve nos matières plastiques les plus courantes, les polymères, mais aussi un grand nombre de composés biologiques très importants tels que les protéines, les acides nucléiques, la cellulose et le caoutchouc. Les premières recherches de Flory ont porté sur les polymères du type nylon. Leurs molécules sont constituées de longues chaînes d'atomes et peuvent être comparées à des colliers de perles où les perles représentent les atomes. Ces chaînes peuvent être très longues et contenir des milliers d'atomes. Elles sont également très flexibles et peuvent prendre les formes les plus diverses. Les molécules étirées se trouvent dans les fibres telles que le nylon. Dans les plastiques solides, les molécules sont roulées en boules. Dans les solvants, les molécules prennent des structures plus ou moins sphériques.

Il a été très difficile de trouver une théorie satisfaisante sur le comportement de ces molécules. D'une part, le traitement statistique de la forme des chaînes est très compliqué. D'autre part, il est difficile de définir théoriquement des quantités permettant de comparer les propriétés des chaînes de polymères avec différentes propriétés chimiques.

La température de Flory

Flory a résolu ces deux problèmes. Il a introduit un nouveau concept, la température θ et les propriétés du point θ . En voici une description simplifiée : si une molécule de polymère est dissoute dans un bon agent solvant, la chaîne est quelque peu étirée, car les forces d'attraction entre la chaîne et les molécules de solvant sont plus fortes

que celles entre les différents maillons de la chaîne. Si la température est abaissée, l'agent solvant se détériore et les forces d'attraction entre les molécules de l'agent solvant et la chaîne s'affaiblissent tandis que les forces d'attraction entre les maillons de la chaîne se renforcent. Par conséquent, les molécules de la chaîne se rapprochent les unes des autres et sa taille diminue. Elle devient de plus en plus compacte et finalement insoluble. Il doit donc exister une certaine température intermédiaire, la température θ , où ces deux forces d'attraction différentes s'équilibrent. À cette température, appelée aujourd'hui température de Flory, la molécule de polymère adopte une sorte d'état idéal. La température de Flory varie selon les types de polymères et les agents solvants, mais en utilisant leurs températures de Flory respectives, il est possible de faire des comparaisons utiles.

Flory a également réussi à élaborer des termes quantitatifs décrivant l'extension des chaînes de polymères lorsque la température est élevée au-dessus de la température de Flory. Il a démontré que la chaîne des polymères solides a la même extension que celle des polymères en solution à la température de Flory. Cette découverte a été d'une importance capitale pour le développement de la chimie des polymères.

Une constante universelle

Flory a également démontré comment les quantités utilisées dans la théorie peuvent être déterminées expérimentalement par des mesures de viscosité, de dispersion lumineuse, d'ultracentrifugation et de diffusion. Par une analyse habile, Flory a montré qu'il est possible de trouver une constante universelle qui résume quantitativement toutes les propriétés des solutions de polymères. Cette constante est aujourd'hui connue sous le nom de constante universelle de Flory. On peut dire qu'elle est analogue à la constante universelle des gaz parfaits.

Flory a mené des recherches pionnières pour élucider la formation des molécules de polymères. Celle-ci se produit par l'addition ou la condensation de petites molécules qui s'assemblent ensuite en longues chaînes. Flory a été le premier scientifique à démontrer le lien théorique entre la longueur des chaînes de molécules formées et les conditions de réaction. Il a également découvert un type de réaction très important et entièrement nouveau, la transmission en chaîne. Une chaîne en croissance peut transmettre son pouvoir de croissance à une autre molécule et cesser elle-même de croître.

Il reste dans le peloton de tête

Ces dernières années, Flory s'est de plus en plus intéressé aux polymères d'origine biologique, tant en solution qu'en gel. Il a réalisé d'importantes études expérimentales et théoriques dans ce domaine.

Depuis près de quarante ans que Flory est actif en tant que chercheur, la chimie des macromolécules est passée de ce qui était, d'un point de vue théorique, une discipline primitive, à la science très avancée que nous connaissons aujourd'hui. Ces progrès ont été réalisés grâce à divers groupes de chercheurs dans les universités et les laboratoires de recherche. Pendant tout ce temps, Flory est resté le principal chercheur dans ce domaine, ce qui témoigne de son exceptionnelle qualité de scientifique. Cela est dû en grande partie à sa capacité à trouver des solutions essentiellement simples à des problèmes fondamentaux. En même temps, il a une capacité exceptionnelle à extraire les résultats expérimentaux nécessaires d'expériences bien planifiées, mais souvent simples, qu'il réalise avec une équipe de recherche relativement petite.

La stéréochimie

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1975 à John Warcup Cornforth (Angleterre)

« pour ses travaux sur la stéréochimie des réactions catalysées par les enzymes »

et à Vladimir Prelog (Suisse)

« pour ses recherches sur la stéréochimie des molécules et des réactions organiques ».

La stéréochimie des réactions catalysées par les enzymes est un sujet difficile à expliquer au profane, car il s'agit d'une question de géométrie en trois dimensions. Il concerne le mécanisme délicat de réactions importantes dans les systèmes biologiques, où un groupe d'atomes prend la place d'un certain atome d'hydrogène parmi deux ou trois, qui peuvent sembler équivalents. Le problème est de décider lequel des atomes d'hydrogène est remplacé et si les groupes voisins conservent leur position ou s'ils sont réarrangés d'une manière ou d'une autre. L'enzyme dirige le processus de manière assez uniforme. Sans ce guidage, le chaos s'installerait dans le système biologique.

Cornforth « marque » les atomes d'hydrogène en utilisant les trois isotopes de l'hydrogène : l'hydrogène ordinaire (masse 1), l'hydrogène lourd ou deutérium (masse 2) et l'hydrogène radioactif ou tritium (masse 3). Il utilise ensuite leurs différentes vitesses de réaction, le plus léger réagissant le plus rapidement. Seules des quantités infimes de tritium peuvent être utilisées. Pas plus d'un millionième des molécules impliquées dans la réaction sont marquées. La planification de cette recherche est une réalisation intellectuelle exceptionnelle. Parmi les réactions biologiquement significatives dont la stéréochimie a été clarifiée, on peut citer la synthèse des stéroïdes à partir de l'acide mévalonique via le squalène et les condensations de l'acétate avec l'acide glyoxylique en acide malique et avec l'acide oxalylacétique en acide citrique. Depuis que Cornforth a ouvert la voie, des recherches similaires ont été entreprises dans d'autres secteurs.

Prelog a été récompensé pour ses recherches sur la stéréochimie des molécules et des réactions organiques, c'est-à-dire le lien entre le déroulement des réactions chimiques et la forme géométrique des molécules qui y participent. Ses recherches couvrent un large champ.

L'un des domaines d'étude a été celui des « anneaux de taille moyenne », c'est-à-dire des molécules en forme d'anneau composées de 8 à 12 atomes de carbone. Un anneau de ce type est assez mobile, on pourrait presque dire « flasque ». Des parties apparemment éloignées de la molécule peuvent entrer en contact étroit les unes avec les autres et provoquer ainsi des réactions inattendues. Les anneaux de taille moyenne ne sont pas rares dans la nature.

Un autre domaine important de ses recherches concerne les molécules chirales, anciennement appelées molécules asymétriques. Le mot « chiral » vient du grec qui signifie « main ». Les molécules chirales peuvent avoir deux formes différentes comme la main droite l'est de la main gauche. Prelog a effectué des recherches très importantes sur les réactions entre molécules chirales. Ces recherches sont d'une importance fondamentale pour la compréhension des processus biologiques. Prelog a également mené une discussion très pénétrante sur les conditions régissant la chiralité dans les molécules complexes.

Prelog a fait des expériences avec des enzymes agissant sur des molécules simples, où le résultat dépend de la façon dont le composé et l'enzyme « s'adaptent l'un à l'autre ». Les expériences systématiques avec des composés simples de structures bien définies fournissent des informations précieuses sur la structure des enzymes et leur mode d'action.

Il convient peut-être de mentionner que Prelog a également mené des recherches approfondies sur des groupes particuliers de produits naturels, par exemple les alcaloïdes et les antibiotiques provenant de micro-organismes, où ses connaissances approfondies en stéréochimie ont été très utiles.

La structure des boranes

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1976 à William N. Lipscomb, de l'université de Harvard,

« pour ses études sur la structure des boranes qui éclairent les problèmes de la liaison chimique ».

Les études pour lesquelles William Lipscomb a reçu le prix Nobel sont liées à la chimie des boranes. Les « boranes » sont le nom désormais convenu pour les hydrures de bore, c'est-à-dire les composés de l'élément bore avec l'hydrogène. Il existe un grand nombre de boranes, mais pendant longtemps, on en savait très peu sur eux. En règle générale, ils doivent être étudiés à très basse température, ils sont généralement instables et chimiquement agressifs, explosifs et toxiques. Pendant longtemps, personne n'a vraiment su comment les boranes étaient construits. Il était évident que les conditions nécessaires à la liaison étaient très différentes de celles déjà connues dans d'autres domaines de la chimie.

On pouvait supposer que les liaisons entre les atomes des hydrures de bore étaient similaires à celles entre les atomes des hydrocarbures. Dans ces derniers, une paire d'électrons est généralement l'agent de liaison entre deux atomes voisins. Or le bore ne possède pas autant d'électrons de liaison que le carbone. Toutes les liaisons ne peuvent donc pas être de ce type. Un type de liaison susceptible de remédier à ce manque d'électrons a été suggéré en 1949, mais ce n'est qu'avec les travaux de Lipscomb, à partir du début des années 1950, que les problèmes de la chimie des boranes ont pu être résolus de manière satisfaisante. Lipscomb a non seulement étudié les boranes purs et électriquement neutres, mais il a également étudié les boranes chargés, c'est-à-dire les ions, et d'autres molécules étroitement liées aux boranes.

Lipscomb a abordé les problèmes à l'aide de méthodes topologiques habiles qui lui ont permis d'identifier les combinaisons possibles des types de liaisons envisageables. Avec ses collègues scientifiques, il a déterminé les structures géométriques au moyen de la diffraction des rayons X. En utilisant des calculs modernes de mécanique quantique, il a pu déterminer et, dans de nombreux cas, prédire la stabilité et les réactions des molécules dans différentes conditions. La connaissance du grand domaine des boranes et des composés chimiques apparentés s'est

ainsi considérablement enrichie, en même temps que les scientifiques ont acquis une connaissance plus approfondie de la nature de la liaison chimique.

Lipscomb a abordé les problèmes sur un large front, travaillant dans un domaine peu connu et difficile à pénétrer, et il a été la figure de proue des progrès réalisés dans ce domaine. L'ampleur des réalisations scientifiques de Lipscomb est également démontrée par les travaux éminents qu'il a effectués dans d'autres domaines de la chimie. Pour n'en citer qu'un, il a fait des découvertes notables dans l'étude de la structure et des mécanismes des enzymes.

Les structures dissipatives

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1977 à Ilya Prigogine, professeur à l'Université libre de Bruxelles,

« pour ses contributions à la thermodynamique hors équilibre, en particulier à la théorie des structures dissipatives ».

La thermodynamique est une branche centrale de la science moderne. Ses lois générales régissent les processus physiques et chimiques qui se produisent dans notre monde. Une des premières applications importantes de la thermodynamique concernait les machines à vapeur (moteurs thermiques) dans lesquelles la chaleur est convertie en énergie mécanique. La thermodynamique classique a été développée au XIX^e siècle et au début du XX^e siècle par un certain nombre d'éminents scientifiques, théoriciens et expérimentateurs, dont les noms ont été immortalisés par des unités ou des lois. Citons par exemple Watt, Carnot, Clausius, Joule, Helmholtz, Kelvin, Nernst, Boltzmann et Gibbs.

Les première, deuxième et troisième lois de la thermodynamique ont été découvertes au cours de cette période. Elles fixent des limites générales pour la conversion d'une forme d'énergie, par exemple la chaleur ou l'énergie chimique, en une autre, par exemple en travail mécanique. Une phase du développement de la thermodynamique s'est achevée avec la formulation de la thermodynamique statistique par Boltzmann et Gibbs. La thermodynamique statistique repose sur le fait que ce que nous percevons comme de la chaleur est en fait une manifestation extérieure du mouvement moléculaire et atomique.

La thermodynamique classique a joué un rôle dominant dans le développement de la science et de la technologie modernes. Elle souffre cependant de certaines limitations, car elle ne peut pas être utilisée pour l'étude des processus irréversibles, mais seulement pour les processus réversibles et les transitions entre différents états d'équilibre.

Bon nombre de processus parmi les plus importants et les plus intéressants de la nature sont irréversibles. Un bon exemple est fourni par les organismes vivants qui consomment de l'énergie chimique sous forme de nutriments, effectuent du travail, excrètent des déchets et dégagent de la chaleur dans l'environnement sans subir eux-mêmes de changements. Ils sont dans un état dit stationnaire ou stable. L'ébullition d'un œuf est un autre exemple. Un autre encore est celui d'un thermocouple

avec une soudure froide et une soudure chaude reliées à un instrument de mesure électrique.

Le premier chercheur à avoir développé une méthode pour le traitement exact de ces problèmes, par exemple celui du thermocouple, est Onsager, qui a reçu le prix Nobel en 1968 pour cette contribution. Son approche était cependant basée sur des hypothèses qui la rendaient en principe applicable uniquement aux systèmes proches de l'équilibre.

La grande contribution de Prigogine à la thermodynamique est d'avoir réussi à l'étendre à des systèmes éloignés de l'équilibre. C'est extrêmement intéressant, car on pouvait s'attendre à de grandes différences par rapport à des conditions proches de l'équilibre. Prigogine a démontré qu'une nouvelle forme de structures ordonnées peut exister dans de telles conditions. Il leur a donné le nom de « structures dissipatives » pour souligner qu'elles n'existent qu'en interaction avec leur environnement.

La structure dissipative la plus connue est peut-être l'instabilité dite de Bénard. Elle se forme lorsqu'une couche de liquide est chauffée par le bas. À une température donnée, la conduction de la chaleur commence à se faire principalement par convection, et on peut observer que des cellules de convection hexagonales régulièrement espacées se forment dans la couche de liquide. Cette structure dépend entièrement de l'apport de chaleur et disparaît lorsque celui-ci cesse.

D'une manière générale, on peut en principe distinguer deux types de structures : les structures d'équilibre, qui peuvent exister en tant que systèmes isolés (par exemple les cristaux), et les structures dissipatives, qui ne peuvent exister qu'en symbiose avec leur environnement. Les structures dissipatives présentent deux types de comportement : près de l'équilibre, leur ordre tend à être détruit, mais loin de l'équilibre, l'ordre peut être maintenu et de nouvelles structures peuvent se former.

La probabilité que l'ordre naisse du désordre est infinitésimale selon les lois du hasard. La formation de systèmes ordonnés et dissipatifs démontre cependant qu'il est possible de créer de l'ordre à partir du désordre. La description de ces structures a conduit à de nombreuses découvertes et applications fondamentales dans divers domaines de l'activité humaine, et pas seulement en chimie. Ces dernières années, les applications en biologie ont dominé, mais la théorie des structures dissipatives a également été utilisée pour décrire des phénomènes dans les systèmes sociaux.

Bibliographie

- PRIGOGINE (Ilya), *Introduction à la thermodynamique des processus irréversibles* (trad. J. Chanu), Paris, Dunod, 1968.
- PRIGOGINE (Ilya), *Structure, stabilité et fluctuation*, Paris, Masson, 1971.
- PRIGOGINE (Ilya), *Physique, temps et devenir* (trad. F. Sullivan), Paris, Masson, 1980.
- PRIGOGINE (Ilya), *Les Lois du chaos*, Paris, Flammarion, 1994.
- PRIGOGINE (Ilya), *La Fin des certitudes*, Paris, Odile Jacob, 1995.
- PRIGOGINE (Ilya), *Thermodynamique : des moteurs thermiques aux structures dissipatives* (trad. S. Pahaut), Paris, Odile Jacob, 1999.
- PRIGOGINE (Ilya) et STENGERS (Isabelle), *La Nouvelle Alliance*, Paris, Gallimard, 1980.
- PRIGOGINE (Ilya) et STENGERS (Isabelle), *Entre le temps et l'éternité*, Paris, Fayard, 1988.

La chimiosmose

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1978 à Peter Mitchell, des laboratoires de recherche Glynn à Bodmin au Royaume-Uni,

« pour sa contribution à la compréhension du transfert d'énergie biologique par la formulation de la théorie chimiosmotique ».

Les recherches de Mitchell ont été menées dans un domaine de la biochimie souvent appelé ces dernières années « bioénergétique », c'est-à-dire l'étude des processus chimiques responsables de l'approvisionnement en énergie des cellules vivantes. Les processus vitaux, comme tous les événements qui impliquent un travail, nécessitent de l'énergie. Il est tout à fait naturel que des activités telles que la contraction musculaire, la conduction nerveuse, le transport actif, la croissance, la reproduction, ainsi que la synthèse de toutes les substances nécessaires à l'exécution et à la régulation de ces activités ne puissent avoir lieu sans un apport adéquat d'énergie.

Il est désormais bien établi que la cellule est la plus petite entité biologique capable de gérer l'énergie. Toutes les cellules vivantes ont en commun la capacité, au moyen d'enzymes appropriées, de tirer de l'énergie de leur environnement, de la convertir en une forme biologiquement utile et de l'utiliser pour faire fonctionner divers processus qui nécessitent de l'énergie. Les cellules des plantes vertes ainsi que certaines bactéries et algues peuvent, grâce à la chlorophylle, capter l'énergie directement à partir de la lumière du soleil, la source ultime d'énergie pour toute vie sur Terre, et l'utiliser par le biais de la photosynthèse pour convertir le dioxyde de carbone et l'eau en composés organiques. D'autres cellules, notamment celles de tous les animaux et de nombreuses bactéries, sont entièrement dépendantes pour leur existence des composés organiques qu'elles absorbent en tant que nutriments dans leur environnement. Par un processus appelé respiration cellulaire, ces composés sont oxydés par l'oxygène atmosphérique en dioxyde de carbone et en eau.

Au cours de la photosynthèse et de la respiration, l'énergie est conservée dans un composé appelé « adénosine triphosphate », en abrégé ATP. Lorsque l'ATP est scindée en adénosine diphosphate

(ADP) et en phosphate inorganique, une quantité relativement importante d'énergie est libérée, qui peut être utilisée, en présence d'enzymes spécifiques, pour entraîner divers processus qui nécessitent de l'énergie. L'ATP peut donc être considérée comme la « monnaie énergétique » universelle des cellules vivantes. Les processus par lesquels l'ATP est formée à partir de l'ADP et du phosphate inorganique au cours de la photosynthèse et de la respiration sont généralement appelés respectivement « photophosphorylation » et « phosphorylation oxydative ». Ces deux processus ont plusieurs points communs, tant au niveau de leur composition enzymatique — ils impliquent tous deux une interaction entre des enzymes oxydantes (qui transfèrent des électrons) et des enzymes phosphorylantes — qu'au niveau de leur association avec les membranes cellulaires. Dans les cellules supérieures, la photophosphorylation et la phosphorylation oxydative se produisent dans des organites membranaires spécifiques, respectivement les chloroplastes et les mitochondries. Chez les bactéries, ces deux processus sont associés à la membrane cellulaire.

Au début des années 1960, les concepts ci-dessus avaient été largement esquissés, mais les mécanismes exacts par lesquels le transfert d'électrons est couplé à la synthèse de l'ATP dans la phosphorylation oxydative et dans la photophosphorylation restaient inconnus. De nombreuses hypothèses ont été formulées, notamment en ce qui concerne le mécanisme de la phosphorylation oxydative. La plupart d'entre elles postulaient une interaction chimique directe entre les enzymes oxydantes et phosphorylantes. Malgré des recherches intensives dans de nombreux laboratoires, aucune preuve expérimentale n'a pu être obtenue pour l'une ou l'autre de ces hypothèses. À ce stade, en 1961, Mitchell a proposé un mécanisme alternatif pour le couplage du transfert d'électrons à la synthèse de l'ATP, basé sur une interaction indirecte entre les enzymes oxydantes et phosphorylantes. Il a suggéré que le flux d'électrons à travers les enzymes des chaînes de transfert d'électrons respiratoires ou photosynthétiques entraîne des ions hydrogène chargés positivement, ou protons, à travers les membranes des mitochondries, des chloroplastes et des cellules bactériennes. Il en résulte un gradient électrochimique de protons à travers la membrane. Ce gradient se compose de deux éléments : une différence de concentration en ions hydrogène, ou pH, et une différence de potentiel électrique ; ces deux éléments forment ce que Mitchell appelle la « force proton-motrice ». La synthèse de l'ATP est entraînée par un flux inverse de protons le long du gradient. La proposition de Mitchell a été appelée

« théorie chimiosmotique ».

Cette théorie a d'abord été accueillie avec scepticisme, mais au cours des quinze dernières années, les travaux menés dans le laboratoire de Mitchell et dans de nombreux autres laboratoires ont montré que les postulats de base de sa théorie étaient corrects. Même si d'importants détails des mécanismes moléculaires sous-jacents ne sont pas encore clairs, la théorie chimiosmotique est aujourd'hui généralement acceptée comme un principe fondamental de la bioénergétique. Cette théorie fournit une base rationnelle pour les travaux futurs sur les mécanismes détaillés de la phosphorylation oxydative et de la photophosphorylation. En outre, ce concept de transmission d'énergie biologique par force proton-motrice (ou « proticité », comme Mitchell a récemment commencé à l'appeler par analogie avec l'électricité) s'est déjà avéré applicable à d'autres processus cellulaires qui nécessitent de l'énergie. Il s'agit notamment de l'absorption de nutriments par les cellules bactériennes, du transport cellulaire et intracellulaire d'ions et de métabolites, de la production de chaleur biologique, du mouvement bactérien, etc. En outre, les chloroplastes des plantes, qui récoltent l'énergie lumineuse du soleil, et les mitochondries des cellules animales, qui sont les principaux convertisseurs d'énergie provenant de la respiration, ressemblent remarquablement à des cellules photovoltaïques et à des piles à combustible miniaturisées. Les découvertes de Mitchell sont donc à la fois intéressantes et potentiellement précieuses, non seulement pour la compréhension des systèmes biologiques de transfert d'énergie, mais aussi pour les technologies de conversion de l'énergie.

Des composés contenant du bore et du phosphore pour la synthèse organique

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1979 à Herbert C. Brown, professeur à l'université Purdue aux États-Unis, et à Georg Wittig, professeur à l'université de Heidelberg,

« pour avoir développé l'utilisation de composés contenant du bore et du phosphore en tant que réactifs importants dans la synthèse organique ».

Contrairement à la plupart des autres sciences naturelles, la chimie ne se limite pas exclusivement à l'étude de la nature. Les chimistes peuvent combiner des atomes pour obtenir des substances qui n'existent pas dans la nature. C'est particulièrement vrai pour la chimie organique, la chimie des composés du carbone, où les possibilités de préparer de nouveaux composés sont pratiquement illimitées. Ces possibilités ont stimulé le développement de la chimie et les conséquences pratiques ont été énormes.

Les chimistes ont rapidement appris à fabriquer des colorants qui étaient à la fois moins chers et meilleurs que les colorants naturels. Des explosifs chimiques tels que la nitroglycérine ont été mis au point et leur lien avec le prix Nobel est bien connu. Les médicaments synthétiques ont sauvé d'innombrables vies et épargné à l'humanité de nombreuses souffrances. La synthèse de vitamines et d'acides aminés essentiels, utilisés comme additifs alimentaires, a amélioré notre régime alimentaire, en particulier dans les pays en développement. Les matières plastiques, qui font partie de notre vie quotidienne, sont des produits de la synthèse organique à grande échelle. Les produits chimiques utilisés pour lutter contre les micro-organismes, les insectes et les mauvaises herbes ont sauvé des millions de vies et réduit la famine. Toutefois, nombre de ces substances ont des effets à long terme qui ne peuvent être acceptés. Les chimistes et les biologistes s'efforcent de mettre au point de meilleures préparations.

L'accès à des réactions synthétiques efficaces a été une condition préalable à ces développements. De nouvelles méthodes synthétiques ont été mises au point au cours des 150 dernières années. Certaines de ces méthodes ont eu un tel impact que leurs auteurs ont reçu le prix Nobel.

Des composés du bore

Herbert C. Brown, qui est professeur à l'université Purdue, a mis au point de nouveaux réactifs contenant du bore. Il aime plaisanter sur ses initiales H, C et B, qui sont aussi les symboles chimiques de l'hydrogène, du carbone et du bore, les éléments contenus dans les composés qu'il étudie. L'un de ses réactifs est le borohydrure de sodium, qui est devenu le réactif de choix pour la réduction des composés carbonylés (fig. 4.1). Il a également modifié les borohydrures pour en faire des réactifs pour des transformations chimiques hautement sélectives.

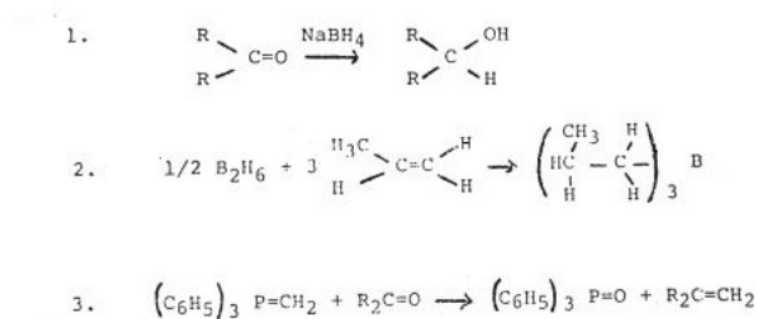


FIG. 4

En outre, Brown a introduit une classe de composés entièrement nouvelle, les organoboranes, obtenus en faisant réagir le diborane avec des oléfines (fig. 4.2).

Grâce aux travaux de Brown et de ses collègues, les organoboranes sont devenus les réactifs les plus polyvalents jamais créés en chimie organique. Ils peuvent être utilisés pour des réductions, des réarrangements et des additions. Ils ont ouvert une série de nouvelles possibilités pour relier les atomes de carbone entre eux.

La réaction de Wittig

Georg Wittig a été professeur à Fribourg, Tübingen et Heidelberg. Il est aujourd'hui professeur émérite. Il a développé de nouvelles méthodes de synthèse d'une importance considérable et a étudié les mécanismes réactionnels. Sa réalisation la plus importante est la découverte de la

réaction de réarrangement qui porte son nom. Dans la réaction de Wittig (fig. 4.3), un composé phosphoré organique avec une double liaison entre le phosphore et le carbone réagit avec un composé carbonylé. L'oxygène du composé carbonylé est échangé contre du carbone, le produit étant une oléfine. Cette méthode de fabrication des oléfines a ouvert de nouvelles possibilités, notamment pour la synthèse de substances biologiquement actives contenant des doubles liaisons carbone-carbone. Par exemple, la vitamine A est synthétisée industriellement par la réaction de Wittig.

Les résultats obtenus par Brown et Wittig ont ouvert de nouvelles perspectives dans le domaine de la synthèse organique et ont fortement stimulé le développement de leur science. Leurs méthodes ont été rapidement introduites non seulement dans les laboratoires de chimie, mais aussi dans les manuels élémentaires et les stages de laboratoire.

Les acides nucléiques

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1980 pour moitié à Paul Berg, professeur à l'université Stanford,

« pour ses études fondamentales sur la biochimie des acides nucléiques, en particulier sur l'ADN recombinant ».

L'autre moitié est attribuée conjointement à Walter Gilbert, professeur à l'université Harvard, et à Frederick Sanger, professeur à l'université de Cambridge,

« pour leurs contributions à la détermination des séquences de bases dans les acides nucléiques ».

Les attributs de la vie et des organismes vivants, tels que la capacité de reproduction, la croissance, la mobilité et la réponse aux stimuli externes, sont des manifestations extérieures d'un réseau très compliqué de réactions chimiques couplées. La machinerie chimique d'une cellule vivante est régie par l'ADN (acide désoxyribonucléique) contenu dans ses chromosomes. L'ADN s'acquitte de sa tâche en déterminant les enzymes qu'une cellule doit fabriquer. Les enzymes confèrent à la cellule sa structure chimique caractéristique par leur capacité à accélérer (catalyser) des réactions chimiques données d'une manière spécifique. Les scientifiques qui ont reçu le prix Nobel de chimie en 1980 ont développé des méthodes qui permettent de cartographier de manière très détaillée la structure et la fonction de l'ADN.

Les acides nucléiques (par exemple l'ADN) et les protéines (par exemple les enzymes) sont constitués de molécules géantes (macromolécules), qui sont construites à partir de molécules plus petites, fonctionnant comme des éléments de construction, reliées entre elles en de longues chaînes. Les éléments constitutifs de l'ADN sont appelés nucléotides et ceux des enzymes sont appelés acides aminés. Nous savons, grâce à des recherches qui ont déjà donné lieu à des prix Nobel, que l'ADN exprime son message génétique par la séquence de ses éléments constitutifs, qui détermine la séquence des acides aminés dans une enzyme. Mais la machinerie chimique diffère d'une cellule à l'autre. Il existe donc des parties de la molécule d'ADN qui contrôlent la quantité de son message qui sera copiée. Dans les organismes supérieurs, les chromosomes contiennent en outre de l'ADN dont la fonction est inconnue jusqu'à présent.

Les contributions scientifiques récompensées en 1980 par des prix Nobel ont considérablement accru notre connaissance de la manière dont l'ADN, en tant que porteur des caractéristiques génétiques, régit la machinerie chimique de la cellule. Berg a été le premier chercheur à construire une molécule d'ADN recombinant, c'est-à-dire une molécule contenant des parties d'ADN provenant de différentes espèces, par exemple un chromosome d'un virus combiné à des gènes d'un chromosome bactérien. Son expérience pionnière a permis de développer une nouvelle technologie, souvent appelée génie génétique ou manipulation des gènes, qui a déjà eu d'importantes applications pratiques, comme la fabrication d'hormones humaines à l'aide de bactéries. Berg a cependant réalisé son expérience dans le cadre d'une analyse approfondie du chromosome d'un virus simien (appelé SV 40). Les virus contiennent de l'ADN ou parfois de l'ARN, un autre acide nucléique. Ils provoquent des maladies en introduisant des informations génétiques étrangères dans une cellule et en perturbant ainsi sa machinerie chimique. Les molécules d'ADN des virus étant relativement petites, elles constituent d'excellents objets de recherche pour l'étude de la relation entre la structure chimique et la fonction biologique de l'ADN.

Gilbert et Sanger ont développé indépendamment différentes méthodes pour déterminer la séquence exacte des éléments constitutifs des nucléotides dans l'ADN. Parmi les applications des méthodes de séquençage, on peut mentionner que Gilbert a étudié la structure des parties d'un chromosome bactérien qui contrôlent la lecture (transcription) du message génétique. Sanger a été responsable de la première détermination complète de la séquence d'une molécule d'ADN. Il a établi la séquence des 5 375 éléments constitutifs de l'ADN d'un virus bactérien appelé Phi-X174. La méthode de Sanger a également été utilisée pour déterminer la séquence de l'ADN humain, ce qui a conduit à la découverte surprenante que le code génétique n'est pas universel, c'est-à-dire qu'il n'est pas le même dans tous les organismes vivants, depuis les virus et les bactéries jusqu'à l'homme.

Les recherches de séquences avec les méthodes de Gilbert et de Sanger ainsi que la technique de l'ADN recombinant constituent d'excellents outils pour la poursuite des recherches sur la structure et la fonction du matériel génétique. Les déterminations de séquences sont également importantes pour la planification d'une technologie de recombinaison de l'ADN rationnelle et efficace. Il existe donc une relation étroite entre les contributions des trois scientifiques, ce qui explique qu'ils partagent le prix Nobel.

Les recherches de Berg, Gilbert et Sanger nous ont donné un aperçu détaillé de la base chimique de la machinerie génétique des organismes vivants. Elles ont déjà servi de base à d'importantes applications techniques. Dans une perspective plus large, elles joueront certainement un rôle décisif dans nos efforts pour comprendre la nature du cancer, car dans cette maladie, il y a un dysfonctionnement dans le contrôle par le matériel génétique de la croissance et de la division des cellules.

Le déroulement des réactions chimiques

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1981 à Kenichi Fukui, professeur à l'université de Kyoto, et à Roald Hoffmann, professeur à l'université Cornell,

« pour leurs théories développées indépendamment concernant le déroulement des réactions chimiques ».

Les transformations chimiques de la structure microscopique (atomique) de la matière se déroulent sur Terre depuis des milliards d'années. Ces transformations, ou réactions, jouent un rôle dans le drame du développement de notre planète. L'une des conditions préalables à la vie sur Terre est que les réactions chimiques soient régies par des lois naturelles. Pendant des milliers d'années, l'homme a utilisé activement les processus de transformation chimique pour maîtriser son environnement, pour préparer les aliments et les boissons, pour fabriquer des outils et des vêtements, pour lutter contre les maladies, etc. Cette utilisation active a été initiée par des découvertes fortuites faites dans le cadre de la vie pratique quotidienne. Avec le temps, la masse des connaissances empiriques s'est tellement accrue qu'il a fallu recourir à des concepts théoriques pour avoir une vue d'ensemble significative. Les théories sont donc devenues nécessaires pour continuer à utiliser les réactions chimiques de manière consciente et systématique. Les efforts des lauréats du prix de chimie doivent être considérés comme l'un des maillons de cette chaîne de développement continu.

Les travaux des lauréats visent à anticiper théoriquement le déroulement des réactions chimiques. Ils s'appuient sur la mécanique quantique (théorie dont le point de départ est que les plus petits éléments constitutifs de la matière peuvent être considérés à la fois comme des particules et comme des ondes), qui tente d'expliquer le comportement des atomes. Les théories des lauréats du prix de chimie se sont développées en étroite interaction avec les résultats empiriques des chimistes expérimentateurs. Le premier travail théorique vraiment important de Hoffmann a été réalisé en 1965 en collaboration avec R. B. Woodward à l'université Harvard. Woodward (décédé en 1979) a reçu le prix Nobel de chimie en 1965 pour des contributions d'une toute autre nature : pour ses réalisations exceptionnelles dans la construction expérimentale de molécules organiques complexes. Fukui a commencé son travail

scientifique dans le domaine de la chimie expérimentale.

Il y a plus de 25 ans, Fukui a montré que certaines propriétés des orbitales des électrons les plus faiblement liés et des orbitales électroniques inoccupées « les plus facilement accessibles » avaient une importance inattendue pour la réactivité chimique des molécules. Il a appelé ces orbitales « orbitales frontières ». La théorie des orbitales frontières de Fukui n'a d'abord attiré que peu d'attention. Au milieu des années 1960, Fukui et Hoffmann ont découvert presque simultanément et indépendamment l'un de l'autre que les propriétés de symétrie des orbitales frontières pouvaient expliquer certaines réactions jusqu'alors difficiles à comprendre. Cette découverte a donné lieu à une activité de recherche exceptionnellement intense, à la fois théorique et pratique, dans de nombreuses régions du monde. Fukui et d'autres chercheurs ont fait de la théorie des orbitales frontières un outil extrêmement puissant pour comprendre la réactivité des molécules. Hoffmann et ses collaborateurs ont développé les observations qu'il avait faites avec Woodward. Ces observations forment ce qu'on appelle la théorie de la conservation de la symétrie orbitale dans les réactions chimiques. L'interaction orbitale et les relations de symétrie entre molécules ou parties de molécules sont des concepts fondamentaux des théories de Fukui et de Hoffmann.

L'une des caractéristiques de la méthode utilisée par Fukui et Hoffmann pour s'attaquer à des problèmes difficiles et compliqués est qu'ils ont réussi à faire des généralisations grâce à des simplifications. C'est là que réside la clé de la force de leurs théories. Les modèles théoriques introduits par Fukui et Hoffmann sont utilisés dans de nombreuses branches de la chimie depuis les années 1970. Leur méthode de conception du déroulement des réactions chimiques est utilisée aujourd'hui, par exemple, par les chimistes qui étudient les processus vitaux et par ceux qui fabriquent de nouveaux médicaments.

De bons modèles théoriques guident les chercheurs expérimentaux et leur font gagner du temps. Les théories de Fukui et de Hoffmann sont des jalons dans le développement de notre compréhension du déroulement des réactions chimiques. Cette évolution n'a cependant pas été interrompue par les travaux primés. Ces travaux ont inspiré de nouvelles voies de progrès. Fukui et Hoffmann comptent aujourd'hui parmi les chercheurs les plus actifs dans ces domaines.

Des complexes d'acides nucléiques et de protéines

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1982 à Aaron Klug, du laboratoire de biologie moléculaire du Conseil de la recherche médicale à Cambridge en Angleterre,

« pour le développement de la microscopie électronique en cristallographie et l'élucidation structurale de complexes d'acides nucléiques et de protéines importants sur le plan biologique ».

La vie est un phénomène chimique. Les organismes vivants sont les plus compliqués de tous les systèmes chimiques de l'Univers. Contrairement à la matière morte qui nous entoure, la vie se caractérise par un haut degré d'ordre et d'organisation. Les éléments constitutifs de la cellule sont en grande partie des molécules géantes (macromolécules) dans lesquelles des milliers d'atomes occupent une disposition unique dans l'espace, propre à chaque substance. La cellule contient également des structures ordonnées, les organites, qui sont de grands agrégats de différentes macromolécules. De nombreuses fonctions biochimiques importantes sont associées à ces agrégats moléculaires. À titre d'exemple, on peut mentionner que la machinerie chimique de l'hérédité est localisée dans le noyau cellulaire, et que d'autres organites, les mitochondries, sont les centrales électriques de la cellule, produisant de l'énergie par combustion.

L'objectif de la biochimie est d'expliquer une fonction biologique sur la base de la structure chimique. Une étape importante de la recherche biochimique consiste donc à isoler et à déterminer la structure des composants macromoléculaires de la cellule et des agrégats fonctionnels qu'ils forment. Les substances chimiques pures peuvent souvent être obtenues sous forme de cristaux, dans lesquels la position des atomes et molécules constitutifs est répétée de manière périodique. Dans ce cas, il existe une méthode générale pour la détermination de la structure. Cette méthode est basée sur l'interprétation du motif spécifique créé lorsque des rayons X sont diffusés par des atomes dans un arrangement périodique. Le principe de la diffraction des rayons X est ancien et a été récompensé par le prix Nobel de physique dès 1915. Ce n'est que bien plus tard que la méthode a été suffisamment développée pour détermi-

ner la structure des macromolécules biologiques. Max Perutz et John Kendrew ont reçu le prix Nobel de chimie en 1962 pour leurs recherches sur la structure des protéines par diffraction des rayons X.

Les agrégats moléculaires complexes, tels que les membranes, les fibres musculaires et les chromosomes, ne peuvent généralement pas être obtenus sous forme de cristaux tridimensionnels hautement ordonnés, adaptés à la détermination de la structure par diffraction des rayons X. Aaron Klug, le lauréat en 1982, a mis au point une méthode de détermination structurale des agrégats moléculaires biologiquement fonctionnels. Sa technique repose sur une combinaison ingénieuse de la microscopie électronique et des principes des méthodes de diffraction.

La microscopie électronique est utilisée depuis longtemps pour obtenir une image bidimensionnelle d'objets biologiques. La capacité de cette méthode à donner une image claire de la structure est toutefois limitée par plusieurs facteurs. Les molécules de la vie sont principalement constituées d'atomes légers, ce qui rend l'image peu contrastée. Il est possible d'augmenter le contraste avec de longues durées d'exposition, mais cela comporte le risque que la structure soit détruite par les radiations. Au lieu de cela, le contraste est généralement amélioré par la « coloration » avec des métaux lourds, ce qui peut également entraîner une déformation de la structure.

Klug a montré que les images d'objets biologiques apparemment dépourvues de contraste contiennent souvent une grande quantité d'informations structurales, qui peuvent être rendues disponibles par une manipulation mathématique de l'image originale. Sa méthode permet d'obtenir des images de haute qualité au microscope électronique avec de très faibles doses de rayonnement et sans utiliser de colorants à base de métaux lourds. De cette manière, les modifications de l'échantillon sont minimisées, de sorte que l'image du microscope électronique à haute résolution est une représentation fidèle de la structure biologique originale. La méthode ne donne qu'une projection bidimensionnelle de l'échantillon, mais Klug a montré qu'une reconstruction tridimensionnelle de l'objet peut être obtenue en collectant des images dans plusieurs directions de projection différentes.

La méthode de Klug permet de déterminer avec une haute résolution les structures d'agrégats moléculaires importants sur le plan fonctionnel. Klug lui-même a principalement étudié les complexes entre les acides nucléiques et les protéines, les substances clés de la vie. Un acide nucléique, l'ADN, est porteur des caractères de l'hérédité dans le chromosome du noyau cellulaire et forme des complexes géants avec

des protéines spécifiques, les histones. Des complexes acides nucléiques-protéines moins complexes se trouvent dans les virus, dont on peut dire qu'ils sont du matériel génétique sans cellule propre. Klug a utilisé tout l'arsenal de la chimie structurale, y compris sa propre méthode, pour étudier la structure de plusieurs virus, par exemple le virus de la mosaïque du tabac. Ses études structurales montrent que le virus de la mosaïque du tabac contient un long brin d'acide nucléique qui est arrangé en forme d'hélice par l'interaction avec pas moins de 2 130 molécules de protéines identiques. Les recherches structurales de Klug ont également permis d'obtenir une image détaillée de la formation de la particule virale à partir d'un mélange d'acides nucléiques et de protéines. Il a ainsi mis en lumière un principe biochimique très important, à savoir la formation spontanée d'agrégats moléculaires fonctionnels complexes à partir des composants moléculaires.

Le complexe ADN-protéine des noyaux cellulaires, la chromatine, est condensé en chromosomes au cours de la division cellulaire. Dans une cellule donnée, seule une partie du message génétique contenu dans l'ADN est transcrite, un fait qui doit également être lié aux changements structuraux de la chromatine. La connaissance de la structure de la chromatine est donc d'une grande importance pour la compréhension des fonctions de contrôle de la cellule.

La chromatine est un agrégat moléculaire trop grand pour permettre une détermination directe de sa structure, même par la méthode de Klug. Avec ses collaborateurs, Klug a toutefois réussi à décomposer la chromatine en fragments suffisamment petits pour être étudiés par diffraction des rayons X et microscopie électronique. Klug a ensuite pu construire un modèle pour les chromosomes sur la base de sa connaissance de la structure du fragment.

Les recherches de Klug sur les structures biochimiques ont permis d'obtenir une image détaillée des arrangements fonctionnels dans les complexes acide nucléique-protéine d'importance biologique. Elles ont déjà fourni des indices sur le problème de la différenciation cellulaire, étant donné que la transcription du message génétique dans une cellule est sous le contrôle de la structure. À long terme, la poursuite des études structurales de la chromatine sera sans aucun doute d'une importance cruciale pour notre compréhension de la nature du cancer, dans lequel le contrôle de la croissance et de la division des cellules par le matériel génétique ne fonctionne plus.

Les réactions de transfert d'électrons dans les complexes métalliques

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1983 à Henry Taube, professeur à l'université Stanford,

« pour ses travaux sur les mécanismes des réactions de transfert d'électrons, en particulier dans les complexes métalliques ».

Les réactions chimiques étaient connues de l'homme bien avant que la chimie n'atteigne le statut de science. On a observé que les substances changeaient de propriétés sous certaines conditions extérieures, ce qui est une caractéristique des réactions chimiques. Les Égyptiens de l'Antiquité ont ainsi découvert que si la malachite, un minéral vert, était cuite avec du charbon de bois, on obtenait un métal rouge, le cuivre. Ils ont également constaté que la cuisson de l'argile permettait d'obtenir des produits céramiques dont les propriétés étaient très différentes de celles de l'argile.

Bien avant cela, l'homme avait constaté qu'un morceau de bois sec prenait feu si on le chauffait suffisamment : les changements de propriétés des substances ne se produisaient que sous certaines conditions. La température a été très tôt le facteur que l'on a fait varier pour obtenir des changements. On a également constaté très tôt que la vitesse à laquelle les changements se produisaient dépendait souvent de la température. La découverte de la poudre noire a aussi permis de constater que les processus pouvaient se dérouler très rapidement et conduire à des explosions. La branche de la chimie qui s'intéresse à la vitesse des réactions chimiques est connue sous le nom de cinétique chimique. On dit des scientifiques qui s'efforcent d'expliquer cette vitesse qu'ils étudient le mécanisme des réactions chimiques.

Des millénaires d'hypothèses, d'expériences et d'observations devaient s'écouler avant qu'une base scientifique assez solide ne soit créée. Au début du XX^e siècle, les progrès avaient été considérables. En particulier, on avait abouti à une description physico-mathématique des réactions. Il était possible d'exprimer en chiffres et en formules les conditions qui déterminent si une réaction chimique se produira, et il était possible de fournir des équations mathématiques pour la

rapidité avec laquelle elle se produit. On a également commencé à traiter les réactions qui ne se déroulent pas complètement dans une seule direction, contrairement à celles mentionnées ci-dessus. On s'est rendu compte qu'il existait des équilibres chimiques et qu'il était possible de les traiter théoriquement. Les équilibres chimiques se caractérisent par le fait que les ions ou les molécules qui réagissent, bien qu'ils soient en moyenne liés les uns aux autres par une liaison donnée, ne sont pas permanents et que les liaisons sont toujours rompues et rétablies. Trois grands types de réactions d'équilibre ont pris une importance prépondérante en chimie. Les concepts d'acide et de base ont été combinés dans les réactions acide/base et dans la notion de pH.

Les ions métalliques dissous dans l'eau peuvent attirer des ions ou des molécules. Ce phénomène est connu sous le nom de formation de complexes et se produit généralement, mais pas toujours, sous la forme d'une réaction d'équilibre. Enfin, la combustion du morceau de bois brûlant et la production de cuivre métallique à partir de son minerai par une réaction avec du charbon de bois ont été généralisées en tant qu'oxydation et réduction. On a également constaté que l'oxydation et la réduction sont associées à un transfert d'électrons, par exemple dans les ions métalliques tels que le cobalt et le chrome. Dans certaines conditions, il est possible de faire réagir du cobalt ayant trois charges positives avec du chrome ayant deux charges positives, le cobalt ne gardant que deux charges positives tandis que le chrome en obtient trois. L'effet est donc qu'un électron de charge négative a été transféré du chrome bivalent au cobalt trivalent. Ce phénomène est particulièrement fréquent dans les complexes d'ions métalliques. Taube a reçu le prix Nobel 1983 pour ses études sur les mécanismes de transfert d'électrons dans les complexes métalliques. Mieux que quiconque, il nous a aidés à comprendre comment ces transferts d'électrons ont lieu. Il a notamment étudié les conditions structurales préalables au transfert d'électrons dans les complexes métalliques. Le processus de transfert d'électrons en tant que tel est un problème majeur distinct en chimie et en physique théoriques, auquel d'autres scientifiques ont contribué plus que Taube.

Quelles sont les expériences réalisées par Henry Taube et quelles conclusions a-t-il pu tirer ? Dans ses études, il est parti du fait que les ions trivalents du cobalt et du chrome ne forment pas de complexes avec équilibre (un exemple des exceptions déjà évoquées). Les ions ou molécules qui sont liés à ces ions métalliques sont donc liés à eux sans jamais les quitter. Mais les ions bivalents correspondants forment des

complexes avec équilibre. Si un ion ou une molécule lié à l'ion trivalent (dans ce cas, le cobalt trivalent) pouvait être marqué d'une manière ou d'une autre, il serait possible de trouver expérimentalement si cet ion ou cette molécule marqué dans le transfert d'électron a été transféré en même temps à l'autre ion métallique (dans ce cas, le chrome bivalent), c'est-à-dire dans la direction opposée à celle de l'électron dans le cas présent. C'est exactement ce que Taube a constaté et il en a tiré la conclusion qu'avant que le transfert d'électron puisse avoir lieu, un pont s'est formé entre les ions métalliques de l'ion ou de la molécule qui a changé de place. Il l'a vérifié dans un grand nombre de cas et a étudié la manière dont le transfert d'électrons était affecté par des modifications de la molécule formant le pont.

L'étape suivante a consisté à allonger le pont entre les ions métalliques en utilisant des molécules capables de lier deux ions métalliques. Il a constaté que, dans certains cas, il y avait toujours un transfert d'électrons malgré la plus grande distance entre les ions métalliques. Il y avait donc une forme de ce que Taube appelle « l'attaque à distance ».

Une suite logique a été la liaison d'ions trivalents aux deux extrémités du pont avant de réduire ce complexe avec un ion bivalent (dans ce cas, l'euporium). Ce dernier réagit rapidement avec l'un des ions métalliques et Taube a pu alors suivre le lent transfert à l'intérieur du complexe (dans ce cas, du ruthénium au cobalt) en s'affranchissant de toute hypothèse sur la rapidité de formation du pont.

Enfin, Taube a pris des ions métalliques trivalents identiques de part et d'autre du pont, ce qui lui a permis d'étudier si, lors de la réduction d'un électron, celui-ci était capturé par l'un des ions métalliques identiques ou s'il appartenait aux deux, un phénomène connu sous le nom de délocalisation (la délocalisation donne généralement lieu à des couleurs vives, comme dans le bleu de Prusse).

Tous ces travaux ont été dominés, tant sur le plan expérimental que théorique, par Taube qui, selon l'un des membres du jury, a été le premier à faire des découvertes majeures dans l'ensemble du domaine de la chimie, dans dix-huit cas répertoriés. Les exemples sélectionnés ici, qui sont tous inclus dans le prix, peuvent sembler assez spécialisés, pour ne pas dire ésotériques. Cependant, au cours des dix dernières années, il est devenu de plus en plus évident que les idées de Taube peuvent être appliquées de manière considérable, en particulier dans le domaine de la biochimie. Ainsi, toute respiration associée à la consommation d'oxygène est également associée à des transferts d'électrons. Un nombre croissant de scientifiques dans ce domaine basent leurs tra-

vaux sur les concepts de Taube concernant les transferts d'électrons dans les complexes métalliques.

Il convient d'ajouter que, comme cela a déjà été souligné, Taube a apporté des contributions majeures à l'ensemble de la chimie des complexes. Ainsi, il a été le premier à produire un complexe entre un ion métallique trivalent, qui était basé sur les idées développées par Taube dans ses études sur le transfert d'électrons.

Voici enfin une citation de l'un des rapports du comité Nobel sur Taube :

« Il ne fait aucun doute que Henry Taube est l'un des chercheurs les plus créatifs de notre époque dans le domaine de la chimie de coordination dans toute son étendue. Pendant trente ans, il a été à la pointe de la recherche dans plusieurs domaines et a eu une influence décisive sur les développements. »

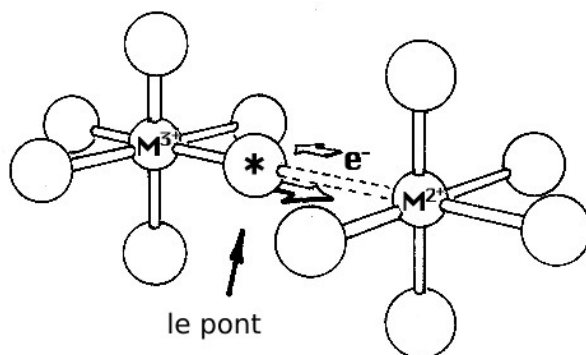


FIG. 5 – *Le pont*

La synthèse chimique sur matrice solide

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1984 à R. Bruce Merrifield, professeur à l'université Rockefeller à New York,

« pour avoir mis au point une méthodologie de synthèse chimique sur une matrice solide ».

Le lauréat a mis au point une méthode simple et ingénieuse d'obtention de peptides et de protéines. Cette méthode a créé des possibilités entièrement nouvelles dans le domaine de la chimie des peptides et des protéines, le domaine de recherche du lauréat, ainsi que dans le domaine de la chimie des acides nucléiques, où d'autres chercheurs ont appliqué les idées de Merrifield. La méthode de Merrifield a grandement stimulé les progrès en biochimie, en biologie moléculaire, en pharmacologie et en médecine. Elle revêt également une importance pratique, tant pour le développement de nouveaux médicaments que pour le génie génétique. Cette méthode consiste à lier le premier des nombreux résidus d'acides aminés qui composent une protéine à une substance spéciale appelée polymère. Cette synthèse est plus rapide que celles réalisées avec les méthodes antérieures et la quantité de produit final obtenue est considérablement plus importante.

Les réactions chimiques qui ont lieu dans les organismes vivants ne sont pas spontanées, mais nécessitent l'intervention de catalyseurs. Ces catalyseurs sont appelés protéines. La première étape de la formation (biosynthèse) d'une protéine dans un organisme vivant est la construction d'une molécule linéaire appelée peptide et composée d'un grand nombre de résidus d'acides aminés. En général, ces peptides peuvent être modifiés par la suite de plusieurs manières. Une vingtaine d'acides aminés sont couramment utilisés dans la biosynthèse des protéines et le nombre de variations possibles est pratiquement illimité. Un certain nombre d'hormones et d'autres substances qui régulent différents processus vitaux sont également des peptides, mais ces composés contiennent beaucoup moins de résidus d'acides aminés que les protéines.

Nous connaissons la structure détaillée d'un grand nombre de protéines et de peptides grâce aux efforts de Frederick Sanger (prix Nobel 1958) et de Stanford Moore et William H. Stein (prix Nobel 1972),

entre autres. Une contribution très importante a également été apportée par le chercheur suédois Pehr Edman, malheureusement décédé relativement jeune, qui a laissé derrière lui une méthode automatisée de détermination de la structure des peptides qui est aujourd'hui utilisée de manière routinière dans le monde scientifique. La synthèse chimique des peptides est une tâche importante pour la chimie organique et le principe généralement utilisé aujourd'hui pour cette synthèse a été développé il y a relativement longtemps par le lauréat du prix Nobel de chimie en 1902, Emil Fischer (fig. 6). Tous les acides aminés contiennent deux groupes fonctionnels typiques, un groupe acide (carboxylique) et un groupe basique (aminé). Lorsque le groupe amine d'un acide aminé réagit avec le groupe carboxylique d'un autre acide aminé, la liaison chimique qui en résulte donne naissance à un dipeptide. Pour que cette réaction se déroule de manière contrôlée, le groupe carboxylique de l'acide aminé 1 et le groupe amine de l'acide aminé 2, groupes qui ne doivent pas être impliqués dans la réaction, doivent être protégés. Si l'un de ces groupes protecteurs du dipeptide est ensuite sélectivement enlevé et si l'on effectue la réaction avec un troisième acide aminé contenant un groupe protégé, alors il se forme un tripeptide. Et ainsi de suite. Cette approche est simple en théorie, mais difficile en pratique. Après chaque étape, le produit doit être séparé des produits secondaires et des réactifs de départ qui n'ont pas réagi. La perte de produit est inévitable au cours de cette séparation. Lorsque le prix Nobel de chimie 1955 Vincent du Vigneaud a synthétisé l'ocytocine, une hormone peptidique qui n'est pas un peptide, il s'agissait d'un très grand pas en avant. Utiliser cette méthode pour synthétiser des peptides contenant quelque 100 résidus d'acides aminés est vraiment une tâche héroïque. Si le rendement de chaque étape de synthèse est de 90 %, ce qui est un très bon rendement, le rendement global après 100 étapes serait de 0,003 %. Pour obtenir des quantités mesurables du produit final, les premières étapes de la synthèse doivent donc être réalisées à très grande échelle et la synthèse devient très fastidieuse.

Merrifield a résolu ce problème d'une manière à la fois simple et ingénieuse (fig. 7). Il attache le premier acide aminé par son groupe carboxylique à un polymère solide. Après chaque étape de la synthèse, les sous-produits et les matériaux de départ restants peuvent ainsi être éliminés par filtration et lavage du polymère. Ce n'est que lorsque la synthèse est entièrement terminée que le peptide est retiré du polymère. Les avantages de cette méthode sont considérables. Le remplacement d'une procédure compliquée de séparation pour chaque produit

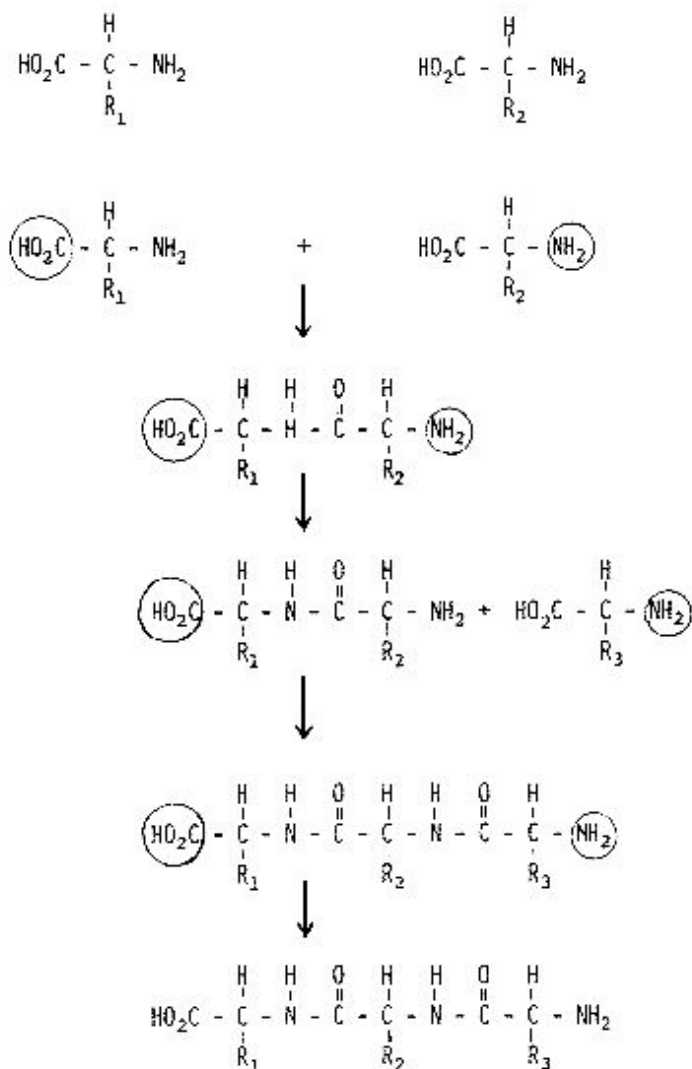


FIG. 6 – Synthèse d'un tripeptide selon la méthodologie conventionnelle. $\text{HO}_2\text{C}-$ est un groupe carboxylique, NH_2- un groupe aminé. Un cercle autour d'un groupe indique qu'il est protégé et qu'il ne peut donc pas réagir.

intermédiaire par une simple procédure de lavage permet de gagner beaucoup de temps. En outre, il s'est avéré possible d'augmenter le rendement de chaque étape individuelle à 99,5 % ou plus, un résultat qui ne peut pas être atteint en utilisant des approches synthétiques conventionnelles. Dans l'exemple donné ci-dessus, le rendement global final passerait ainsi de 0,003 % à 61 %. Enfin, cette méthode se prête également à l'automatisation. Des synthétiseurs automatiques de peptides sont désormais disponibles dans le commerce.

La méthodologie de Merrifield a révolutionné la chimie des peptides et des protéines et des milliers de peptides différents ont été synthétisés grâce à cette approche. La synthèse d'une enzyme active, la ribonucléase A, par Merrifield lui-même et ses collaborateurs, a constitué une étape importante à cet égard.

L'idée de Merrifield d'effectuer une synthèse en plusieurs étapes avec un composé fixé à une matrice solide comme matériau de départ a également été utilisée dans d'autres domaines. Le plus important d'entre eux est sans aucun doute la synthèse d'oligonucléotides, nécessaires à la recherche sur l'ADN hybride. Dans ce cas également, un appareil automatisé qui peut être programmé pour synthétiser les produits souhaités a été construit. Bien que Merrifield n'ait pas travaillé lui-même dans ce domaine, ce sont clairement ses idées qui ont trouvé une nouvelle application ici.

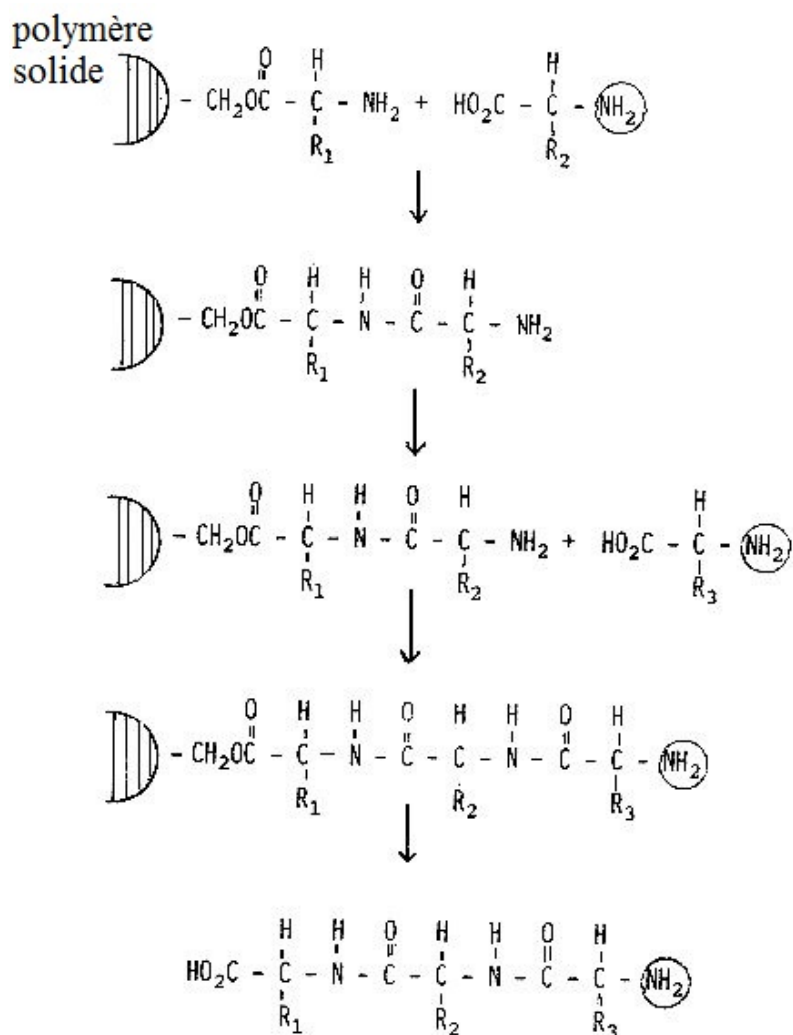


FIG. 7 – Synthèse d'un tripeptide selon la méthode de Merrifield.

Des méthodes directes pour la détermination des structures cristallines

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1985 à Herbert A. Hauptman, professeur à la Fondation médicale de Buffalo aux États-Unis, et à Jerome Karle, professeur au Laboratoire de recherche navale des États-Unis,

« pour leurs réalisations exceptionnelles dans le développement de méthodes directes pour la détermination des structures cristallines ».

Le prix est décerné à une méthodologie en raison de sa grande importance pour la recherche chimique. Grâce aux réalisations fondamentales de Hauptman et de Karle, les méthodes ont été développées pour devenir des instruments pratiques permettant de déterminer la structure des molécules dans les domaines de la chimie inorganique et de la chimie organique, notamment dans le domaine de la chimie des produits naturels.

La détermination de la structure implique la création d'une image tridimensionnelle de la position des atomes. Cette image représente la densité d'électrons dans le cristal. La densité est maximale au centre des atomes. Elle ne peut jamais être inférieure à zéro, et c'est sur ce fait que repose la méthode de Hauptman-Karle.

La détermination de la structure utilise un rayonnement d'une longueur d'onde si courte qu'il devient possible de « voir » les atomes. On utilise normalement les rayons X à cette fin. Cela signifie que la longueur d'onde doit être plus courte que la distance entre chaque atome. Les rayons X qui frappent un cristal sont déviés et concentrés dans différentes directions. On mesure l'intensité des rayons déviés. Mais pour déterminer la position des atomes dans un cristal, il ne suffit pas de connaître la direction et l'intensité des rayons, il faut aussi connaître la « phase » de chaque rayon dévié, c'est-à-dire le déplacement des ondes des différents rayons les uns par rapport aux autres.

Le fait que la densité électronique soit positive (soit les électrons existent, soit ils n'existent pas) limite les possibilités de déphasage. Hauptman et Karle ont construit des systèmes d'équations basés sur les valeurs des intensités mesurées et qui décrivent ces limitations. Les deux

scientifiques ont également mis au point une procédure de résolution des équations : les solutions donnent des liens directs entre les phases recherchées.

La validité de chaque équation n'étant que statistiquement probable, il est nécessaire d'effectuer un grand nombre de mesures et d'obtenir beaucoup plus d'équations que le nombre d'inconnues à déterminer. Bien que cela rende les déterminations de phase plus fiables, cela implique des calculs exhaustifs du type de ceux qui sont aujourd'hui réalisables grâce aux techniques informatiques modernes.

La méthode est dite « directe », car elle donne la structure directement à partir des données collectées, contrairement à d'autres méthodes.

Pour comprendre la nature des liaisons chimiques, la fonction des molécules dans des contextes biologiques et le mécanisme et la dynamique des réactions, la connaissance de la structure moléculaire exacte est absolument nécessaire.

Les lauréats du prix Nobel de chimie 1985, Herbert A. Hauptman et Jerome Karle, ont développé ces « méthodes directes » pour la détermination de la structure cristalline. La mise au point de cette méthode mérite un prix Nobel, car elle joue aujourd'hui un rôle de plus en plus important dans la recherche chimique. Il est donc important de se pencher d'abord sur la méthode.

Dès le début du xx^e siècle, les chimistes avaient une bonne compréhension de l'arrangement géométrique des atomes dans les composés carbonés. Mais ce n'est que grâce à la détermination de la structure par cristallographie aux rayons X qu'on a pu obtenir une image détaillée des distances entre les atomes et des angles entre les différentes liaisons. La spectroscopie et la diffraction des électrons ont joué un rôle complémentaire, surtout dans le cas de molécules les plus simples.

Jusqu'aux années 1960, c'est la détermination de l'arrangement des atomes qui a donné les nouveaux résultats les plus importants. L'ensemble de la chimie inorganique a été révolutionné, des principes de structure jusqu'alors totalement inconnus ayant été élucidés. Des progrès importants ont également été réalisés dans le domaine de la chimie des produits naturels. Une série de prix Nobel témoigne de cette évolution : von Laue en 1914, les Bragg père et fils en 1915, Pauling en 1954, Perutz et Kendrew en 1962, Crick, Watson et Wilkens en 1962, Hodgkin en 1964, Barton et Hassel en 1969, Lipscomb en 1976 et Klug en 1982.

Lipscomb a combiné la détermination de la structure avec des études

approfondies sur la nature des liaisons chimiques. C'est précisément cette théorie de la liaison chimique qui nécessite la connaissance de la structure exacte des molécules, c'est-à-dire la connaissance des distances et des angles de liaison avec précision.

La connaissance exacte de la structure est indispensable dans deux domaines de la chimie. L'un de ces domaines concerne les problèmes structuraux, en particulier ceux associés à la fonction des molécules dans des contextes biologiques. Dans ce domaine, un grand nombre de processus sont considérés de manière similaire sous l'appellation « processus signal-récepteur ». Des exemples de ces processus sont l'activité enzymatique, le couple antigène/anticorps, et le couple substance odorante/récepteur d'odeur. Pour comprendre ces processus signal-récepteur, il est nécessaire d'acquérir une connaissance aussi détaillée que possible des molécules de signal et des molécules de récepteur (site actif). Les molécules de signal sont relativement petites et leur structure peut être déterminée. La structure de la molécule réceptrice peut également être perçue par analogie avec des composés de faible poids moléculaire. Lorsqu'il s'agit de molécules géantes, il faut procéder à une détermination de la structure du type de celle pour laquelle Perutz et Kendrew ont reçu le prix Nobel. Pour déterminer les molécules de signal de faible poids moléculaire, il faut utiliser la méthode directe de Hauptman-Karle.

L'autre domaine important est l'étude du mécanisme et de la dynamique chimique des réactions. Les questions que se posent également les chimistes travaillant sur la synthèse organique sont par exemple les suivantes. Comment se déroule une réaction chimique au niveau moléculaire ? Comment une molécule se déplace-t-elle et comment sa structure est-elle modifiée lors des réactions chimiques ? Les réponses les plus importantes sont apportées par les chercheurs en chimie théorique, mais ceux-ci doivent à leur tour avoir une connaissance précise de la structure des molécules qui réagissent.

En résumé, les quinze dernières années ont été marquées par une forte augmentation des déterminations de structure réalisées en chimie inorganique et organique, y compris en chimie des produits naturels. Ces déterminations ont été effectuées principalement à l'aide de « méthodes directes ». Pour l'avenir, nous pouvons prévoir une augmentation des besoins en déterminations de structure de ce type.

S'il est facile d'expliquer l'importance pour la chimie de la mise au point des méthodes par les deux lauréats, il est beaucoup plus difficile, sans recourir à des formules mathématiques, de décrire la réalisation

elle-même d'une manière qui soit facile à comprendre.

Lorsque les rayons X frappent un cristal, ils ne sont déviés que dans certaines directions précises, où l'intensité de leur rayonnement peut être mesurée. Pour déterminer la disposition des atomes dans un cristal, il ne suffit cependant pas de connaître la direction et l'intensité. Il faut également connaître la « phase » de chaque rayon ainsi dévié. Dans des cas particuliers, il a été possible de résoudre ce « problème de phase » en utilisant le fait que les atomes « lourds » contenant de nombreux électrons diffusent les rayons X plus fortement que les atomes « légers ». Cette propriété des atomes lourds est utilisée à la fois dans la « méthodologie de Patterson », qui a été très importante en chimie inorganique structurale, et dans la « substitution isomorphe ». Cette dernière est utilisée pour déterminer la structure de molécules géantes telles que les protéines. Dans ce cas, les atomes lourds peuvent être liés à la protéine sans que sa structure ne soit sensiblement modifiée. Cela n'est toutefois pas possible pour un grand nombre de composés.

Deux faits ont créé les conditions pour le développement des méthodes « directes ». Le premier est que la densité électronique, qui diffuse les rayons X, ne peut jamais être négative. L'autre est que le nombre de mesures est beaucoup plus important que le nombre d'équations à résoudre, ce qui permet l'utilisation de méthodes statistiques. Dans des travaux réalisés entre 1950 et 1956, Hauptman et Karle ont jeté les bases d'une exploitation rationnelle de ces possibilités, en particulier avec l'utilisation d'inégalités.

L'immense importance de ce travail pour le développement ultérieur peut être facilement suivie dans la littérature. Cela ne veut pas dire que Hauptman et Karle soient les seuls responsables de ce développement. D'autres noms doivent être mentionnés en particulier. Avant que Hauptman et Karle ne publient leurs travaux, D. Harker et J. S. Kasper ont proposé l'utilisation d'une inégalité, qui représente un cas spécial dans le système Hauptman-Karle, et ont déterminé une structure compliquée en l'utilisant. D'importantes contributions conceptuelles ont également été apportées par D. Sayre, qui a anticipé l'approche pratique qui a été utilisée par la suite. Les contributions d'Isabel Karle et de M. Woolfson à l'utilisation pratique des méthodes directes ont été cruciales. À cet égard, le développement d'ordinateurs rapides a été une condition préalable à la pleine réalisation de la valeur de la méthode.

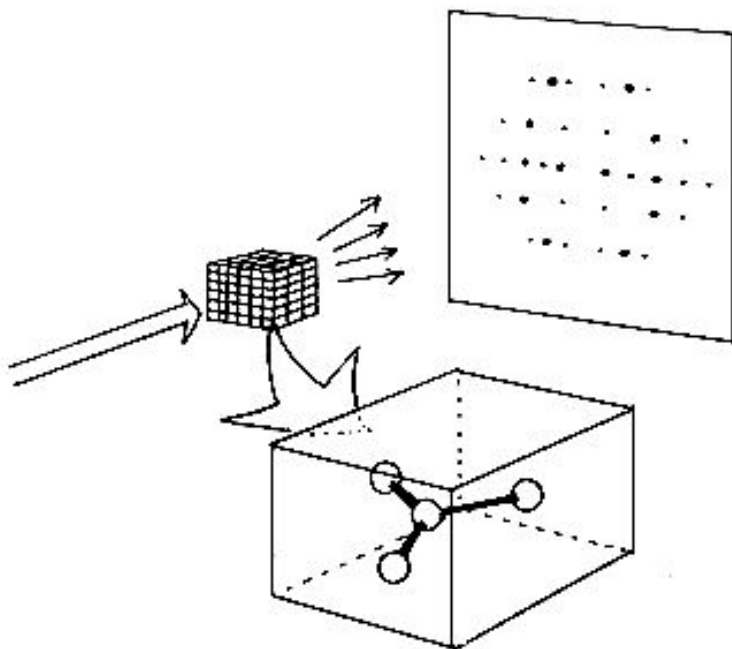


FIG. 8 – Des rayons X frappent un cristal. Le cristal contient une molécule qui se répète dans toutes les directions. Le cristal dévie les rayons X dans certaines directions précises, de sorte que le rayonnement est rendu visible par des taches d'intensités différentes, comme sur un film photographique. Pour déterminer la structure, il faut également connaître la « phase » de chaque rayon dévié. Cette détermination peut être effectuée à l'aide des « méthodes directes ».

La dynamique des processus chimiques élémentaires

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1986 conjointement à

- Dudley R. Herschbach, professeur à l'université Harvard,
- Yuan T. Lee, professeur à l'université de Californie à Berkeley,
- John C. Polanyi, professeur à l'université de Toronto,

« pour leurs contributions concernant la dynamique des processus chimiques élémentaires ».

Leurs recherches ont été d'une grande importance pour le développement d'un nouveau domaine de recherche en chimie, la dynamique des réactions, et ont permis de mieux comprendre le déroulement des réactions chimiques.

Dudley R. Herschbach a développé la méthode des faisceaux moléculaires croisés, des flux de molécules dirigés et bien définis, rendant possibles des études détaillées des réactions chimiques. Il a également élucidé la dynamique des principaux types de réaction. Yuan T. Lee, qui a d'abord travaillé en coopération avec Herschbach, a développé la méthode des faisceaux moléculaires croisés en vue de son utilisation pour des réactions générales. Il a notamment utilisé cette méthode pour l'étude de réactions importantes pour des molécules relativement grosses. John C. Polanyi a développé la méthode de la chimiluminescence infrarouge, dans laquelle l'émission infrarouge extrêmement faible d'une molécule nouvellement formée est mesurée et analysée. Il a utilisé cette méthode pour élucider les détails de la mise à disposition de l'énergie au cours des réactions chimiques.

Les molécules et les atomes de toutes les substances sont en perpétuel mouvement. Les collisions entre les molécules d'un gaz ou d'un liquide se produisent donc en permanence. Lorsque les molécules entrent en contact suffisamment étroit les unes avec les autres, une redistribution des atomes peut avoir lieu entre elles ou à l'intérieur de celles-ci. De nouvelles molécules se forment, appelées molécules produit, ce qui signifie qu'une réaction chimique a lieu. Pour qu'une réaction se produise, les molécules qui entrent en collision doivent souvent posséder des propriétés particulières, telles qu'une vitesse élevée ou une grande énergie interne.

La description classique de la manière avec laquelle les réactions chimiques se produisent et les vitesses de réaction sont mesurées appartient au domaine de la cinétique chimique. Ce domaine a connu un développement rapide au cours des dernières décennies, notamment en ce qui concerne les méthodes expérimentales. Le prix Nobel de chimie 1967 a été décerné à M. Eigen (République fédérale d'Allemagne), R. G. W. Norrish et G. Porter (Grande-Bretagne) pour leurs études sur les réactions chimiques extrêmement rapides. Cependant, à bien des égards, la compréhension fondamentale des caractéristiques moléculaires qui influencent la vitesse des réactions chimiques a été lente à se développer.

Les directions et les vitesses du mouvement moléculaire dans un gaz ou un liquide sont principalement aléatoires. Par conséquent, l'énergie cinétique des collisions entre les molécules est mal définie. Les détails de la réaction deviennent donc flous et ne peuvent être observés avec suffisamment de précision. Ce problème n'avait pas été résolu de manière satisfaisante avant le développement décrit ici.

Il a finalement été possible de résoudre le problème en utilisant des faisceaux moléculaires formés de flux moléculaires dirigés et spatialement bien définis de faible densité, souvent aussi avec des vitesses bien définies. Lorsque deux faisceaux moléculaires sont amenés à se croiser, les détails des réactions entre les molécules peuvent être étudiés. La technique des faisceaux moléculaires croisés constitue donc l'une des avancées les plus importantes dans le domaine de la dynamique des réactions.

Dudley R. Herschbach a participé au développement de cette méthode presque dès le début. Ses réalisations extrêmement importantes concernaient par exemple l'étude des réactions directes à courte durée de vie, en particulier des deux principaux types de réactions, le « rebond » et le « stripage ». Il a complété la procédure couramment utilisée de détection des molécules produites en les déviant dans des champs magnétiques et électriques, contournant ainsi l'un des problèmes largement négligés inhérents aux premières expériences. La découverte des premiers complexes réactionnels à longue durée de vie dans les faisceaux croisés a été rapidement suivie d'une description théorique de leur formation et de leur désintégration. La grande importance du moment angulaire a été observée pour la première fois dans ces réactions. Des études ultérieures plus approfondies, menées notamment par Lee, ont clairement montré que ce type de réaction à longue durée de vie est d'une grande importance générale.

Au cours de cette première étape du développement du domaine des faisceaux moléculaires croisés, les réactions entre les atomes alcalins et d'autres molécules étaient presque les seules à pouvoir être étudiées, en raison de la méthode de détection utilisée à l'époque. Plusieurs groupes de recherche ont développé des machines à faisceaux croisés pour des réactions plus générales. L'une des plus sophistiquées a été développée au laboratoire de Herschbach, notamment par Yuan T. Lee. Cette « supermachine » utilisait deux faisceaux moléculaires croisés bien définis et un détecteur spectrométrique de masse mobile, incorporant l'ionisation par impact électronique et plusieurs étapes de pompage différentiel.

Lee et Herschbach, ainsi que d'autres chercheurs, ont utilisé ce type d'appareil à faisceaux moléculaires pour étudier en détail un grand nombre de réactions chimiques. Lee a mené le développement vers des systèmes réactifs chimiquement importants en étudiant les réactions entre des molécules organiques et des atomes de fluor ou d'oxygène. Pour de tels grands systèmes, on a observé des réactions directes de courte durée ainsi que des réactions de longue durée. Cela confirme la validité universelle des premiers résultats des études sur les systèmes réactionnels contenant des alcalins. Lee a étudié des réactions extrêmement importantes, d'une importance immédiate pour la chimie de la combustion et la chimie atmosphérique au cours des dernières années.

Une autre méthode très importante pour l'étude détaillée des réactions chimiques a été développée par Polanyi, la méthode de chimioluminescence infrarouge. Ce développement a eu lieu en même temps que celui des faisceaux moléculaires croisés. Cette méthode complémentaire ressemble à bien des égards à la méthode des faisceaux moléculaires croisés, mais elle implique la mesure et l'analyse de l'émission infrarouge extrêmement faible des molécules produites dans certaines réactions chimiques. L'énergie excédentaire de la réaction est déposée sous forme d'énergie interne dans les molécules produites qui, après un certain temps, émettent l'énergie sous forme de lumière infrarouge. L'analyse spectroscopique de cette lumière révèle directement les états quantiques occupés par les molécules produites. Cela donne des informations indirectes mais extrêmement importantes sur la surface multidimensionnelle qui décrit l'énergie potentielle du système. La surface d'énergie potentielle est le facteur fondamental, mais dans la plupart des cas largement inconnu, qui détermine le comportement détaillé d'une réaction chimique.

Polanyi a, dans une large mesure, combiné une description de la

surface d'énergie potentielle pour les réactions étudiées avec les résultats expérimentaux. Il a par exemple décrit comment l'existence et la localisation d'une barrière énergétique sur la surface d'énergie potentielle modifie la dynamique de la réaction. En outre, il a observé que les molécules produites appartiennent dans certains cas à deux classes différentes, bien séparées, en ce qui concerne la distribution de l'énergie interne. La méthode qu'il a mise au point peut être considérée comme un premier pas vers les méthodes actuelles plus sophistiquées, mais aussi plus compliquées, basées sur le laser pour l'étude de la dynamique des réactions chimiques.

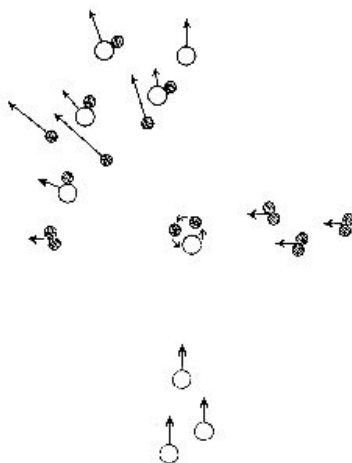


FIG. 9 – La figure montre deux flux moléculaires dirigés, c'est-à-dire des faisceaux moléculaires idéalisés. Dans la zone de croisement, une réaction peut avoir lieu et de nouvelles molécules peuvent se former. Dans ce cas particulier, les atomes d'oxygène (cercles ouverts) réagissent avec les atomes d'hydrogène (deux cercles remplis) et forment un complexe de longue durée, qui est une molécule d'eau riche en énergie et donc instable. Chaque complexe se dissocie finalement en un atome d'hydrogène et un radical hydroxyle. Cette réaction a été étudiée dans des faisceaux moléculaires croisés ainsi qu'avec la chimiluminescence infrarouge.

Des molécules qui imitent d'importants processus biologiques

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1987 à

- Donald J. Cram, professeur à l'université de Californie à Los Angeles,
- Jean-Marie Lehn, professeur à l'université Louis Pasteur à Strasbourg et au Collège de France à Paris,
- Charles J. Pedersen, ancien chercheur de la firme Du Pont à Wilmington dans le Delaware,

« pour le développement et l'utilisation de molécules avec des interactions hautement sélectives du fait de leurs structures ».

Le prix a été décerné pour le développement et l'utilisation de molécules capables de se « reconnaître » mutuellement et de choisir avec quelles autres molécules elles formeront des complexes. Les lauréats ont été récompensés pour avoir synthétisé des composés organiques de faible poids moléculaire et aux propriétés très particulières. Les molécules de ces composés sont conçues principalement pour lier des cations (ions positifs), mais aussi des anions (ions négatifs) et des molécules neutres, de manière spécifique et sélective. Les trois chercheurs ont étudié les propriétés chimiques et physiques de ces complexes et ont élucidé les facteurs qui déterminent la capacité des molécules à se reconnaître les unes les autres et à s'emboîter comme une clé s'emboîte dans une serrure.

Ils ont ainsi produit des molécules qui imitent le mode d'action des enzymes. Les recherches des lauréats ont été d'une grande importance pour les développements dans les domaines de la chimie de coordination, de la synthèse organique, de la chimie analytique et de la chimie bioorganique et bioinorganique, et ont ainsi jeté les bases d'un domaine de recherche interdisciplinaire actif en chimie, que l'on appelle aujourd'hui la « chimie hôte-invité » ou « chimie supramoléculaire ».

La capacité des molécules à se reconnaître mutuellement et à former des complexes bien définis est à la base de nombreux processus biologiques. Des exemples bien connus sont les substrats liés aux enzymes, les substances de signalisation liées aux récepteurs, les anticorps liés aux antigènes et les ions métalliques liés aux ionophores. Dans la plupart

des cas, un ou plusieurs composés de faible poids moléculaire se lient à une région spécifique d'un composé de poids moléculaire élevé, le plus souvent une protéine ou un acide nucléique. La liaison est très spécifique et sélective et le composé de faible poids moléculaire doit s'adapter au composé de poids moléculaire élevé comme une clé dans une serrure.

Les spécialistes de chimie minérale rêvent depuis longtemps de synthétiser des composés organiques relativement simples qui remplissent les mêmes fonctions que les protéines naturelles. De grands progrès ont été réalisés dans ce sens au cours des vingt dernières années. Ce sont les réalisations pionnières dans ce domaine particulier qui sont récompensées en 1987.

En 1967, Charles J. Pedersen a publié deux travaux devenus des classiques, qui décrivent des méthodes de synthèse de polyéthers cycliques qu'il a nommés « éthers couronnes ». Pedersen a montré que ces composés ont des propriétés remarquables et inattendues et qu'ils peuvent même se lier dans des complexes avec les ions des métaux alcalins que sont le lithium, le sodium, le potassium, le rubidium et le césium, l'ion lithium étant le plus petit et l'ion césium le plus grand. Il a également constaté que, selon la structure de l'éther couronne, le potassium pouvait par exemple être lié avant le césium. En termes simples, la sélectivité est déterminée par le fait que les différents éthers couronnes comportent des « trous » de différentes tailles, dans lesquels s'insèrent différents ions métalliques sphériques.

En s'appuyant sur la découverte fondamentale de Pedersen, Jean-Marie Lehn a développé en 1969 des composés bicycliques de type éther couronne qu'il a appelés « cryptands » et qui présentent une sélectivité encore plus élevée lors de la formation de complexes.

Jean-Marie Lehn et Donald J. Cram ont ensuite développé des composés organiques de plus en plus sophistiqués qui, lorsqu'ils forment des complexes, laissent des fissures et des cavités où peuvent se lier des composés de faible poids moléculaire ayant différents types de géométrie. Avec ces travaux, Pedersen, Lehn et Cram ont jeté les bases de ce qui est aujourd'hui l'un des domaines les plus actifs et les plus vastes de la recherche chimique, un domaine pour lequel Cram a inventé le terme de « chimie hôte-invité » tandis que Lehn l'appelle « chimie supramoléculaire ».

En particulier, Cram a conçu des molécules hôtes totalement immobiles qui forment des complexes particulièrement forts et d'une sélectivité extrêmement élevée, grâce à une ingénierie de synthèse organique avancée et à des calculs de mécanique moléculaire. C'est ainsi, par

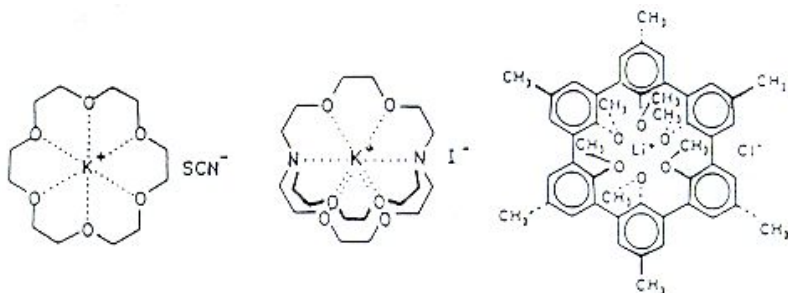


FIG. 10 – a) Complexe d'éther couronne d'après Pedersen. b) Complexe de cryptand (appelé cryptate) d'après Lehn. c) Complexe hôte-invité d'après Cram.

exemple, qu'a été synthétisée une molécule hôte ayant une tendance 420 000 fois plus forte à se lier aux ions sodium qu'aux ions lithium. Outre ces ions alcalins et d'autres ions métalliques, il a été possible de produire des molécules hôtes qui se lient à des ions positifs organiques (cations tels que les ions diazonium et alkylammonium), ainsi que d'autres molécules hôtes qui peuvent se lier à de petites molécules neutres ou à des ions négatifs (anions tels que les ions phosphate et les carboxylates organiques). Grâce à leurs études détaillées des structures, des propriétés physiques et des réactions chimiques des complexes, Lehn et Cram ont amélioré notre compréhension des facteurs qui déterminent une interaction hautement sélective du fait de la structure.

Ces études ont également contribué à notre compréhension du transport des ions à travers les membranes biologiques. La liaison sélective des cations a déjà trouvé de nombreuses applications. En utilisant différents types de molécules hôtes, il est possible par exemple d'extraire du strontium radioactif ou des ions toxiques de cadmium et de plomb sans affecter d'autres ions, ce qui est très intéressant en termes de protection de l'environnement. On a atteint une sélectivité si élevée qu'il est même possible de séparer les isotopes d'un même élément. En chimie analytique, la formation de complexes sélectifs a conduit au développement d'électrodes sélectives en fonction des ions et d'autres types de capteurs de cations. Certains complexes de métaux de transition présentent également une activité catalytique dans les processus photochimiques, par exemple dans la décomposition photochimique de l'eau en hydrogène, ce qui peut être important pour la production d'énergie.

Cette formation de complexes est également de plus en plus utilisée en synthèse organique, notamment grâce au succès de Cram dans la production d'éthers couronnes qui aident à séparer les images miroir des acides aminés.

L'objectif est de produire des molécules hôtes synthétiques qui reconnaissent des molécules biologiquement actives. Lehn a ainsi produit une molécule hôte pour l'acétylcholine, un neurotransmetteur très important chez l'homme et l'animal.

Le développement fulgurant de l'art de la synthèse organique a permis à Cram et à Lehn de produire des hôtes qui imitent dans une certaine mesure des enzymes telles que les protéases, les ATP-ases et les transacylases (fig. 11a). Lehn a récemment produit des super-complexes qui se lient à des substrats organiques et à des ions métalliques (fig. 11b). Il sera ainsi possible de produire des supermolécules qui ne souffrent pas des limitations actuelles sur la structure du substrat et sur le type de réaction dans les enzymes (par exemple). Par leurs travaux, Cram, Lehn et Pedersen ont montré la voie.

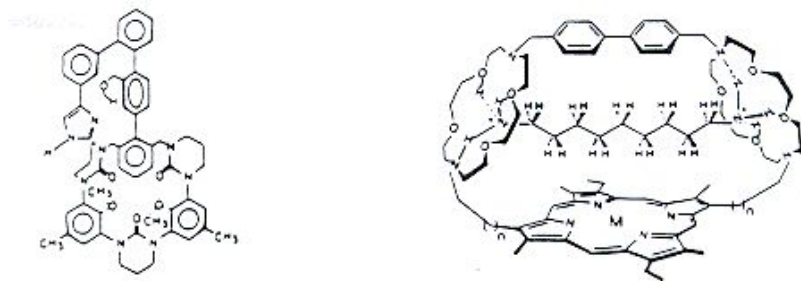


FIG. 11 – a) Molécule qui imite partiellement une enzyme (la transacylase) selon Cram. b) Supercomplexe d'après Lehn.

La photosynthèse

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1988 à

- Johann Deisenhofer, de l'institut médical Howard Hughes à Dallas,
- Robert Huber, de l'institut Max-Planck de biochimie à Martinsried en République fédérale d'Allemagne,
- Hartmut Michel, de l'institut Max-Planck de biophysique à Francfort-sur-le-Main,

« pour la détermination de la structure tridimensionnelle d'un centre de réaction photosynthétique ».

Les lauréats sont les premiers à avoir réussi à démêler tous les détails de la construction d'une protéine liée à la membrane cellulaire, qui révèle la structure de la molécule atome par atome. La protéine provient d'une bactérie qui, comme les plantes vertes et les algues, utilise l'énergie lumineuse du soleil pour fabriquer des substances organiques. Tous nos aliments trouvent leur origine dans ce processus, appelé photosynthèse, qui est la condition de toute vie sur terre.

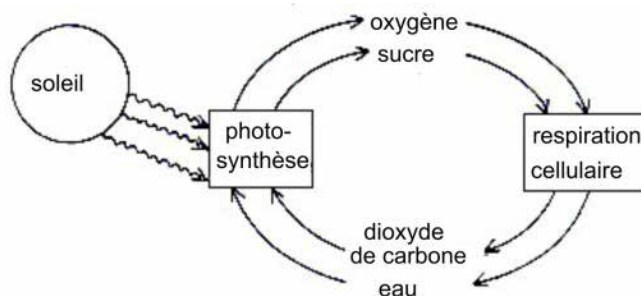
Les substances organiques servent de nourriture aux plantes et aux animaux. En utilisant l'oxygène de l'air, ils consomment ces nutriments par le biais de ce que l'on appelle la respiration cellulaire. La conversion de l'énergie dans la photosynthèse et dans la respiration cellulaire s'effectue par le transport d'électrons via une série de protéines, qui sont liées dans des membranes spéciales. Il est difficile d'obtenir ces protéines liées à la membrane sous une forme cristalline permettant de déterminer leur structure, mais Hartmut Michel y est parvenu en 1982. La détermination de la structure a ensuite été réalisée en collaboration avec Johann Deisenhofer et Robert Huber entre 1982 et 1985.

La photosynthèse chez les bactéries est plus simple que chez les algues et les plantes supérieures, mais les travaux récompensés en 1988 ont permis de mieux comprendre la photosynthèse dans ces organismes également. Des connaissances plus larges ont également été acquises sur la manière dont les électrons peuvent, à une vitesse extrêmement élevée (en un billionième $[10^{-12}]$ de seconde), être transférés dans les systèmes biologiques.

La photosynthèse est la réaction chimique la plus importante de la biosphère, car elle est la condition préalable à toute forme de vie supé-

rière sur terre. Dans ce processus, la lumière du soleil est convertie en énergie chimique, qui est utilisée comme nourriture non seulement par les organismes photosynthétiques eux-mêmes mais aussi par les animaux qui mangent ces organismes (par exemple les vaches qui mangent de l'herbe), par d'autres êtres vivants (par exemple les humains) qui mangent ces animaux, et ainsi de suite tout au long de la chaîne alimentaire.

L'énergie nécessaire aux processus vitaux est en grande partie libérée lors de la combustion des glucides et des graisses par l'oxygène de l'air dans la respiration cellulaire. Celle-ci ne peut toutefois se poursuivre indéfiniment que parce que les substances nutritives consommées sont recrées lors de la photosynthèse des plantes vertes. Les plantes fabriquent, à l'aide de l'énergie solaire, des composés organiques complexes à partir de deux molécules inorganiques simples, le dioxyde de carbone et l'eau, avec libération concomitante d'oxygène. La photosynthèse et la respiration ont donc pour résultat que le soleil entraîne un processus cyclique permanent dans la biosphère :



Une forme plus simple de photosynthèse, qui conduit à la formation de matière organique sans libération d'oxygène, est présente chez certaines bactéries.

La photosynthèse et la respiration impliquent un transfert d'électrons entre les protéines, qui contiennent souvent des ions métalliques comme le fer, dans des chaînes de transport d'électrons spécifiques. Les principes du transfert d'électrons entre des composés métalliques simples ont été analysés en détail par le lauréat du prix Nobel de chimie de 1983, Henry Taube. Un objectif important de la recherche chimique actuelle est d'étendre ces contributions afin d'expliquer le transfert d'électrons entre les molécules biochimiques les plus complexes.

Les protéines de transport d'électrons dans la photosynthèse et la

respiration sont organisées sous forme d'agrégats moléculaires complexes liés aux systèmes membranaires de deux organites cellulaires spécifiques, les chloroplastes et les mitochondries. L'énergie libérée pendant le transport des électrons est utilisée pour pomper des protons à travers les membranes, ce qui crée une différence de pH et de potentiel électrique entre les deux côtés. Ce potentiel électrochimique est ensuite utilisé pour stimuler la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), la molécule universelle de stockage de l'énergie dans les cellules vivantes, selon le mécanisme chimiosmotique formulé par le biochimiste britannique Peter Mitchell (prix Nobel de chimie 1978).

Les protéines liées à la membrane sont difficiles à obtenir en solution et à purifier sous une forme permettant de déterminer leur structure détaillée en trois dimensions. Avant 1984, il n'existait que des images structurelles floues de deux protéines membranaires. Ces images avaient été obtenues par une technique de microscopie électronique mise au point par Aaron Klug, lauréat du prix Nobel de chimie en 1982. La situation a toutefois radicalement changé en 1982, lorsque Hartmut Michel a réussi, par des expériences systématiques, à préparer des cristaux très ordonnés d'un centre de réaction photosynthétique d'une bactérie pourpre, ce qui a permis de déterminer la structure dans ses moindres détails atomiques. Le travail structurel a été réalisé entre 1982 et 1985 en collaboration avec Johann Deisenhofer et Robert Huber.

Comme nous l'avons déjà mentionné, l'appareil photosynthétique des bactéries est plus simple que celui des algues et des plantes supérieures. Le travail structurel a cependant montré qu'il existe une relation étroite entre le centre de réaction bactérien et le complexe protéique de transformation de l'oxygène chez les plantes supérieures, de sorte que la structure déterminée peut également être utilisée pour améliorer notre compréhension de la photosynthèse en général. L'image structurelle correspond bien à l'ordre des étapes du transfert d'électrons établi précédemment par des méthodes plus indirectes. La structure détaillée constitue maintenant la base pour des tentatives plus précises d'explication théorique du déroulement des différentes étapes chimiques.

La détermination structurale récompensée a une importance chimique considérable bien au-delà du domaine de la photosynthèse. Outre la photosynthèse et la respiration cellulaire, de nombreuses fonctions biologiques centrales sont associées à des protéines membranaires. Le transport de substances chimiques entre les cellules, l'action des hormones et les impulsions nerveuses en sont des exemples. La structure du

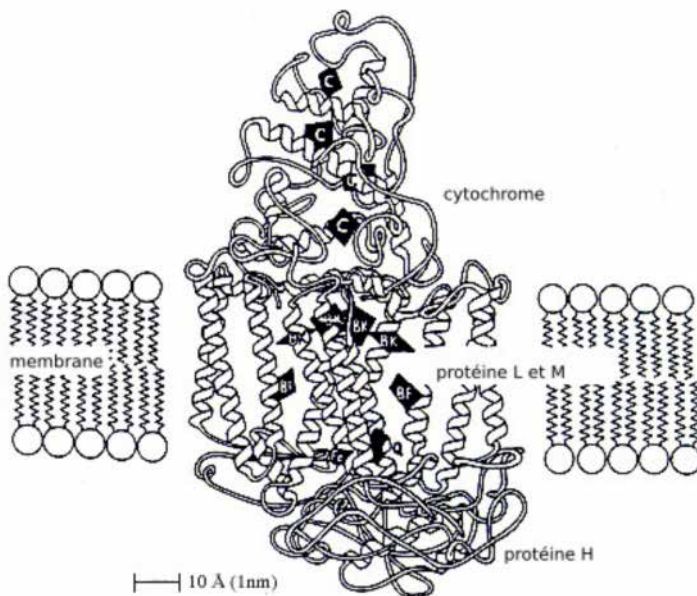


FIG. 12 – *Illustration schématique d'un centre de réaction dans la membrane d'une bactérie qui réalise la photosynthèse. La figure montre comment les composants photosynthétiquement actifs que sont la bactériochlorophylle (BK), la bactériophytine (BF), la quinone (Q) et le fer (Fe), ainsi que les hémogroupes du cytochrome, sont disposés dans les quatre protéines qui forment le centre de réaction.*

centre de réaction a permis de clarifier les principes régissant la structure tridimensionnelle des protéines recouvrant les membranes biologiques, par exemple les pompes ioniques et autres protéines de transport. Grâce à la méthode de cristallisation mise au point par Hartmut Michel, les perspectives d'obtenir des informations structurales détaillées pour d'autres protéines membranaires se sont améliorées. Le fait que la structure du centre de réaction soit un outil indispensable dans les tentatives des chimistes théoriciens pour comprendre comment le transfert d'électrons dans les systèmes biologiques peut se produire à des vitesses très élevées (en un trillième de seconde) et sur de grandes distances (plus de dix atomes intermédiaires) à l'échelle moléculaire n'est pas le moins important.

Les propriétés catalytiques de l'ARN

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1989 conjointement à

— Sidney Altman, professeur à l'université Yale,

— Thomas Cech, professeur à l'université du Colorado à Boulder,
« pour leur découverte des propriétés catalytiques de l'ARN ».

Les lauréats ont découvert que l'ARN (acide ribonucléique) dans les cellules vivantes n'est pas seulement une molécule de l'hérédité, mais qu'il peut aussi fonctionner comme biocatalyseur. Cette découverte, qui a complètement surpris les scientifiques, concerne des aspects fondamentaux de la base moléculaire de la vie. De nombreux chapitres de nos manuels doivent être révisés.

De nombreuses réactions chimiques ne peuvent avoir lieu sans catalyseur. Un catalyseur est une molécule qui peut faciliter une réaction chimique sans être consommée ou modifiée. Pratiquement toutes les réactions chimiques qui ont lieu dans une cellule vivante nécessitent des catalyseurs. Ces biocatalyseurs sont appelés enzymes. Par exemple, la salive contient une enzyme qui transforme l'amidon en glucose, et le foie en contient une autre qui décompose l'alcool. Il existe également des enzymes qui permettent aux plantes de convertir le dioxyde de carbone de l'air en sucre et en amidon. Jusqu'à ce que les résultats d'Altman et Cech soient connus, on pensait que toutes les enzymes étaient des protéines.

Les propriétés et fonctions spécifiques d'une protéine sont déterminées par des caractères héréditaires, des gènes. Les gènes sont composés d'acide désoxyribonucléique, mieux connu sous le nom d'ADN. L'information génétique contenue dans l'ADN est organisée sous la forme d'une chaîne de codes qui déterminent la construction des protéines. Toutefois, avant que cette information puisse être utilisée pour la synthèse des protéines, le code doit être transcrit dans un autre type d'acide nucléique, l'ARN (acide ribonucléique). Altman et Cech ont découvert indépendamment l'un de l'autre que l'ARN n'est pas seulement une molécule de l'hérédité, mais qu'il peut aussi servir de biocatalyseur. Outre cette influence conceptuelle sur la biologie fondamentale, la découverte de l'ARN catalytique fournira probablement un nouvel outil pour le génie génétique, avec la possibilité de créer une nouvelle défense contre les infections virales.

La découverte par Altman et Cech que l'ARN dans les cellules vivantes peut jouer un rôle de biocatalyseur ou d'enzyme a été très surprenante. Jusque là, le dogme central des sciences biologiques était que les acides nucléiques étaient les molécules de l'hérédité, tandis que les protéines étaient les molécules de la fonction et de la biocatalyse.

Les enzymes sont des biocatalyseurs essentiels à la quasi-totalité des réactions chimiques qui se déroulent dans les organismes vivants. Leur rôle consiste à multiplier par plusieurs millions la vitesse des réactions. En effet, les réactions chimiques au sein d'une cellule vivante n'auraient pratiquement pas lieu en l'absence d'enzymes. Sans enzymes, il n'y aurait tout simplement pas de vie. Auparavant, on pensait que toutes les enzymes étaient des protéines. Les protéines sont de grosses molécules construites à partir d'un répertoire de vingt acides aminés. Normalement, une protéine est composée d'une chaîne de plusieurs centaines d'acides aminés. L'éventail remarquable des fonctions assurées par les protéines résulte des différentes quantités et combinaisons de ces vingt acides aminés, qui sont à leur tour déterminées par le message génétique contenu dans les molécules d'ADN.

Les molécules d'ADN sont situées dans les chromosomes. Chaque molécule d'ADN est constituée de deux très longs brins disposés en double hélice. Chaque brin est composé des lettres moléculaires de l'hérédité. L'information génétique contenue dans le brin d'ADN se présente sous la forme d'une longue phrase de mots de trois lettres (par exemple CAG ACT GCC), chacun correspondant à l'un des vingt acides aminés qui construisent les protéines. Cela signifie qu'il existe un flux d'informations génétiques de l'ADN vers les protéines, qui à leur tour fournissent le cadre structurel des cellules vivantes et leur confèrent leurs différentes fonctions dans l'organisme. Toutefois, ce flux d'informations génétiques ne peut avoir lieu que si le code de l'ADN est transcrit en un autre code dans un autre type d'acide nucléique : l'ARN (acide ribonucléique). Ce lien entre les acides nucléiques (les molécules de l'hérédité) et les protéines (les molécules de la structure et de la fonction) est ce que l'on a appelé le dogme central de la biologie.

Au cours des années 1970, Altman et Cech ont étudié indépendamment la manière dont le code génétique de l'ADN était transcrit en ARN. Ce processus nécessite, outre la transcription proprement dite, un cisaillement et un épissage des molécules d'ARN. En effet, les brins d'ADN contiennent des régions (introns) qui ne sont pas essentielles à la fabrication des protéines. Les codes excédentaires sont également transcrits dans les molécules d'ARN. Avant que l'ARN ne puisse être

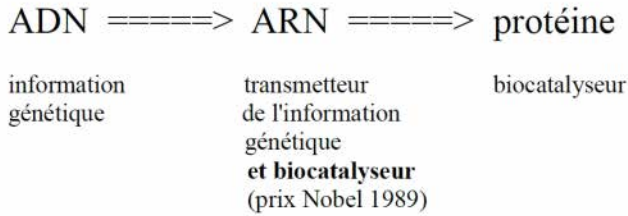


FIG. 13 – *L'information génétique contenue dans les molécules d'ADN détermine la composition et la fonction des protéines. Altman et Cech ont maintenant modifié ce principe en montrant que les molécules d'ARN ne se contentent pas de transmettre l'information génétique, mais qu'elles peuvent également jouer le rôle de biocatalyseur.*

utilisé par la cellule, ces morceaux supplémentaires d'acide nucléique doivent être éliminés et les morceaux utiles doivent être réunis. Comme toutes les réactions chimiques dans une cellule, ce cisaillement et cet épissage de l'ARN nécessitent des enzymes. C'est en recherchant les protéines enzymatiques de ces réactions qu'Altman et Cech ont fait une découverte surprenante : les enzymes n'étaient pas des protéines mais des acides nucléiques !

En 1978, Altman étudiait une enzyme coupant l'ARN de la bactérie *Escherichia coli*. Cette enzyme, appelée ribonucléase P par les biochimistes, est composée d'un complexe entre une protéine et une molécule d'ARN. Lorsque Altman et ses collègues ont divisé chimiquement la ribonucléase P et séparé la protéine de l'acide nucléique, l'enzyme n'était plus fonctionnelle. Cependant, il a pu restaurer l'activité enzymatique en remélangeant les deux composants différents. C'était la première fois que l'on montrait qu'une molécule d'ARN était nécessaire à une réaction catalytique. Cependant, ce n'est que cinq ans plus tard qu'Altman a pu montrer que la molécule d'ARN elle-même pouvait exercer l'activité de cisaillement de l'ARN.

Cech étudiait l'épissage de l'ARN dans un organisme unicellulaire appelé *Tetrahymena thermophila*. Il a découvert, à sa grande surprise, que lorsqu'il plaçait une molécule d'ARN non traitée dans un tube à essai en l'absence de protéines, elle commençait à s'épisser elle-même. En d'autres termes, la molécule d'ARN pouvait se couper en morceaux et recoller les fragments d'ARN génétiquement importants. En découvrant cette réaction d'auto-épissage chimiquement très compli-

quée, Cech est devenu en 1982 le premier à montrer que les molécules d'ARN peuvent avoir une fonction catalytique. Les développements ultérieurs ont été rapides et l'on connaît aujourd'hui près d'une centaine d'enzymes à ARN (également appelées ribozymes).

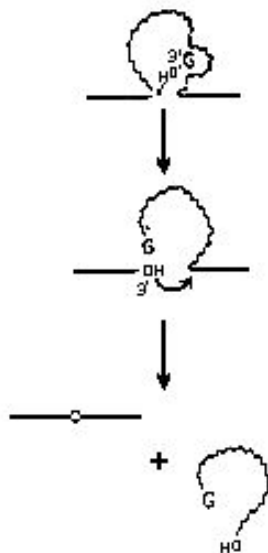


Fig. 14 – *Image schématique de l'autoséparation des molécules d'ARN. On pensait auparavant que ce processus, qui est crucial pour la transcription du message génétique, nécessitait l'activité catalytique de protéines (d'après Ann. Rev. Biochem. 1986, vol. 55, p. 606).*

Comme cela a déjà été mentionné, la découverte de l'ARN catalytique a modifié le dogme central de la biologie. En outre, elle a déjà eu une influence profonde sur notre compréhension de l'apparition et du développement de la vie sur Terre. Nous savons que le passage de l'information génétique de l'ADN à la protéine nécessite des enzymes et d'autres protéines. Alors, quelle a été la première biomolécule, l'ADN ou la protéine ? La découverte de l'ARN catalytique pourrait résoudre ce problème de « la poule et de l'œuf ». Il est très probable que les molécules d'ARN aient été les premières biomolécules à contenir à la fois l'information génétique et à jouer un rôle de biocatalyseur.

L'ARN catalytique fournira probablement un nouvel outil au génie génétique. Des ribozymes spécialement conçus seront probablement utilisés comme cisailles à gènes pour détruire les molécules d'ARN avec des propriétés nocives ou indésirables dans certains organismes. On espère notamment que les cisailles à gènes, en coupant et en détruisant l'ARN des virus, protégeront les organismes contre les infections virales. Cette

approche pourrait contribuer à créer des plantes résistantes aux virus et à guérir des infections virales telles que le rhume chez l'homme. Une possibilité plus futuriste est de corriger certaines maladies génétiques. Ces applications nécessiteront probablement la mise au point de nouvelles enzymes ARN par des chimistes en laboratoire. Cependant, une telle utilisation future des ciseaux à gènes nécessitera que nous en apprenions davantage sur les mécanismes moléculaires qui sous-tendent les propriétés catalytiques de l'ARN, en d'autres termes, que nous poursuivions les recherches passionnantes entamées par Altman et Cech.

De nouveaux développements en synthèse organique

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1990 à Elias James Corey, professeur à l'université Harvard,

« pour avoir développé la théorie et la méthodologie de la synthèse organique ».

Le développement de l'art de la synthèse organique a permis en un peu plus de cent ans de mettre au point des méthodes efficaces de fabrication de produits tels que les plastiques et autres fibres artificielles, les peintures et les teintures, les biocides et les produits pharmaceutiques, qui ont tous contribué à élever le niveau de vie et de santé, ainsi que la longévité, dont jouit au moins le monde occidental.

Le prix Nobel de chimie 1990 a été décerné au professeur Elias J. Corey pour ses importantes contributions à la chimie organique de synthèse. Il a développé des théories et des méthodes qui ont permis de produire une grande variété de produits naturels complexes et biologiquement très actifs, rendant notamment certains produits pharmaceutiques disponibles sur le marché. Les travaux de Corey ont également débouché sur de nouvelles méthodes générales de production et de synthèse de composés plus simples.

Les succès d'Elias J. Corey s'expliquent par le fait qu'il a développé de manière strictement logique les principes de ce que l'on appelle l'analyse rétrosynthétique. Il s'agit de partir de la structure prévue de la molécule que l'on veut produire, la molécule cible, et d'analyser quelles liaisons doivent être rompues, simplifiant ainsi la structure pas à pas. On s'aperçoit alors que certains fragments sont déjà connus et que leur structure et leur synthèse sont déjà décrites. Après avoir ainsi remonté du complexe au déjà connu, il est possible de commencer à construire, à synthétiser, la molécule. Cette méthode s'est avérée très adaptée au traitement des données, ce qui a entraîné des développements rapides dans la planification de la synthèse. En combinant cette planification de la synthèse avec une créativité singulière, Corey a développé de nouvelles méthodes de synthèse. Il a produit une centaine de produits naturels importants, par exemple la substance active d'un extrait de ginkgo utilisé dans la médecine traditionnelle en Chine.

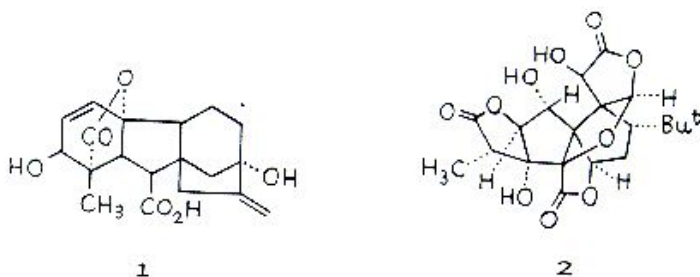
La synthèse organique, c'est-à-dire la production de composés organiques complexes à partir de matières premières simples et bon marché, est l'une des conditions préalables à notre civilisation. Il est compréhensible que les contributions dans ce domaine aient souvent été récompensées par le prix Nobel de chimie. Ainsi, en 1902, la deuxième année seulement où les prix Nobel ont été décernés, le prix de chimie a été attribué à Emil Fischer pour ses travaux sur la synthèse dans le cadre de la chimie des sucres et des purines. En 1905, Adolf von Baeyer a reçu le prix en reconnaissance de ses contributions au développement de l'industrie chimique grâce à ses travaux sur les colorants organiques. Otto Wallach a reçu le prix en 1910 pour ses contributions au développement de l'industrie chimique. Le prix de 1912 a été décerné à Victor Grignard pour ses travaux sur les composés organomagnésiens, également appelés réactifs de Grignard, qui sont devenus d'importants intermédiaires dans la synthèse organique. En 1950, Otto Diels et Kurt Alder ont partagé le prix Nobel pour avoir découvert la synthèse des diènes, très utile sur le plan préparatoire. Robert B. Woodward a reçu le prix en 1965 pour ses brillantes contributions au développement de l'art de la synthèse organique. En 1979, Herbert C. Brown et Georg Wittig ont été récompensés pour avoir fait respectivement des composés du bore et du phosphore des réactifs importants pour la synthèse organique.

La synthèse de composés organiques complexes présente souvent des éléments de création artistique, comme par exemple l'architecture. De nombreuses synthèses antérieures ont été réalisées plus ou moins intuitivement, de sorte que leur planification était difficile à percevoir. Demander à un chimiste comment il est parvenu à trouver précisément les matières premières et les réactions qui ont si élégamment conduit au résultat souhaité serait probablement aussi dénué de sens que de demander à Picasso pourquoi il a peint comme il l'a fait. Le processus de planification synthétique a été comparé à un jeu d'échecs en trois dimensions avec quarante pièces de chaque côté. Mais le problème est peut-être encore plus difficile à résoudre. Plus de 35 000 méthodes de synthèse utilisables sont décrites dans la littérature chimique, chacune avec ses possibilités et ses limites. De plus, au cours de la synthèse, de nouvelles méthodes apparaissent et peuvent modifier la stratégie.

À partir des années 1960, Corey a inventé l'expression et développé le concept d'analyse rétrosynthétique. En partant de la structure de la molécule qu'il devait produire, la molécule cible, il a établi des règles sur la manière dont elle devait être disséquée en parties plus petites et sur

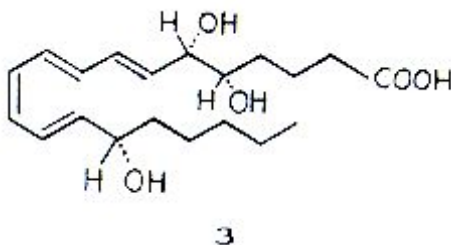
les liaisons stratégiques qui devaient être rompues. De cette manière, il obtenait des éléments de construction moins compliqués, qui pouvaient ensuite être assemblés dans le cadre du processus de synthèse. Ces éléments ont ensuite été analysés de la même manière jusqu'à ce que l'on parvienne à des composés simples, dont la synthèse est déjà décrite dans la littérature ou qui sont disponibles dans le commerce. Corey a montré que l'analyse rétrosynthétique strictement logique se prêtait à la programmation informatique. Actuellement, la planification de la synthèse à l'aide d'ordinateurs se développe rapidement.

Grâce à sa brillante analyse de la théorie de la synthèse organique, Corey a largement contribué à ce que lui-même et d'autres chercheurs puissent, au cours des dernières décennies, réaliser des synthèses totales, jusqu'alors impossibles, de composés compliqués, naturels et biologiquement actifs, selon des principes logiques simples.



Elias J. Corey a lui-même synthétisé une centaine de produits naturels importants, dont quelques-uns seulement seront mentionnés ici. En 1978, il a produit l'acide gibbérellique (1), qui appartient à une classe d'hormones végétales très importantes et de structure complexe. Récemment, il a également synthétisé le (+)-ginkgolide (2) qui, en raison de sa structure complexe, constitue un formidable défi pour tous ceux qui travaillent dans le domaine de la chimie de synthèse. Le (+)-ginkgolide est la substance active d'un extrait de ginkgo utilisé comme médicament traditionnel en Chine. La valeur des ventes de ce produit naturel est estimée à 500 millions de dollars par an. Il est utilisé dans le traitement des troubles de la circulation sanguine chez les personnes âgées et dans le traitement de l'asthme. Les synthèses totales les plus importantes de Corey concernent les eicosanoïdes médicalement très importants tels que les prostaglandines, les prostacyclines, les thromboxanes et les leucotriènes, qui existent à l'état naturel en

quantités extrêmement faibles. Ces composés souvent très instables remplissent des fonctions régulatrices multiples et vitales, importantes pour la reproduction, la coagulation sanguine, les processus normaux et pathologiques du système immunitaire, etc. Leur importance est attestée par l'attribution du prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1982 à Sune Bergstrom, Bengt Samuelsson et John Vane pour la découverte des prostaglandines et des substances biologiquement actives qui leur sont étroitement liées. Corey a réalisé avec beaucoup de talent la détermination structurale et la synthèse totale d'un grand nombre de composés de différents types d'eicosanoïdes tels que les prostaglandines et les leucotriènes comme la lipoxine A (3). C'est grâce aux contributions de Corey que bon nombre de ces produits pharmaceutiques importants sont disponibles dans le commerce.



Pour mener à bien l'ensemble des synthèses, Corey a également dû mettre au point une cinquantaine de réactions ou de réactifs de synthèse entièrement nouveaux ou considérablement améliorés. Il est probable qu'aucun autre chimiste n'a développé un assortiment aussi complet et varié de méthodes qui, souvent d'une simplicité géniale, sont devenues courantes dans les laboratoires de synthèse. Son utilisation systématique de différents types de réactifs organométalliques a révolutionné les techniques récentes de synthèse à bien des égards. Ces dernières années, il a également introduit un certain nombre de catalyseurs très efficaces de type enzymatique. Ces catalyseurs chiraux ne donnent qu'un seul isomère (énantiomère) du produit ciblé, dans certains types de réactions importantes d'un point de vue synthétique. Les catalyseurs chiraux sont simples et faciles à récupérer et peuvent, dans certains cas, être utilisés pour leur propre production.

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire à haute résolution

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1991 à Richard R. Ernst, professeur à l'École polytechnique fédérale de Zurich,

« pour sa contribution au développement de la méthodologie de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) à haute résolution ».

Au cours des vingt dernières années, la spectroscopie RMN est devenue la technique de mesure instrumentale la plus importante en chimie. Cette évolution est due à une augmentation spectaculaire de la sensibilité et de la résolution des instruments, deux domaines auxquels Ernst a contribué plus que quiconque.

La spectroscopie RMN est aujourd'hui utilisée dans pratiquement toutes les branches de la chimie, dans les universités comme dans les laboratoires industriels. La méthode trouve ses applications les plus importantes en tant qu'outil de détermination des structures moléculaires en solution. Elle peut aujourd'hui être appliquée à une grande variété de systèmes chimiques, des petites molécules (par exemple les médicaments) aux protéines et aux acides nucléiques. En outre, les chimistes utilisent la RMN pour étudier les interactions entre différentes molécules (par exemple entre une enzyme et un substrat, entre un savon et de l'eau), pour étudier les mouvements moléculaires, pour obtenir des informations sur la vitesse des réactions chimiques et pour de nombreux autres problèmes. Aujourd'hui, la technique de RMN est également importante dans des sciences connexes telles que la physique, la biologie et la médecine.

Les premières expériences réussies de RMN ont été rapportées en 1945 par deux groupes indépendants aux États-Unis (Bloch et ses collaborateurs à Stanford, Purcell et son groupe à Harvard). Leur découverte a été récompensée par le prix Nobel de physique en 1952. Le phénomène de la RMN s'explique de la manière suivante. Lorsque la matière est placée dans un champ magnétique, certains noyaux atomiques (par exemple les noyaux des atomes d'hydrogène, appelés protons) se comportent comme des aiguilles de boussole microscopiques. Ces minuscules

aiguilles de boussole (appelées spins nucléaires) ne peuvent s'orienter selon les lois de la mécanique quantique que de certaines façons par rapport au champ magnétique. Ces orientations sont caractérisées par différents niveaux d'énergie. Les spins nucléaires peuvent être forcés à sauter d'un niveau à l'autre si l'échantillon est exposé à des ondes radio d'une fréquence exactement spécifiée. La fréquence varie au cours de l'expérience. Lorsqu'elle correspond exactement à la fréquence caractéristique des noyaux (la fréquence de résonance), un signal électrique est induit dans le détecteur. L'intensité du signal est représentée en fonction de la fréquence dans un diagramme appelé spectre RMN. Vers 1950, on a découvert que les fréquences de résonance nucléaire dépendaient non seulement de la nature des noyaux atomiques, mais aussi de leur environnement chimique. La possibilité d'utiliser la RMN comme outil d'analyse chimique est rapidement devenue évidente et a été mentionnée notamment par le professeur Purcell dans sa conférence Nobel de 1952. La sensibilité relativement faible de la méthode RMN a constitué une difficulté fondamentale dans les premiers temps.

Une avancée majeure a eu lieu en 1966 lorsque Ernst (avec Weston A. Anderson aux États-Unis) a découvert que la sensibilité des spectres RMN pouvait être augmentée de façon spectaculaire si le lent balayage radiofréquence auquel l'échantillon était exposé était remplacé par des impulsions radiofréquence brèves et intenses. Le signal est alors mesuré en fonction du temps qui s'écoule après l'impulsion. L'impulsion suivante et l'acquisition du signal sont lancées après quelques secondes. Les signaux après chaque impulsion sont additionnés dans un ordinateur. Le signal RMN mesuré en fonction du temps ne se prête pas à une interprétation simple (fig. 15a). Il est cependant possible d'analyser les fréquences de résonance présentes dans un tel signal et de le convertir en spectre RMN par une opération mathématique (la transformation de Fourier) effectuée rapidement par l'ordinateur. Le résultat de la transformation de Fourier de la figure 15a est illustré à la figure 15b.

Cette découverte est à la base de la spectroscopie RMN moderne. La sensibilité décuplée, voire centuplée, a permis d'étudier de petites quantités de matière ainsi que des isotopes chimiquement intéressants et peu présents dans la nature, comme le carbone 13. L'énorme potentiel de la nouvelle technique, appelée RMN par transformée de Fourier, est rapidement devenu évident pour les spécialistes de la spectroscopie RMN. La communauté des chercheurs en chimie y a eu accès au début des années soixante-dix grâce à des instruments commerciaux de RMN par transformée de Fourier. Aujourd'hui, pratiquement aucun autre

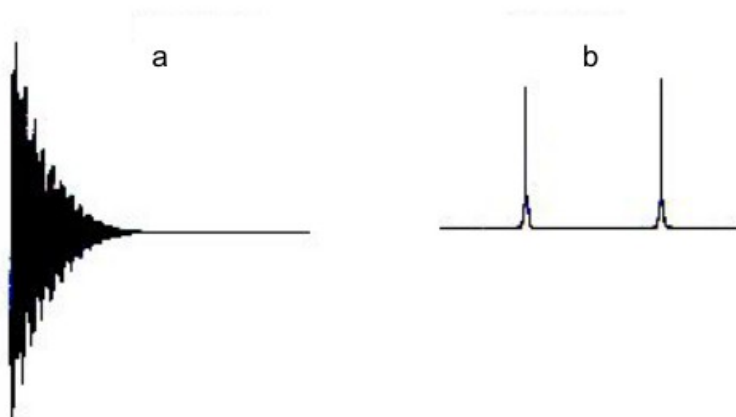


FIG. 15

type de spectromètre RMN n'est fabriqué.

À la fin des années soixante, les spécialistes de la spectroscopie RMN ont commencé à utiliser de nouveaux aimants, basés sur des matériaux supraconducteurs. La qualité des spectres exprimée à la fois en termes de sensibilité et de résolution s'est rapidement améliorée au cours des années soixante-dix. En conséquence, on a pu étudier des systèmes plus complexes et répondre à des questions plus pointues. Pour passer aux très grosses molécules, les macromolécules, une autre percée était nécessaire. Elle a porté à nouveau la signature d'Ernst. Inspirés par une conférence du Belge Jean Jeener lors d'un cours d'été au début des années soixante-dix, Ernst et ses collègues ont montré en 1975-1976 comment des expériences de RMN « bidimensionnelle » pouvaient être réalisées. Ils ont mis en évidence que la spectroscopie RMN bidimensionnelle par transformée de Fourier ouvrait des possibilités entièrement nouvelles pour la recherche chimique.

Cette méthode bidimensionnelle fonctionne de la manière suivante. Les spins nucléaires dans un champ magnétique sont maintenant soumis à des suites d'impulsions de radiofréquences plutôt qu'à des impulsions uniques. Le déroulement temporel de l'expérience est divisé en quatre intervalles. Pendant la « période de préparation », l'équilibre du système de spins nucléaires est perturbé par une ou plusieurs impulsions. Ce non-équilibre évolue pendant un certain temps (la « période d'évolution »), après quoi la série d'impulsions suivante (la « période

de mélange ») conduit à la « période de détection ». Le signal RMN est alors détecté en fonction du temps, de la même manière que dans la RMN par transformée de Fourier ordinaire, unidimensionnelle. Ensuite, on passe à la période de préparation suivante et on répète l'expérience avec une période d'évolution différente. Le changement de la période d'évolution entraîne une modification du signal mesuré pendant la période de détection. On pourrait dire que l'histoire des spins pendant la période d'évolution est encodée dans la variation du signal mesuré pendant la période de détection. On obtient ainsi un tableau bidimensionnel dans lequel l'intensité du signal est fonction à la fois du moment de la période de détection et de la durée de la période d'évolution. Enfin, la transformation de Fourier est effectuée deux fois, par rapport à ces deux paramètres temporels, pour obtenir un spectre de fréquence bidimensionnel sous la forme d'une carte de la dépendance de l'intensité du signal par rapport à deux paramètres de fréquence (notés f_1 et f_2 dans la fig. 16).

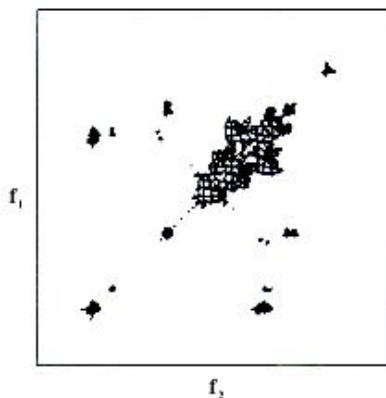


FIG. 16 – *Un spectre de corrélation bidimensionnel pour les protons dans le sucre de canne montre quels signaux proviennent de noyaux proches les uns des autres.*

L'introduction de la deuxième dimension de fréquence permet aux informations spectrales d'atteindre une résolution beaucoup plus élevée, comme si l'on regardait la ligne d'horizon d'une chaîne de montagnes et que l'on regardait ensuite toute la chaîne à partir d'un avion. En fonction de la conception de la préparation et des périodes de mélange, on obtient une variété d'expériences RMN bidimensionnelles. Certaines

sont utilisées pour répartir l'information sur deux dimensions plutôt qu'une (séparation des interactions), tandis que d'autres sont conçues pour déterminer quels noyaux sont en contact les uns avec les autres (corrélation des signaux).

Au milieu des années soixante-dix, Ernst a également proposé une méthode d'obtention d'images tomographiques RMN qui est devenue l'une des plus courantes (la méthode de tomographie RMN en tant que telle avait été réalisée auparavant par Lauterbur aux États-Unis, Mansfield en Angleterre et d'autres).

Depuis le milieu des années soixante-dix, Ernst et ses collaborateurs ont contribué de manière continue et décisive au développement de la spectroscopie RMN, et en particulier de ses variétés bidimensionnelles et plus récemment tridimensionnelles et multidimensionnelles. Les applications de ses méthodes n'ont pas tardé à voir le jour. Par exemple, au cours des dix dernières années, il est devenu possible d'utiliser la RMN pour déterminer la structure tridimensionnelle de composés organiques et inorganiques ainsi que de protéines et d'autres macromolécules biologiques en solution avec une précision comparable à celle que l'on peut atteindre dans les cristaux par diffraction des rayons X. Les interactions entre les molécules biologiques et d'autres substances (ions métalliques, eau, médicaments) ont également été étudiées en détail. D'autres applications chimiques importantes sont l'identification des espèces chimiques (où les spectres RMN agissent comme l'empreinte digitale d'une molécule), l'étude des vitesses de certaines réactions chimiques et des mouvements moléculaires dans l'état liquide. À la frontière entre la chimie et la biologie, la RMN est utilisée pour étudier l'influence sur les processus métaboliques des médicaments, de l'ischémie, etc. Les travaux d'Ernst se situent souvent à la frontière entre la chimie et la physique et peuvent être considérés si l'on veut comme une vérification expérimentale extrêmement élégante de la justesse de la mécanique quantique.

La théorie des réactions de transfert d'électrons

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1992 à Rudolph A. Marcus, professeur à l'institut de technologie de Californie à Pasadena,

« pour sa contribution à la théorie des réactions de transfert d'électrons dans les systèmes chimiques ».

Le lauréat est récompensé pour ses travaux théoriques sur les transferts d'électrons, travaux qui ont grandement stimulé les développements expérimentaux en chimie. Les processus étudiés par Marcus, le transfert d'électrons entre molécules en solution, sont à la base d'un certain nombre de phénomènes chimiques d'une importance exceptionnelle. Les conséquences pratiques de sa théorie s'étendent à tous les domaines de la chimie. La théorie de Marcus décrit et prédit des phénomènes aussi divers que la fixation de l'énergie lumineuse par les plantes vertes, la production photochimique de carburant, la chimiluminescence (« lumière froide »), la conductivité des polymères conducteurs d'électricité, la corrosion, la méthodologie de la synthèse et de l'analyse électrochimiques, et bien d'autres encore.

De 1956 à 1965, le professeur Marcus a développé sa théorie pour ce qui est peut-être le processus chimique élémentaire le plus simple, le transfert d'un électron entre deux molécules. Aucune liaison chimique n'est rompue lors d'une telle réaction, mais des changements interviennent dans la structure moléculaire des molécules qui réagissent et de leurs plus proches voisins. Cette modification moléculaire permet aux électrons de passer d'une molécule à l'autre.

Le professeur Marcus a trouvé des expressions mathématiques simples pour expliquer comment l'énergie du système moléculaire est affectée par ces changements. Grâce à ces expressions, il a pu calculer et expliquer les vitesses très variables mesurées pour les réactions de transfert d'électrons. Le lien mathématique établi par la théorie de Marcus entre les quantités théoriques et expérimentales a permis aux chimistes expérimentateurs de disposer d'un outil précieux. La théorie s'est avérée utile dans l'interprétation de nombreux phénomènes chimiques, même si elle a été initialement controversée à certains égards.

Certaines prédictions se sont avérées contraires aux attentes des chimistes et difficiles à confirmer expérimentalement. Il a fallu attendre la fin des années 1980 pour obtenir une confirmation expérimentale définitive.

Lorsque deux molécules d'une solution échangent un ou plusieurs électrons, il y a un processus de réduction/oxydation (oxydoréduction) dans lequel une molécule accepte les électrons (réduction) et l'autre les perd (oxydation). Plusieurs mécanismes différents peuvent être à l'origine de ces réactions. Le plus simple est le transfert d'un seul électron d'une molécule à une autre. Des changements interviennent dans la structure, à la fois dans les molécules qui réagissent et dans celles du milieu en solution. En raison de tous ces changements, l'énergie du système moléculaire augmente temporairement et permet à l'électron de passer d'une molécule à l'autre. Il faut donc fournir de l'énergie pour que l'électron puisse franchir une barrière énergétique. La taille de la barrière énergétique détermine la vitesse de la réaction. Un tel transfert d'électrons est le processus chimique élémentaire le plus simple et se prête parfaitement à des études théoriques.

Au début des années 1950, on a pu déterminer la vitesse d'un certain nombre de transferts d'électrons entre des ions inorganiques. Certaines des réactions se sont révélées très lentes, ce qui était surprenant étant donné qu'un seul électron changeait de place. On considérait à l'époque qu'un changement aussi insignifiant ne devait pas donner lieu à une barrière énergétique importante.

De 1956 à 1965, Marcus a publié une série d'articles sur les réactions de transfert d'électrons. Ses travaux ont permis de résoudre le problème des vitesses de réaction très variables.

Marcus a formulé deux hypothèses concernant les molécules qui réagissent. Premièrement, elles doivent être très peu liées les unes aux autres au cours de la réaction pour que la théorie physico-chimique classique s'applique. Deuxièmement, il a supposé que ce sont les molécules de solvant situées à proximité immédiate qui changent de position, augmentant ainsi l'énergie dans le système moléculaire. L'électron ne peut sauter qu'entre deux états ayant la même énergie. Cette condition ne peut être remplie qu'en augmentant l'énergie des deux molécules. Marcus a trouvé une formule mathématique simple pour calculer ce changement d'énergie et a ainsi pu calculer la taille de la barrière énergétique. Un peu plus tard, il a étendu la théorie pour inclure l'énergie associée aux changements dans les liaisons des molécules qui réagissent.

En outre, Marcus a développé son modèle en montrant que les

barrières énergétiques pouvaient être calculées comme une somme de deux termes caractérisant chacune des deux composantes de la réaction. Enfin, il a établi un lien général entre la vitesse de transfert des électrons et la variation d'énergie libre de la réaction, sa « force motrice ».

L'équation générale est quadratique et décrit une parabole (fig. 17). La formule a une conséquence intéressante et inattendue pour l'intuition du chimiste : pour une force motrice suffisamment importante, la réaction devrait se produire d'autant plus lentement que la force motrice est importante. Cette région a même reçu un nom spécial, la « région inversée ». Dans les années 1960, cette prédiction allait totalement à l'encontre des attentes des chimistes. En outre, il était difficile d'étudier expérimentalement des réactions de ce type. Marcus lui-même a proposé en 1965 que les réactions de chimiluminescence d'un certain type devaient se trouver dans la région inversée. Mais ce n'est qu'à la fin des années 1980 que d'autres vérifications expérimentales plus convaincantes ont pu être faites.

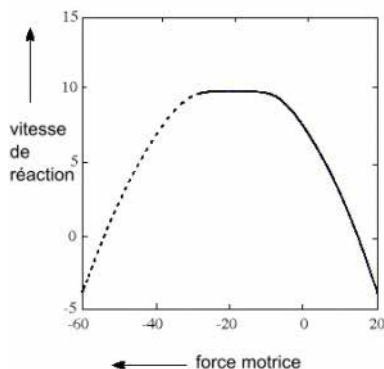


FIG. 17 – La figure montre une parabole qui illustre la relation entre la vitesse de réaction (sur une échelle logarithmique) et la force motrice (exprimée en kcal/mol) pour une réaction de transfert d'électrons. Dans la partie gauche de la parabole (ligne pointillée, région inversée), la vitesse de réaction diminue avec l'augmentation de la force motrice, une prédiction que les chimistes ont longtemps eu du mal à accepter et à confirmer.

La méthode d'amplification en chaîne par polymérase et la mutagénèse dirigée

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1993 pour des contributions au développement de méthodes dans le domaine de la chimie de l'ADN. Une moitié revient à Kary B. Mullis, de La Jolla en Californie,

« pour son invention de la méthode d'amplification en chaîne par polymérase (ACP)³ ».

L'autre moitié revient à Michael Smith, de l'université de Colombie-Britannique à Vancouver,

« pour ses contributions fondamentales à la mise au point de la mutagénèse dirigée par des oligonucléotides et son développement pour l'étude des protéines ».

Les méthodes chimiques mises au point par Kary B. Mullis et Michael Smith pour étudier les molécules d'ADN du matériel génétique ont accéléré le développement rapide du génie génétique. Ces deux méthodes ont considérablement stimulé la recherche biochimique fondamentale et ouvert la voie à de nouvelles applications en médecine et en biotechnologie.

Les applications de l'ACP de Mullis sont déjà nombreuses. Il est par exemple possible, à l'aide d'un équipement simple, de multiplier des millions de fois en quelques heures un segment d'ADN donné à partir d'un matériel génétique complexe, ce qui est d'une très grande importance pour la recherche biochimique et génétique. La méthode offre de nouvelles possibilités, en particulier dans le domaine du diagnostic médical. Elle est utilisée par exemple pour découvrir le virus VIH ou les gènes défectueux dans les maladies héréditaires. Les chercheurs peuvent également produire de l'ADN d'animaux disparus il y a des millions d'années en utilisant l'ACP sur du matériel fossile.

Le code génétique programmé dans la molécule d'ADN détermine le nombre et la séquence des acides aminés dans une protéine, et donc les propriétés fonctionnelles de la protéine. La méthode de Smith permet de reprogrammer le code génétique et de remplacer ainsi des acides

3. L'amplification en chaîne par polymérase (ACP) est l'équivalent en français de l'anglais PCR. www.culture.fr/franceterme/terme/AGRI1191

aminés spécifiques dans les protéines. C'est ce qu'on appelle la mutagenèse dirigée. Les possibilités pour étudier la structure et la fonction des protéines ont radicalement changé, de même que les possibilités de construire des protéines dotées de nouvelles propriétés. Des tentatives sont faites par exemple pour améliorer la stabilité des protéines afin qu'elles puissent subir des manipulations techniques, pour adapter les anticorps afin qu'ils puissent attaquer les cellules cancéreuses, et pour modifier les protéines afin de créer des variétés culturales à croissance plus rapide. La « conception de protéines » est déjà devenue un véritable objectif.

Chimiquement, le matériel génétique des organismes vivants est constitué d'ADN (acide désoxyribonucléique). Les molécules d'ADN sont constituées de deux très longs brins enroulés l'un autour de l'autre pour former une double hélice. Chaque brin est formé de molécules plus petites, les nucléotides, qui représentent les lettres du matériel génétique. Il n'y a que quatre lettres différentes, désignées par A, T, C et G. Les deux brins d'ADN sont complémentaires et maintenus ensemble par des liaisons A-T et G-C. Ce n'est que lorsque le code génétique doit être lu, par exemple pour la construction de protéines dans la cellule, que les deux brins sont séparés. L'information génétique contenue dans l'ADN se présente sous la forme d'une longue phrase de mots codés, chacun composé de trois lettres qui peuvent être combinées de différentes manières (par exemple CAG, ACT, GCC). Chaque mot codé de trois lettres peut être traduit par des composants spéciaux à l'intérieur de la cellule en l'un des vingt acides aminés qui constituent les protéines. Ce sont les protéines qui sont responsables des fonctions des cellules vivantes, y compris leur capacité à fonctionner comme des enzymes qui permettent toutes les réactions chimiques nécessaires au maintien de la vie. La structure tridimensionnelle des protéines, et donc leur fonction, est déterminée par l'ordre dans lequel les différents acides aminés sont liés entre eux lors de la synthèse des protéines.

La mutagenèse dirigée

Le flux d'informations génétiques va de l'ADN aux protéines en passant par la molécule traductrice qu'est l'ARN. En reprogrammant le code d'une molécule d'ADN, par exemple en remplaçant le mot CAC par GAC, il serait possible d'obtenir une protéine dans laquelle l'acide aminé « histidine » est remplacé par l'acide aminé « aspartate ». Dans la nature, une telle programmation du matériel génétique (mutation)

se produit de manière aléatoire. Elle est presque toujours fatale pour l'organisme. Cependant, les chercheurs en biochimie rêvent de modifier un mot codé déterminé dans une molécule d'ADN afin de pouvoir étudier en quoi les propriétés de la protéine mutée diffèrent de celles de la protéine naturelle. C'est grâce à la mutagenèse dirigée par des oligonucléotides de Smith que ce rêve est devenu réalité. Dès les années 1970, Smith a appris à synthétiser chimiquement des oligonucléotides, de courts fragments d'ADN à brin unique. Il a également étudié comment ces fragments synthétiques pouvaient lier un virus à de l'ADN. Smith a ensuite découvert que même si l'une des lettres du fragment d'ADN synthétique n'était pas correcte, il pouvait toujours se lier à la bonne position dans l'ADN du virus et être utilisé lors de la synthèse d'un nouvel ADN. Au début des années 1970, Smith était chercheur invité à Cambridge. L'histoire raconte que c'est au cours d'une discussion à la pause-café qu'est née l'idée de faire en sorte qu'un oligonucléotide synthétique reprogrammé se lie à une molécule d'ADN et qu'il se réplique ensuite dans un organisme hôte approprié. Il en résulterait une mutation qui, à son tour, pourrait produire une protéine modifiée. En 1978, Smith et ses collaborateurs ont mis cette idée en pratique. Ils ont réussi à la fois à induire une mutation dans un virus bactériophage et à « guérir » un mutant naturel de ce virus de manière à ce qu'il retrouve ses propriétés naturelles. Quatre ans plus tard, Smith et ses collègues ont pu pour la première fois produire et isoler de grandes quantités d'une enzyme mutée dans laquelle un acide aminé prédéterminé avait été remplacé par un autre.

La méthode de Smith a créé des moyens entièrement nouveaux d'étudier en détail comment les protéines fonctionnent, ce qui détermine leur structure tridimensionnelle, et la manière dont elles interagissent avec d'autres molécules à l'intérieur de la cellule. La mutagenèse dirigée a sans aucun doute révolutionné la recherche fondamentale et entièrement modifié la façon dont les chercheurs réalisent leurs expériences. La méthode est également importante pour les biotechnologies, où la notion de conception de protéines a été introduite, c'est-à-dire la construction de protéines ayant des propriétés souhaitables. Il est déjà possible par exemple d'améliorer la stabilité d'une enzyme qui est un composant actif des détergents afin qu'elle puisse mieux résister aux produits chimiques et aux températures élevées de l'eau de lavage. Des tentatives sont faites pour produire par biotechnologie une hémoglobine mutée qui pourrait nous donner un nouveau moyen de remplacer le sang. En faisant muter des protéines du système immunitaire,

les chercheurs ont beaucoup progressé dans la construction d'anticorps capables de neutraliser les cellules cancéreuses. L'avenir nous réserve également des possibilités de thérapie génique, qui permettrait de guérir des maladies héréditaires en corrigeant spécifiquement des mots codés mutés dans le matériel génétique. La mutagenèse dirigée des protéines végétales ouvre la voie à la production de cultures capables d'utiliser plus efficacement le dioxyde de carbone atmosphérique lors de la photosynthèse.

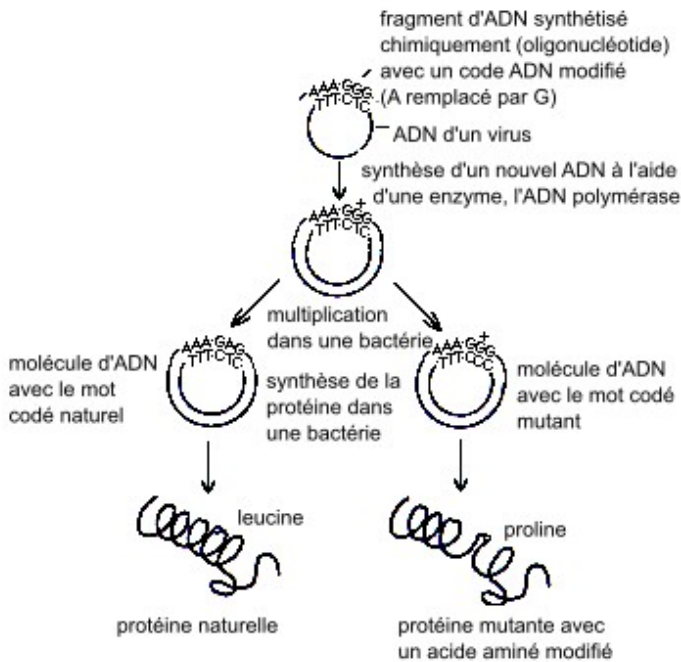


FIG. 18 – Une protéine mutante avec un acide aminé modifié peut être produite par mutagenèse dirigée. Un fragment d'ADN synthétisé chimiquement avec un mot codé modifié est lié à l'ADN d'un virus qui est multiplié dans une bactérie. La molécule d'ADN avec le mot codé modifié est dupliquée et peut être utilisée pour produire la protéine modifiée.

L'amplification en chaîne par polymérase (ACP)

L'ACP n'a été présentée pour la première fois qu'en 1985, mais elle est déjà l'une des méthodes d'analyse de l'ADN les plus répandues. L'ACP permet de reproduire plusieurs millions de fois dans un tube à essai un segment individuel d'ADN d'un matériel génétique complexe. Mullis a raconté comment il a eu l'idée de l'ACP lors d'un trajet nocturne dans les montagnes californiennes. Deux oligonucléotides courts sont synthétisés de manière à se lier correctement aux brins opposés du segment d'ADN que l'on souhaite répliquer. Aux points de contact, une enzyme ajoutée (l'ADN polymérase) peut commencer à lire le code génétique et à relier les mots de code pour former deux nouveaux doubles brins d'ADN. L'échantillon est ensuite chauffé, ce qui sépare les brins et permet de les lire à nouveau. La procédure est ensuite répétée plusieurs fois, en doublant à chaque étape le nombre de copies du segment d'ADN souhaité. Grâce à ces cycles répétitifs, il est possible d'obtenir des millions de copies du segment d'ADN souhaité en quelques heures. La procédure est très simple. Elle ne nécessite en théorie qu'un tube à essai et quelques sources de chaleur, même s'il existe aujourd'hui des appareils d'ACP commerciaux qui gèrent l'ensemble de la procédure de manière automatique et avec une grande précision.

Tout comme la mutagenèse dirigée, l'ACP a amélioré de manière décisive les perspectives de la recherche fondamentale. Le séquençage et le clonage des gènes ont été considérablement simplifiés. L'ACP a également rendu plus efficace la méthode de mutagenèse dirigée de Smith. Comme l'ACP permet d'effectuer des analyses sur des quantités extrêmement faibles de matériel, il est facile de déterminer les liens génétiques et évolutifs entre différentes espèces. Il est très probable que l'ACP combinée au séquençage de l'ADN va représenter un nouvel instrument révolutionnaire pour l'étude de la systématique des espèces végétales et animales.

Les applications biomédicales de l'ACP sont déjà légion. Maintenant qu'il est possible de découvrir de très petites quantités d'ADN étranger dans un organisme, les infections virales et bactériennes peuvent être diagnostiquées sans la culture fastidieuse de micro-organismes à partir d'échantillons de patients. L'ACP est aujourd'hui utilisée, par exemple, pour détecter les infections par le VIH. La méthode peut également être exploitée pour localiser les altérations génétiques sous-jacentes aux maladies héréditaires. L'ACP, comme la mutagenèse dirigée, a ainsi un grand potentiel dans le domaine de la thérapie génique. Sans l'ACP, le

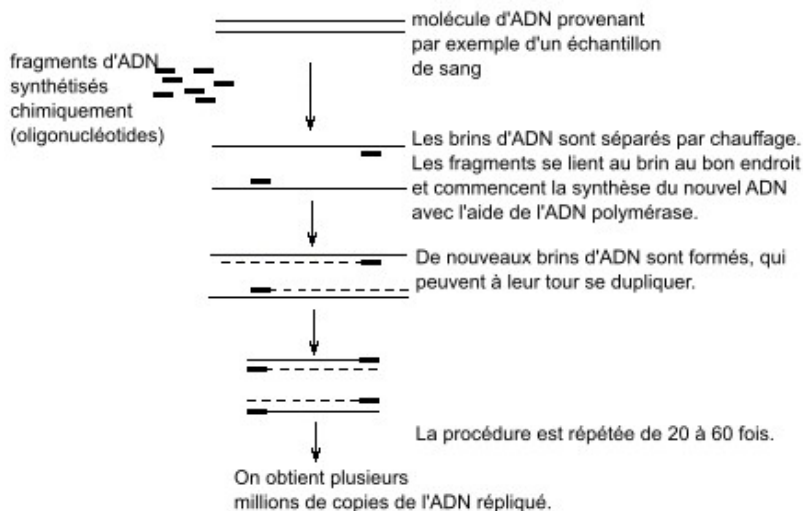


FIG. 19 – L'ACP peut être utilisée pour dupliquer un segment d'une molécule d'ADN, par exemple à partir d'un échantillon de sang. La procédure est répétée de 20 à 60 fois, ce qui permet d'obtenir des millions de copies d'ADN en quelques heures.

projet HUGO, dont l'objectif est de déterminer notamment chaque code ADN dans le matériel génétique humain, ne serait guère réaliste. Dans les enquêtes policières, l'ACP peut fournir des informations décisives, car il est désormais possible d'analyser l'ADN d'une simple goutte de sang ou d'un cheveu trouvé sur le lieu d'un crime.

Une autre application fantastique est la possibilité de produire de l'ADN en masse à partir de restes fossiles. Des chercheurs ont par exemple réussi à produire du matériel génétique d'insectes disparus depuis plus de 20 millions d'années en utilisant l'ACP sur de l'ADN extrait de l'ambre. Cette possibilité a déjà inspiré les auteurs de science-fiction. Le film très populaire *Jurassic Park* raconte la peur qui naît lorsque des chercheurs recréent par ACP des reptiles géants disparus.

Les carbocations

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1994 à George A. Olah, professeur à l'université de Californie du Sud,

« pour ses contributions à la chimie des carbocations ».

La plupart d'entre nous se souviennent des cours de chimie qu'ils ont suivis au lycée et selon lesquels de nombreux composés inorganiques, comme par exemple le sel de table ordinaire (NaCl), peuvent être considérés comme constitués d'atomes ou de groupes d'atomes chargés électriquement. Ce sel de table peut être considéré comme des ions sodium chargés positivement (Na^+) formant des liaisons avec des ions chlore chargés négativement (Cl^-). Pour prendre un autre exemple, le « sel de Glauber », Na_2SO_4 , peut être considéré comme deux ions Na^+ formant une liaison avec un ion SO_4^{2-} .

Si ces espèces chargées électriquement, les « ions », sont courantes dans le monde des composés inorganiques, l'inverse est vrai dans le monde des composés organiques, en particulier dans le cas de ce que l'on appelle les hydrocarbures. Les hydrocarbures sont des composés constitués de seulement deux types d'éléments : l'hydrogène (H) et le carbone (C). Les hydrocarbures constituent un groupe très vaste et important de composés organiques. Par exemple, la plupart des produits issus du pétrole sont des hydrocarbures. Bien que certains hydrocarbures préparés par des chimistes au début du XX^{e} siècle aient été considérés comme ioniques, par exemple un groupe de composés formés à partir de benzène et de méthane (les « dérivés du triarylméthane »), on ne les considérait guère que comme des curiosités.

Lorsque certains chimistes britanniques (Ingold et Hughes) et allemands (Meerwein) ont commencé dans les années 1920 et 1930 à étudier en détail le déroulement des réactions chimiques entre molécules organiques, il est apparu que des hydrocarbures chargés positivement (ce que les chimistes appellent des « carbocations ») pouvaient en fait intervenir en tant qu'intermédiaires de très courte durée, de l'ordre de la microseconde à la nanoseconde, dans les réactions.

Comme ces hypothétiques « carbocations intermédiaires » étaient susceptibles d'être non seulement de très courte durée de vie mais aussi très réactifs, on supposait généralement qu'il ne serait jamais possible

de les préparer en quantités suffisantes, ni d'étudier leurs propriétés à l'aide de différentes techniques physiques, par exemple la RMN et la spectroscopie infrarouge ou la diffraction des rayons X, comme on pouvait le faire avec des hydrocarbures normaux non chargés. Mais l'orientation de ce domaine a complètement changé grâce au travail original et imaginatif du professeur George A. Olah, lauréat du prix Nobel de chimie en 1994.

Au début des années 1960, Olah et ses collègues ont découvert qu'il était possible de préparer des carbocations stables en utilisant un nouveau type de composés extrêmement acides, bien plus puissants que les acides « classiques » tels que l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, etc. Ces nouveaux acides, dont certains ont été décrits pour la première fois par le spécialiste canadien de chimie inorganique R. J. Gillespie, sont généralement connus sous le nom de « superacides ». Un superacide peut par exemple être préparé à partir de fluorure d'hydrogène (HF) et de pentafluorure d'antimoine (SbF_5).

La découverte d'Olah a complètement transformé l'étude scientifique des insaisissables carbocations. Depuis la découverte initiale, on a préparé un grand nombre de carbocations et étudié leurs propriétés dans les moindres détails. Olah a également montré comment les connaissances de base sur les superacides et les carbocations peuvent être appliquées à la synthèse facile de nouveaux composés organiques importants. Il a montré qu'un certain nombre de petites molécules organiques, largement utilisées comme matériau de départ dans de nombreuses synthèses à grande échelle, peuvent être produites de manière simple et peu coûteuse en utilisant des superacides comme catalyseurs. Ses travaux ont débouché sur de nouvelles méthodes de conversion des hydrocarbures à chaîne droite (utilisés dans les moteurs à combustion, ils ont un indice d'octane très faible et sont difficilement biodégradables) en hydrocarbures ramifiés qui ont un indice d'octane élevé et sont plus facilement biodégradables.

Les contributions scientifiques d'Olah ont été largement reconnues par les spécialistes de chimie organique. Ses travaux sur les carbocations occupent aujourd'hui une place de choix dans tous les manuels modernes de chimie organique.

Contexte

Grâce à ses recherches sur les cations de composés carbonés (les carbocations) dans des solvants superacides et à basse température,

George A. Olah a ouvert de nouvelles voies vers une connaissance nouvelle et détaillée de leur structure et de leur réactivité. Ses travaux ont également conduit à la découverte de nouvelles réactions au potentiel considérable dans l'industrie chimique et ailleurs.

Lors d'une réaction chimique, les molécules de la matière d'origine sont converties en un produit final. Cela se produit le plus souvent par le biais d'entités de très courte durée (de 10^{-10} à 10^{-6} seconde) appelées intermédiaires réactifs. Dans de nombreuses réactions organiques, il s'agit de carbocations. Comme ils ont une durée de vie très courte, ils se produisent à des concentrations si faibles qu'ils ne peuvent pas être observés directement, par exemple par spectroscopie. La connaissance de leur existence, de leur structure et de leur réactivité est donc très incomplète.

Il est important de comprendre comment se déroulent les réactions pour pouvoir les contrôler, en intervenant pour obtenir les produits souhaités. Ceci est particulièrement important pour l'industrie chimique. Dans ses recherches, Olah s'est efforcé de conférer une longue durée de vie aux carbocations à courte durée de vie. Il a fallu les faire réagir plus lentement avec des solvants et d'autres molécules nucléophiles (les nucléophiles sont des anions ou des solvants qui possèdent une paire d'électrons libres et qui peuvent attaquer un ion positif ou un atome polarisé positivement dans une molécule). Olah a découvert qu'il pouvait utiliser des solvants très peu nucléophiles (par exemple SO_2 , SO_2ClF et SO_2F_2) et qui, par conséquent, réagissent lentement avec les carbocations à basse température. Pour produire des carbocations, il a utilisé ce que l'on appelle des superacides (des acides plus forts que l'acide sulfurique à 100 %).

En dissolvant des halogénures d'alkyle à basse température dans du pentafluorure d'hydrogène et d'antimoine (HF-SbF_5), qui est 10^{18} fois plus puissant que l'acide sulfurique à 100 %, il a réussi pour la première fois à produire des carbocations trivalents (ions carbénium) à des concentrations si élevées et d'une durée de vie si longue qu'il a pu étudier leur structure, leur stabilité, leurs propriétés et leur réactivité à l'aide de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) et de la spectroscopie électronique pour l'analyse chimique. Le travail de pionnier d'Olah a permis d'observer directement les carbocations à l'aide de diverses méthodes spectroscopiques et d'acquérir une connaissance détaillée de leur structure et de leur réactivité.

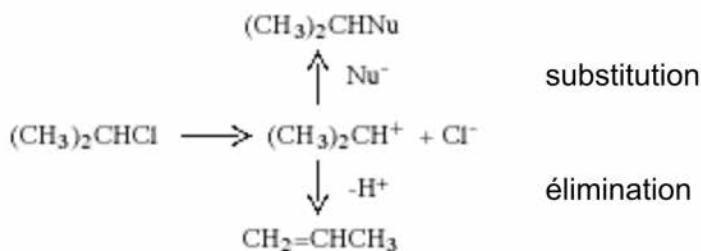
Olah a également découvert que les superacides sont si puissants qu'ils peuvent même lier davantage d'ions hydrogène à des hydrocar-

bures simples, pour former des carbocations pentacoordonnés (ions carbonium). Cette découverte a déjà eu des conséquences pratiques dans la chimie des hydrocarbures, en conduisant par exemple à de nouvelles méthodes d'isomérisation des hydrocarbures et à la synthèse d'hydrocarbures supérieurs à partir du méthane.

De très nombreux carbocations de structures très variées ont été étudiés. Les résultats ont apporté de nombreuses contributions surprenantes et importantes à notre compréhension des liaisons chimiques. Outre les carbocations trivalents (tricoordonnés), on a produit des carbocations à coordination plus élevée (tétra, penta- et hexacoordination) et déterminé leur structure. L'ancien dogme de la tétravalence du carbone, pierre angulaire de la chimie organique structurale depuis l'époque de Kekulé dans les années 1860, a ainsi été renversé.

Histoire

Au cours des années 1920, principalement grâce aux recherches de C. K. Ingold (1893-1970) au Royaume-Uni, les mécanismes de nombreuses réactions organiques ont été élucidés. Deux des réactions les plus courantes et les plus utilisées en chimie organique synthétique sont la substitution nucléophile et l'élimination. Dans la substitution nucléophile, le réactif attaquant (le nucléophile) apporte un doublet d'électrons au substrat et l'utilise pour former la nouvelle liaison, tandis que le groupe sortant part avec un doublet d'électrons. Dans l'élimination, deux groupes sur des atomes de carbone adjacents sont perdus et un alcène se forme. En fonction de la structure du substrat, du solvant et d'un certain nombre d'autres facteurs, ces réactions peuvent se dérouler en deux étapes. Elles sont illustrées ci-dessous par le chlorure d'isopropyle qui, en présence du nucléophile Nu^- , réagit pour donner un produit de substitution nucléophile et/ou un produit d'élimination :



Au cours de la première étape, la liaison carbone-chlore est rompue et on obtient un ion carbénium de courte durée. Dans l'étape suivante, ou bien celui-ci réagit rapidement avec Nu^- pour donner le produit de substitution, ou bien il transfère un proton au solvant ou à Nu^- pour donner du propène.

Les résultats d'études cinétiques et stéréochimiques approfondies étaient cohérents avec les mécanismes qui impliquent des carbocations en tant qu'intermédiaires. Des structures d'ions carbénium et des structures d'ions carbonium (des ions non classiques) ont été suggérées comme intermédiaires hypothétiques. Pour expliquer les résultats, il fallait également supposer que les carbocations pouvaient souvent être associés à un ion chargé négativement pour donner des paires d'ions de contact ou des paires d'ions séparés par le solvant. S. Winstein (1912-1969) a joué un rôle important dans ces recherches ultérieures.

Les carbocations étudiés avaient cependant une durée de vie si courte (de 10^{-10} à 10^{-6} seconde) qu'ils ne pouvaient pas être observés directement par spectroscopie. L'image de ces intermédiaires importants restait donc incomplète.

La contribution extrêmement importante d'Olah réside dans les méthodes qu'il a mises au point pour créer des carbocations à des concentrations élevées et dans des conditions qui leur confèrent une longue durée de vie. Pour ce faire, il a utilisé des solvants si peu nucléophiles qu'ils n'attaquent pas les carbocations. Ces solvants sont SO_2 , SO_2ClF et SO_2F_2 , dans lesquels les carbocations ont une longue durée de vie, du moins à des températures avoisinant les -100°C . Pour produire des carbocations, Olah a utilisé divers superacides, dont SbF_5 qui est un superacide de Lewis, qui donnent des carbocations avec par exemple des halogénures d'alkyle. D'autres superacides étaient des superacides de Brønsted tels que HSO_3F ou des superacides extrêmement puissants obtenus en combinant par exemple HSO_3F ou HF avec SbF_5 . Magic Acid[®], $\text{HSO}_3\text{F}:\text{SbF}_5$ et $\text{HF}:\text{SbF}_5$ sont 10^{18} fois plus puissants que l'acide sulfurique à 100 %. Parmi ceux-ci, Magic Acid[®] et $\text{H}:\text{SbF}_5$ sont si puissants qu'ils peuvent complètement protoner les alcools et les oléfines, donnant ainsi des carbocations à des concentrations élevées. On utilise généralement des températures comprises entre -78°C et -120°C . Des études spectroscopiques par RMN du proton et RMN du carbone 13 ont permis d'acquérir une connaissance détaillée de la structure, de la stabilité et de la réactivité des carbocations.

Les recherches sur les réactions de substitution nucléophile et les réarrangements des dérivés du 2-norbornyle ont conduit S. Winstein

à suggérer au début des années 1950 que le carbocation intermédiaire n'était pas classique et contenait un carbone pentacoordonné : C₆ dans la figure 20a se coordonne à deux atomes d'hydrogène en plus de C₁, C₂ et C₅. Cette interprétation a été remise en question par H. C. Brown, qui a reçu le prix Nobel de chimie en 1979 pour avoir fait des composés du bore des réactifs importants dans la synthèse organique. Brown a affirmé que le cation 2-norbornyle n'avait pas de structure d'ion carbone mais était un ion carbénium qui se réarrangeait rapidement en lui-même, c'est-à-dire qu'il s'agissait d'un ion carbénium à équilibre rapide (fig. 20b).

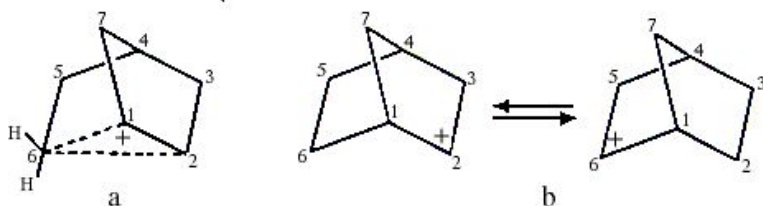


FIG. 20 – a) Ion carbonium. b) Ions carbénium en équilibre.

La controverse scientifique a duré jusqu'en 1980 environ. La structure des ions carbonium étant d'un grand intérêt théorique, le problème a fasciné de nombreux spécialistes de la chimie organique physique. Mais malgré de grands efforts et de nombreuses expériences ingénieuses, aucune solution définitive n'a été trouvée jusqu'à ce que le cation 2-norbornyle ait pu être étudié directement par spectroscopie RMN.

Olah et ses collaborateurs ont finalement observé le carbocation 2-norbornyle dans une solution de SbF₅-SO₂ClF-SO₂F₂ à -158 °C. Les déplacements de 1,2-hydrure et les réarrangements plus complexes à cette basse température sont suffisamment lents pour ne pas perturber l'interprétation des spectres RMN.

Les spectres concordent parfaitement avec la structure pontée symétrique de Winstein, avec un carbone pentacoordonné (fig. 20a) et non avec un ion carbénium en équilibre rapide. Des études utilisant la spectroscopie électronique pour l'analyse chimique, développée par le lauréat suédois du prix Nobel de physique 1981, Kai Siegbahn, ont confirmé ces conclusions.

Les molécules contenant des atomes de carbone pentacoordonnés ne sont plus une curiosité exotique de la chimie organique. Elles ont été

trouvées dans des composés inorganiques, des composés organométalliques tels que les composés organolithiques, les carboranes et d'autres composés à agglomérats.

Les superacides sont si forts qu'ils peuvent protoner des bases extrêmement faibles telles que les alcanes, comme l'ont montré indépendamment Olah et H. Hogeveen. Ainsi, on a obtenu des ions carbonium pentacoordonnés à partir de méthane, d'alcanes supérieurs et de divers cycloalcanes. Le méthane donne l'ion méthonium CH_5^+ , qu'Olah a formulé comme contenant une liaison à trois centres et à deux électrons (fig. 21a, indiquée par des lignes triangulaires en pointillés). Notez que leur jonction ne représente pas un atome supplémentaire. Les alcanes supérieurs peuvent être protonés à la fois au niveau des liaisons C-H (fig. 21b) et des liaisons C-C (fig. 21c).

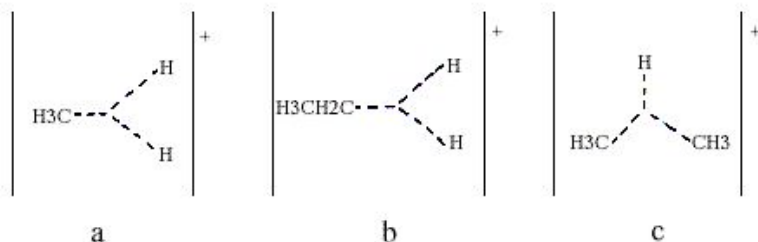
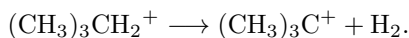
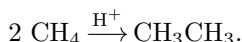


FIG. 21

Olah a découvert par exemple que l'isobutane protoné se décompose en cation t-butyle et en hydrogène moléculaire. D'un point de vue classique, cette réaction n'est pas raisonnable. L'isobutane est oxydé par le proton pour donner le cation t-butyle et de l'hydrogène :



La protonation d'hydrocarbures saturés en milieu superacide a déjà eu des conséquences pratiques grâce aux travaux d'Olah. Elle a conduit à une méthode d'isomérisation des alcanes droits en alcanes ramifiés à indice d'octane plus élevé. Elle a permis la préparation d'alcanes supérieurs avec le méthane comme élément de base, comme dans la formation de l'éthane à partir du méthane :



La catalyse superacide a également permis de craquer les huiles lourdes et de liquéfier le charbon dans des conditions étonnamment douces.

Olah a récemment montré que nos électrophiles les plus courants, tels que le cation acyle et l'ion nitronium, sont protonés en milieu superacide et deviennent des super-électrophiles doublement chargés. Il en résulte une augmentation spectaculaire de la réactivité électrophile. Il est déjà évident que la nouvelle chimie d'Olah a des applications très vastes et importantes.

La couche d'ozone

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1995 à

- Paul Crutzen, de l'institut Max-Planck de chimie à Mayence en Allemagne,
- Mario Molina, du département des sciences de la terre, de l'atmosphère et des planètes et du département de chimie de l'institut de technologie du Massachusetts,
- F. Sherwood Rowland, du département de chimie de l'université de Californie à Irvine,

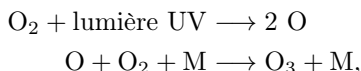
« pour leurs travaux dans le domaine de la chimie atmosphérique, notamment en ce qui concerne la formation et la décomposition de l'ozone ».

L'atmosphère qui entoure la Terre contient de petites quantités d'ozone, un gaz dont les molécules sont constituées de trois atomes d'oxygène (O_3). Si tout l'ozone de l'atmosphère était comprimé à une pression correspondant à celle de la surface de la Terre, la couche n'aurait que trois millimètres d'épaisseur. Bien que l'ozone soit présent en une si petite quantité, il joue un rôle fondamental dans la vie sur Terre. En effet, l'ozone, associé à l'oxygène ordinaire (O_2), est capable d'absorber la majeure partie du rayonnement ultraviolet du Soleil et donc d'empêcher ce rayonnement dangereux d'atteindre la surface. Sans une couche d'ozone protectrice dans l'atmosphère, les animaux et les plantes ne pourraient pas exister, du moins sur Terre. Il est donc de la plus haute importance de comprendre les processus qui régulent la teneur en ozone de l'atmosphère.

Paul Crutzen, Mario Molina et Sherwood Rowland ont tous trois contribué de manière décisive à expliquer comment l'ozone se forme et se décompose par des processus chimiques dans l'atmosphère. Plus important encore, ils ont ainsi montré à quel point la couche d'ozone est sensible à l'influence des émissions anthropiques de certains composés. La fine couche d'ozone s'est révélée être un talon d'Achille qui peut être gravement endommagé par des changements apparemment modérés de la composition de l'atmosphère. En expliquant les mécanismes chimiques qui affectent l'épaisseur de la couche d'ozone, les trois chercheurs ont contribué à nous sauver d'un problème environnemental global qui aurait pu avoir des conséquences catastrophiques.

Comment ces connaissances ont-elles évolué ?

L'ozone se forme dans l'atmosphère par la scission des molécules d'oxygène ordinaire (O_2) sous l'effet du rayonnement ultraviolet du Soleil. Les atomes d'oxygène ainsi libérés réagissent avec l'oxygène moléculaire :



où M est une molécule de l'air quelconque (N_2 ou O_2).

Le physicien anglais Sidney Chapman a formulé en 1930 la première théorie photochimique de la formation et de la décomposition de l'ozone dans l'atmosphère. Cette théorie, qui décrit comment la lumière du Soleil transforme les différentes formes d'oxygène, explique pourquoi les teneurs les plus élevées en ozone se trouvent dans la couche située entre 15 et 50 km, appelée couche d'ozone (fig. 22). Des mesures ultérieures ont cependant montré des écarts importants par rapport à la théorie de Chapman. Les teneurs en ozone calculées étaient considérablement plus élevées que les teneurs observées. D'autres réactions chimiques devaient donc contribuer à la réduction de la teneur en ozone. Quelques années plus tard, le Belge Marcel Nicolet a apporté des connaissances importantes sur la manière dont la décomposition de l'ozone était favorisée par la présence des radicaux hydrogénés OH et HO_2 .

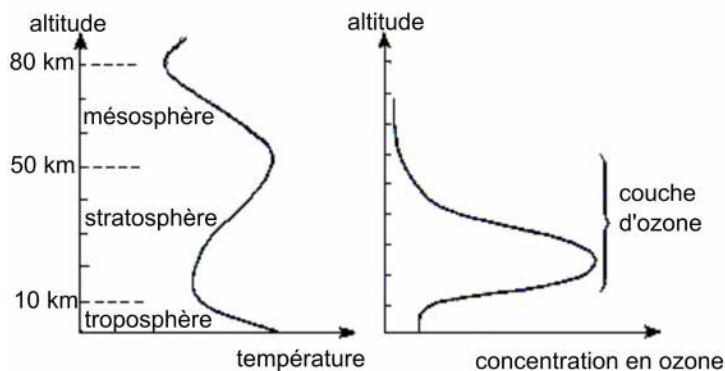
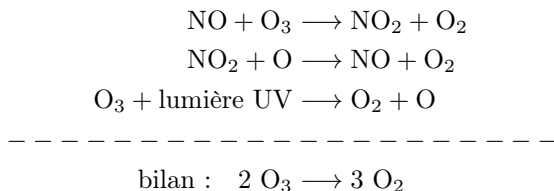


FIG. 22 – Variation de la température et de la concentration d'ozone dans l'atmosphère.

Le scientifique qui a franchi l'étape fondamentale suivante vers une compréhension plus approfondie de la chimie de la couche d'ozone est Paul Crutzen. En 1970, il a montré que les oxydes d'azote NO et NO₂ réagissent de manière catalytique (sans être eux-mêmes consommés) avec l'ozone, accélérant ainsi la vitesse de réduction de la teneur en ozone :



Ces oxydes d'azote sont formés dans l'atmosphère par la décomposition de l'oxyde nitreux N₂O, chimiquement stable, qui provient de transformations microbiologiques au niveau du sol. Le lien démontré par Crutzen entre les micro-organismes du sol et l'épaisseur de la couche d'ozone est l'une des raisons du développement récent et rapide de la recherche sur les cycles biogéochimiques globaux.

Première menace constatée : les avions supersoniques

La capacité des oxydes d'azote à décomposer l'ozone a également été remarquée très tôt par le chercheur américain Harold Johnston, qui a réalisé des études approfondies en laboratoire sur la chimie des composés azotés. En 1971, il a attiré l'attention sur la menace que pourrait représenter pour la couche d'ozone le projet de flotte d'avions supersoniques. Ces avions seraient capables de libérer des oxydes d'azote en plein milieu de la couche d'ozone, à une altitude de 20 km. Les travaux de Crutzen et de Johnston ont donné lieu à un débat très intense parmi les chercheurs, les techniciens et les décideurs. Ce fut également le début d'une recherche intensive sur la chimie de l'atmosphère qui a fait de grands progrès au cours des dernières années. L'annulation ultérieure des projets de grande flotte supersonique a eu d'autres raisons que les risques environnementaux qu'ils impliquaient.

Les bombes aérosols et les réfrigérateurs endommagent la couche d'ozone

Le bond suivant dans notre connaissance de la chimie de l'ozone a eu lieu en 1974, lorsque Mario Molina et Sherwood Rowland ont publié leur article très remarqué dans la revue *Nature* sur la menace que font peser sur la couche d'ozone les chlorofluorocarbures (CFC), les « fréons », utilisés dans les flacons pulvérisateurs, comme moyen de refroidissement dans les réfrigérateurs et ailleurs, ainsi que dans les mousses en plastique. Molina et Rowland ont fondé leurs conclusions sur deux contributions importantes d'autres chercheurs :

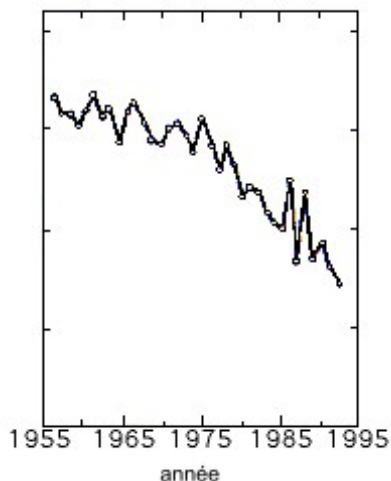
- James Lovelock (en Angleterre) avait un peu avant mis au point un dispositif très sensible permettant de mesurer des teneurs extrêmement faibles en gaz organiques dans l'atmosphère, le détecteur à capture d'électrons. Grâce à ce dispositif, il a pu démontrer que les CFC, exclusivement fabriqués par l'homme et chimiquement inertes, s'étaient déjà répandus dans l'atmosphère à l'échelle mondiale.
- Richard Stolarski et Ralph Cicerone (aux États-Unis) ont montré que les atomes de chlore libres dans l'atmosphère peuvent décomposer l'ozone de manière catalytique, comme le font les oxydes d'azote.

Molina et Rowland ont réalisé que les CFC chimiquement inertes pouvaient être progressivement transportés jusqu'à la couche d'ozone, où ils seraient exposés à une lumière ultraviolette si intense qu'ils seraient séparés en leurs constituants, notamment en atomes de chlore. Ils ont calculé que si l'utilisation des CFC par l'homme se poursuivait à un rythme inchangé, la couche d'ozone serait appauvrie de plusieurs pour cent au bout de quelques décennies. Leur prédiction a suscité une énorme attention. En effet, les CFC étaient utilisés dans de nombreux procédés techniques. Leur stabilité chimique et leur non-toxicité étaient considérées comme idéales pour l'environnement. Nombreux sont ceux qui ont critiqué les calculs de Molina et Rowland, mais encore plus nombreux sont ceux qui se sont sérieusement inquiétés de la possibilité d'un appauvrissement de la couche d'ozone. Aujourd'hui, nous savons qu'ils avaient raison sur tous les points essentiels. Il s'est avéré qu'ils avaient même sous-estimé le risque.

La teneur en ozone au-dessus de l'Antarctique

Le rapport de Molina et de Rowland a conduit à certaines restrictions des rejets de CFC à la fin des années 1970 et au début des années 1980. Ce n'est qu'en 1985, au moment du véritable choc, que les négociations internationales sur les restrictions d'émission ont pris un caractère d'urgence. C'est alors que l'Anglais Joseph Farman et ses collègues ont constaté un appauvrissement considérable de la couche d'ozone au-dessus de l'Antarctique, avec le « trou d'ozone » (fig. 23). L'appauvrissement était au moins périodiquement beaucoup plus important que ce que laissaient prévoir les calculs antérieurs de l'effet des CFC. Le débat entre les chercheurs s'est alors intensifié. S'agissait-il d'une variation climatique naturelle ou d'une décomposition chimique provoquée par l'homme? Grâce aux recherches pionnières de nombreux chercheurs, dont Crutzen, Molina et Rowland, ainsi que Susan Solomon et James Anderson, tous deux aux États-Unis, la situation est plus claire. L'appauvrissement est principalement dû à la réaction chimique de l'ozone avec le chlore et le brome provenant des gaz industriels.

Fig. 23 – *Épaisseur de la couche d'ozone (valeur mensuelle moyenne pour octobre) au-dessus de la baie de Halley, en Antarctique. Notez la diminution spectaculaire de la couche d'ozone depuis la fin des années 1970.*



La destruction étonnamment rapide de la couche d'ozone au-dessus de l'Antarctique ne peut s'expliquer par des processus de transport ou par des réactions chimiques en phase gazeuse. Il doit exister un autre mécanisme susceptible d'accélérer la décomposition de l'ozone. Crutzen

et ses collègues ont identifié ce mécanisme comme étant des réactions chimiques à la surface des particules de nuages dans la stratosphère. Ainsi, l'appauvrissement de l'ozone dans l'Antarctique semble lié aux températures extrêmement basses qui entraînent la condensation de l'eau et de l'acide nitrique pour former des « nuages stratosphériques polaires ». Les réactions chimiques de décomposition de l'ozone sont fortement renforcées par la présence de particules nuageuses. Cette compréhension a donné naissance à une nouvelle branche passionnante de la chimie atmosphérique : les réactions chimiques « hétérogènes » à la surface des particules.

La couche d'ozone et le climat

Le problème de l'ozone présente également des liens intéressants avec la question de l'influence de l'homme sur le climat. L'ozone, comme le dioxyde de carbone et le méthane, est un gaz à effet de serre qui contribue aux températures élevées à la surface de la Terre. Les CFC ont un effet similaire. Les calculs des modèles ont montré que le climat est particulièrement sensible aux variations de la teneur en ozone dans les couches inférieures, dans la troposphère. La teneur en ozone y a nettement augmenté au cours du siècle dernier, principalement en raison des émissions de monoxyde d'azote, de monoxyde de carbone et d'hydrocarbures gazeux provenant des véhicules et des processus industriels, ainsi que de la combustion de la biomasse sous les tropiques. La teneur élevée en ozone dans les basses couches de l'atmosphère est elle-même un problème environnemental en raison des dommages qu'elle peut causer aux cultures et à la santé humaine. Paul Crutzen a été le principal chercheur au niveau mondial à cartographier les mécanismes chimiques qui déterminent la teneur en ozone à ces niveaux.

À quoi peut-on s'attendre à l'avenir ?

Grâce à notre bonne compréhension scientifique du problème de l'ozone, et en grande partie grâce à Crutzen, Molina et Rowland, il a été possible de prendre des décisions de grande portée sur l'interdiction des rejets de gaz qui détruisent l'ozone. Un protocole sur la protection de la couche d'ozone a été négocié sous les auspices des Nations unies et signé à Montréal en 1987. Le dernier renforcement du protocole de Montréal prévoit l'interdiction totale des gaz les plus dangereux à partir de 1996 (les pays en développement disposent d'un délai de

quelques années pour introduire des substituts qui ne nuisent pas à la couche d'ozone). Comme il faut un certain temps pour que les gaz destructeurs d'ozone atteignent la couche d'ozone, il faut s'attendre à ce que l'appauvrissement, non seulement au-dessus de l'Antarctique mais aussi dans certaines parties de l'hémisphère Nord, s'aggrave pendant quelques années encore. Si les interdictions sont respectées, la couche d'ozone devrait commencer à se reconstituer progressivement après le début du XXI^e siècle (fig. 24). Il faudra cependant attendre au moins cent ans avant qu'elle ne se reconstitue complètement.

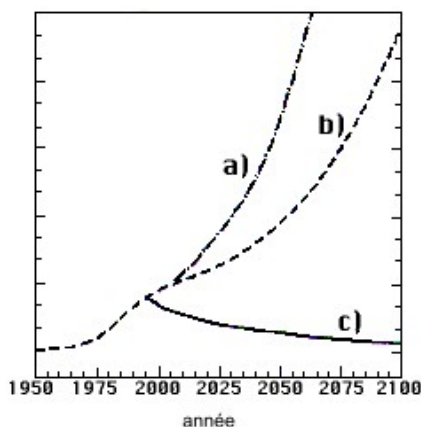


FIG. 24 – Évolution de la teneur en chlore de la stratosphère jusqu'à aujourd'hui et trois scénarios différents pour l'avenir : a) sans restrictions sur les rejets ; b) limitations conformément au protocole original de Montréal de 1987 ; c) limitations des rejets désormais approuvées au niveau international. (La teneur en chlore est une mesure de l'ampleur de l'appauvrissement de la couche d'ozone).

Repères biographiques

- Paul Crutzen, né en 1933 à Amsterdam, docteur en météorologie de l'université de Stockholm en 1973 ;
- Mario Molina, né en 1943 à Mexico, docteur en chimie physique de l'université de Californie à Berkeley ;

- F. Sherwood Rowland, né à Delaware dans l'Ohio en 1927, docteur en chimie de l'université de Chicago en 1952.

Les fullerènes

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1996 à

- Robert F. Curl (fils), professeur à l'université Rice à Houston aux États-Unis,
 - Harold W. Kroto, professeur à l'université du Sussex à Brighton au Royaume-Uni,
 - Richard E. Smalley, professeur à l'université Rice,
- « pour leur découverte des fullerènes ».

De nouvelles formes de l'élément carbone appelées fullerènes, dans lesquelles les atomes sont arrangés en coquilles fermées, ont été découvertes en 1985 par Robert F. Curl, Harold W. Kroto et Richard E. Smalley. Le nombre d'atomes de carbone dans la coquille peut varier. C'est pourquoi de nombreuses nouvelles structures de carbone ont été découvertes. On connaissait auparavant six formes cristallines de l'élément carbone, à savoir deux types de graphite, deux types de diamant, la chaoite et le carbone VI. Ces deux dernières formes ont été découvertes en 1968 et 1972.

Les fullerènes se forment lorsque du carbone vaporisé se condense dans une atmosphère de gaz inerte. On obtient le carbone gazeux par exemple en dirigeant une impulsion intense de lumière laser sur une surface de carbone. Les atomes de carbone libérés sont mélangés à un flux d'hélium gazeux et se combinent pour former des grappes de quelques atomes à des centaines d'atomes. Le gaz est ensuite conduit dans une chambre à vide où il se dilate et où il est refroidi à quelques degrés au-dessus du zéro absolu. Les amas de carbone peuvent ensuite être analysés par spectrométrie de masse.

Curl, Kroto et Smalley ont réalisé cette expérience avec les étudiants J. R. Heath et S. C. O'Brien pendant onze jours en 1985. En affinant l'expérience, ils ont notamment pu produire des amas de 60 atomes de carbone et des amas de 70 atomes de carbone. Les amas de 60 atomes de carbone, C_{60} , étaient les plus abondants. Ils ont trouvé chez le C_{60} une grande stabilité, ce qui suggérerait une structure moléculaire d'une grande symétrie. Ils ont suggéré que le C_{60} pourrait être une « cage d'icosaèdre tronquée », un polyèdre avec vingt surfaces hexagonales (à six angles) et douze surfaces pentagonales (à cinq angles). Un ballon

de football présente exactement cette structure, tout comme le dôme géodésique conçu par l'architecte américain R. Buckminster Fuller pour l'exposition universelle de Montréal en 1967. Les chercheurs ont donné son nom à la structure nouvellement découverte, le buckminsterfullène.

La découverte de la structure singulière du C_{60} a été publiée dans la revue *Nature* et a reçu un accueil mitigé, à la fois critique et enthousiaste. Aucun physicien ou chimiste ne s'attendait à ce que le carbone se présente sous une forme aussi symétrique, différente des formes déjà connues. Poursuivant leurs travaux de 1985 à 1990, Curl, Kroto et Smalley ont obtenu d'autres preuves que la structure proposée devait être correcte. Ils ont notamment réussi à identifier des grappes de carbone renfermant un ou plusieurs atomes de métal. En 1990, les physiciens W. Krätschmer et D. R. Huffman ont produit pour la première fois des quantités isolables de C_{60} en faisant brûler un arc entre deux tiges de graphite dans une atmosphère d'hélium et en extrayant le condensat de carbone ainsi formé à l'aide d'un solvant organique. Ils ont obtenu un mélange de C_{60} et de C_{70} dont les structures ont pu être déterminées. Ceci a confirmé la justesse de l'hypothèse du C_{60} . La voie était donc ouverte à l'étude des propriétés chimiques du C_{60} et d'autres amas de carbone tels que le C_{70} , le C_{76} , le C_{78} et le C_{84} . De nouvelles substances ont été produites à partir de ces composés, avec des propriétés nouvelles et inattendues. Une branche entièrement nouvelle de la chimie s'est développée, avec des conséquences dans des domaines aussi divers que l'astrochimie, la supraconductivité, et la chimie et la physique des matériaux.

Le contexte

De nombreux domaines de recherche très divers se recoupent dans la découverte des fullerènes. Harold W. Kroto était à l'époque actif dans la spectroscopie micro-onde, une science qui grâce au développement de la radioastronomie peut être utilisée pour analyser les gaz dans l'espace, à la fois dans les atmosphères stellaires et dans les nuages de gaz interstellaires. Kroto s'intéressait particulièrement aux étoiles géantes riches en carbone. Il avait découvert et étudié des raies spectrales dans leur atmosphère et avait constaté qu'elles pouvaient être attribuées à une sorte de molécule à longue chaîne composée uniquement de carbone et d'azote, appelée cyanopolyyne. On trouve le même type de molécule dans les nuages de gaz interstellaires. L'idée de Kroto était

que ces composés de carbone avaient été formés dans les atmosphères stellaires, et non dans les nuages. Il souhaitait alors étudier de plus près la formation de ces molécules à longue chaîne.

Il est entré en contact avec Richard E. Smalley, dont les recherches portaient sur la chimie des agrégats, un aspect important de la chimie physique. Un agrégat est un ensemble d'atomes ou de molécules, à mi-chemin entre les particules microscopiques et les particules macroscopiques. Smalley avait conçu et construit un appareil spécial à faisceau laser capable de vaporiser presque tous les matériaux connus en un plasma d'atomes et d'étudier la forme et la distribution des agrégats. Il s'intéressait surtout aux agrégats d'atomes métalliques, par exemple des métaux inclus dans les semi-conducteurs. Il effectuait souvent ces recherches en collaboration avec Robert F. Curl, dont la formation portait sur les micro-ondes et la spectroscopie infrarouge.

Les atomes forment des agrégats

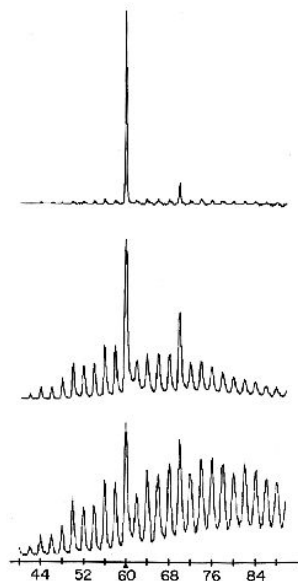
Lorsque des atomes en phase gazeuse se condensent pour former des agrégats, il se forme une série où la taille des agrégats varie de quelques atomes à plusieurs centaines. Il y a normalement deux maxima pour la taille, qui sont visibles dans la courbe de distribution, l'un autour des petits amas et l'autre autour des grands. On constate souvent que certaines tailles d'amas dominant. Le nombre d'atomes que ces amas contiennent est appelé « nombre magique », un terme emprunté à la physique nucléaire. On a supposé que ces tailles prédominantes d'agrégats possédaient une propriété particulière, telle qu'une grande symétrie.

Des contacts fructueux

Grâce à ses relations avec Robert Curl, Kroto a appris qu'il devrait être possible d'utiliser l'instrument de Smalley pour étudier la vaporisation et la formation des agrégats de carbone, ce qui pourrait lui fournir la preuve que les composés à longue chaîne de carbone ont pu être formés dans les parties chaudes des atmosphères stellaires. Curl a fait part de cet intérêt à Smalley et c'est ainsi que le 1^{er} septembre 1985, Kroto est arrivé dans le laboratoire de Smalley pour commencer avec Curl et Smalley les expériences sur la vaporisation du carbone. Au cours de ces travaux, il s'est avéré possible d'influencer considérablement la distribution de la taille des agrégats de carbone, où 60 apparaît comme un

nombre magique, mais aussi 70 (fig. 25). Le groupe de recherche avait désormais une autre idée en tête. Au lieu de longues chaînes de carbone, les agrégats de C_{60} pourraient avoir la structure d'un icosaèdre tronqué (fig. 26), car leur grande stabilité était supposée correspondre à une coquille fermée dotée d'une structure hautement symétrique. Le C_{60} a reçu un nom fantaisiste, buckminsterfullerène, en l'honneur de l'architecte américain R. Buckminster Fuller, inventeur du dôme géodésique. Cette période mouvementée s'est achevée le 12 septembre par l'envoi d'un manuscrit intitulé « C_{60} : buckminsterfullerene » à la revue *Nature*. La revue l'a reçu le 13 septembre et a publié l'article le 14 novembre 1985.

Fig. 25 – Nombre d'atomes de carbone par agrégat. *La spectroscopie de masse a permis de constater que la distribution de la taille des agrégats de carbone pouvait être considérablement modifiée en augmentant le degré d'« ébullition » chimique dans la tuyère d'entrée de la chambre à vide. Des agrégats contenant 60 et 70 atomes de carbone ont pu être produits.* (Acc. Chem. Res., vol. 25, n° 3, 1992)



Une nouvelle sensationnelle

Pour les chimistes, la structure proposée était particulièrement belle et satisfaisante. Elle correspond à un système aromatique tridimensionnel dans lequel alternent des liaisons simples et doubles. Elle a donc une grande importance théorique. De plus, il s'agissait d'un exemple tout à fait nouveau d'une autre tradition de recherche qui trouve ses racines dans la chimie organique : produire des molécules hautement

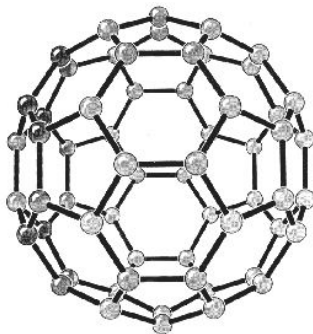


FIG. 26 – *Modèle de la structure du C_{60} (Acc. Chem. Res., vol. 25, n° 3, 1992).*

symétriques afin d'en étudier les propriétés. Les solides de Platon ont souvent servi de modèles et on avait déjà synthétisé des hydrocarbures sous forme de structures tétraédriques, cubiques ou dodécaédriques (à douze faces).

Recherches complémentaires

Pour y voir plus clair, Curl, Kroto et Smalley ont poursuivi leurs recherches sur le C_{60} . Ils ont tenté de le faire réagir avec d'autres composés. Des gaz tels que l'hydrogène, l'oxyde nitreux, le monoxyde de carbone, le dioxyde de soufre, l'oxygène ou l'ammoniac ont été injectés dans le flux gazeux, mais aucun effet sur le pic du C_{60} enregistré dans le spectromètre de masse n'a pu être mis en évidence. Cela montre que le C_{60} est un composé qui réagit lentement. Il s'est également avéré que tous les agrégats de carbone ayant un nombre pair d'atomes de carbone entre 40 et 80 (l'intervalle qui a pu être étudié) réagissaient tout aussi lentement. Comme pour le C_{60} , tous ces amas devaient donc correspondre à des structures entièrement fermées, ressemblant à des cages. Cela correspondait à la relation d'Euler, une proposition mathématique qui stipule que pour tout nombre pair n supérieur à 22, on peut construire au moins un polyèdre avec douze pentagones et $(n - 20)/2$ hexagones. En termes simples, cela signifie qu'il est possible alors de construire un polyèdre avec douze pentagones et des hexagones. Pour des valeurs élevées de n , de nombreuses structures fermées différentes peuvent apparaître, comme C_{60} . C'est probablement la belle symétrie

de cette structure qui lui a permis d'être la plus fréquente.

La combinaison d'une part de l'inertie chimique des agrégats comportant un nombre pair d'atomes de carbone, et d'autre part de la possibilité que tous ces agrégats possèdent des structures fermées conformément à la relation d'Euler, suggère que tous ces agrégats de carbone ont des structures fermées. On leur a donné le nom de fullerènes et il est concevable qu'un nombre presque infini de fullerènes puisse exister. L'élément carbone présente donc un nombre presque infini de structures différentes.

C₆₀ et les métaux

De nouvelles expériences ont rapidement été conçues pour vérifier l'hypothèse du C₆₀. La structure du C₆₀ étant creuse et pouvant accueillir un ou plusieurs autres atomes, on a tenté d'y enfermer un atome de métal. Une feuille de graphite a été imbibée d'une solution de sel métallique (chlorure de lanthane, LaCl₃) et soumise à des expériences de vaporisation-condensation. L'analyse spectroscopique des agrégats formés a révélé la présence de C₆₀La⁺. Ceux-ci se sont révélés photorésistants, c'est-à-dire que l'irradiation par une lumière laser intense n'a pas éliminé les atomes métalliques. Cela a renforcé l'idée que les atomes métalliques étaient capturés à l'intérieur de la structure en cage.

La possibilité de produire des agrégats avec un atome de métal enfermé a donné lieu à ce que l'on a appelé l'expérience de « l'emballage rétractable ». Des ions d'une même taille ou du moins de tailles similaires ont été rassemblés dans un piège magnétique et soumis à une impulsion laser. Il s'est alors avéré que le faisceau laser faisait rétrécir la cage de carbone de deux atomes de carbone à la fois : à une certaine taille de la cage, lorsque la pression sur l'atome de métal à l'intérieur devenait trop importante, la fragmentation cessait. La coquille a alors rétréci de manière à s'ajuster exactement autour de l'atome de métal. Pour C₆₀Cs⁺, cette taille était de C₄₈Cs⁺, pour C₆₀K⁺ de C₄₄K⁺ et pour C₆₀⁺ de C₃₂⁺.

D'autres preuves solides ont donné naissance à une nouvelle chimie

À la fin des années 1980, il existait des preuves solides de la justesse de l'hypothèse du C₆₀. En 1990, la synthèse de quantités macro-

scopiques de C_{60} avec la vaporisation de carbone par un arc entre deux électrodes de graphite a permis d'atteindre une certitude totale. Toute la batterie des méthodes de détermination structurale a pu être appliquée au C_{60} et à d'autres fullerènes, ce qui a complètement confirmé l'hypothèse du fullerène. Contrairement aux autres formes de carbone, les fullerènes représentent des composés chimiques bien définis, dotés à certains égards de propriétés nouvelles. Une chimie entièrement nouvelle s'est développée pour manipuler la structure des fullerènes. Les propriétés des fullerènes peuvent être étudiées de manière systématique. Il est possible de produire des sels supraconducteurs de C_{60} , de nouveaux polymères tridimensionnels, de nouveaux catalyseurs, de nouveaux matériaux aux propriétés électriques et optiques, des capteurs, etc. En outre, il a été possible de produire de minces tubes aux extrémités fermées, les nanotubes, agencés de la même manière que les fullerènes. D'un point de vue théorique, la découverte des fullerènes a influencé notre conception de problèmes scientifiques aussi éloignés les uns des autres que le cycle galactique du carbone et l'aromaticité, clé de voûte de la chimie théorique. Aucune application pratique n'a encore vu le jour, mais il ne faut pas s'attendre à ce qu'il en soit ainsi six ans après la mise à disposition de quantités macroscopiques de fullerènes.

Repères biographiques

- Robert F. Curl (fils) est né en 1933 à Alice au Texas. Il a obtenu son doctorat en chimie en 1957 à l'université de Californie à Berkeley. Curl travaille depuis 1958 à l'université Rice, où il est professeur depuis 1967.
- Harold W. Kroto est né en 1939 à Wisbech au Royaume-Uni. Il a obtenu son doctorat en 1964 à l'université de Sheffield. En 1967, il s'est installé à l'université du Sussex, où il travaille toujours. Il est devenu professeur de chimie en 1985 et professeur de recherche de la *Royal Society* en 1991.
- Richard E. Smalley est né en 1943 à Akron dans l'Ohio. Il a obtenu son doctorat en chimie en 1973 à l'université de Princeton. Il est professeur de chimie à l'université Rice depuis 1981 et également professeur de physique à la même université depuis 1990.

L'adénosine triphosphate

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1997 pour moitié à

— Paul D. Boyer, professeur à l'université de Californie à Los Angeles,

— John E. Walker, du laboratoire de biologie moléculaire du Conseil de la recherche médicale à Cambridge au Royaume-Uni, « pour leur élucidation du mécanisme enzymatique qui sous-tend la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP) ». L'autre moitié du prix revient à

— Jens C. Skou, professeur à l'université d'Aarhus au Danemark, « pour la découverte d'une enzyme de transport d'ions, la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ⁴.

Les trois lauréats ont effectué un travail novateur sur les enzymes qui participent à la conversion de l'adénosine triphosphate (ATP), un composé « hautement énergétique ».

Paul D. Boyer et John E. Walker reçoivent la moitié du prix pour leurs travaux sur la façon dont une enzyme, l'ATP synthase, catalyse la formation de l'ATP. Boyer et ses collaborateurs ont proposé, sur la base de données biochimiques, un mécanisme de formation de l'ATP à partir de l'adénosine diphosphate (ADP) et du phosphate inorganique. Walker et ses collaborateurs ont établi la structure de l'enzyme et vérifié le mécanisme proposé par Boyer.

Jens C. Skou reçoit l'autre moitié du prix pour la découverte de l'enzyme $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Cette enzyme maintient l'équilibre des ions sodium et potassium dans la cellule vivante.

Les deux enzymes sont liées à la membrane cellulaire et au transport des ions à travers celle-ci, mais pour des raisons différentes.

L'ATP, transporteur d'énergie universel dans la cellule vivante

Le chimiste allemand Karl Lohmann a découvert l'ATP en 1929. Sa structure a été clarifiée quelques années plus tard. En 1948, le lauréat écossais du prix Nobel de 1957, Alexander Todd, a synthétisé l'ATP par voie chimique. Le lauréat du prix Nobel de médecine de 1953, Fritz

4. NDT. Également appelée « pompe sodium-potassium ».

Lipmann, a joué un rôle important en montrant, au cours des années 1939-1941, que l'ATP est le vecteur universel de l'énergie chimique dans la cellule et en inventant la notion de « liaisons phosphates riches en énergie ».

L'ATP joue le rôle de vecteur d'énergie dans tous les organismes vivants, des bactéries et champignons aux plantes et aux animaux, y compris l'homme. L'ATP capte l'énergie chimique libérée par la combustion des nutriments et la transfère à des réactions qui nécessitent de l'énergie, par exemple la construction des composants cellulaires, la contraction musculaire, la transmission des messages nerveux et de nombreuses autres fonctions. L'ATP est considérée comme la monnaie énergétique de la cellule.

L'adénosine triphosphate (ATP) est constituée du nucléoside adénosine lié à trois groupes phosphates. En retirant le groupe phosphate le plus externe, l'adénosine diphosphate (ADP) se forme et l'énergie libérée peut être utilisée pour d'autres réactions. Inversement, avec l'aide de l'énergie, un groupe phosphate inorganique peut être lié à l'ADP et former de l'ATP. Des quantités considérables d'ATP sont formées et consommées. Au repos, un adulte transforme quotidiennement une quantité d'ATP correspondant à environ la moitié de son poids corporel. Lors d'un travail intense, cette quantité peut atteindre près d'une tonne. La majeure partie de la synthèse de l'ATP est réalisée par l'ATP synthase. Au repos, la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ utilise un tiers de tout l'ATP formé.

L'ATP synthase, une machine moléculaire exceptionnelle

Au cours des années 1940 et 1950, on a compris que la majeure partie de l'ATP est formée lors de la respiration cellulaire dans les mitochondries et lors de la photosynthèse dans les chloroplastes des plantes. En 1960, le scientifique américain Efraim Racker et ses collaborateurs ont isolé à partir de mitochondries l'enzyme « $\text{F}_0\text{F}_1\text{ ATPase}$ » que nous appelons aujourd'hui « ATP synthase ». L'enzyme peut être divisée en une partie F_1 contenant le centre catalytique et la partie F_0 couplant la partie F_1 à la membrane. La même enzyme existe dans les chloroplastes et les bactéries. En 1961, Peter Mitchell a présenté ce que l'on appelle l'hypothèse chimiosmotique, qui lui a valu le prix Nobel en 1978. Il a montré que la respiration cellulaire entraîne une différence de concentration en ions hydrogène (pH) à l'intérieur et à l'extérieur de la membrane mitochondriale, et qu'un flux d'ions hydrogène entraîne la

formation d'ATP. Il en va de même pour la membrane du chloroplaste. Le couplage de l'ATP synthase au transport des ions hydrogène se fait par l'intermédiaire de la partie F_o .

Paul D. Boyer a commencé ses études sur la formation de l'ATP au début des années 1950 et est toujours très actif en tant que scientifique. Son principal centre d'intérêt a été de découvrir, par des techniques isotopiques, comment l'ATP synthase fonctionne et en particulier comment elle utilise l'énergie pour créer de l'ATP. Ses travaux ont été couronnés d'un succès inhabituel au cours des dernières années. L'ATP synthase a un mode de fonctionnement inhabituel pour les enzymes. Il a fallu beaucoup de temps et d'études approfondies pour l'établir. John E. Walker a réalisé ses premières études sur l'ATP synthase au début des années 1980. Il est parti du principe qu'une connaissance chimique et structurale détaillée d'une enzyme est nécessaire pour comprendre en détail son fonctionnement. Il a donc déterminé les séquences d'acides aminés dans les unités protéiques constitutives. Au cours des années 1990, il a collaboré avec des cristallographes pour clarifier la structure tridimensionnelle de l'ATP synthase. Il a notamment établi la structure de la partie F_1 de l'enzyme. Le travail de Walker complète remarquablement celui de Boyer. Les études ultérieures basées sur cette structure démontrent la justesse du mécanisme proposé par Boyer.

Comme mentionné ci-dessus, l'ATP synthase (fig. 27) se compose d'une partie liée à la membrane (F_o) qui transporte les ions hydrogène, et d'une partie saillante (F_1) qui peut se libérer de la membrane. Les termes sont historiques : F_1 signifie « facteur 1 » et F_o « facteur sensible à l'oligomycine ». Chaque partie F_o est constituée de trois types de sous-unités en nombres différents, les protéines a (1), b (2) et c (9-12). La partie F_1 est constituée de cinq sous-unités : alpha, bêta, gamma, delta et epsilon. S'il y a trois sous-unités alpha et bêta, il n'y a qu'une seule unité pour chacune des autres. On a montré que c'est sur les unités bêta que se produit la synthèse de l'ATP. L'analyse des séquences d'acides aminés réalisée par Walker et ses collaborateurs au début des années 1980 a montré que les sous-unités gamma, delta et epsilon ne sont pas symétriques, une caractéristique importante pour notre compréhension du fonctionnement de l'ATP synthase.

Les études les plus détaillées sur l'ATP synthase concernent la partie F_1 et son fonctionnement. Boyer et ses collaborateurs ont précisé que l'enzyme fonctionne d'une manière très particulière. Ils ont constaté que contrairement à l'opinion généralement admise, l'étape nécessitant de l'énergie n'était pas la synthèse de l'ATP à partir de l'ADP et du

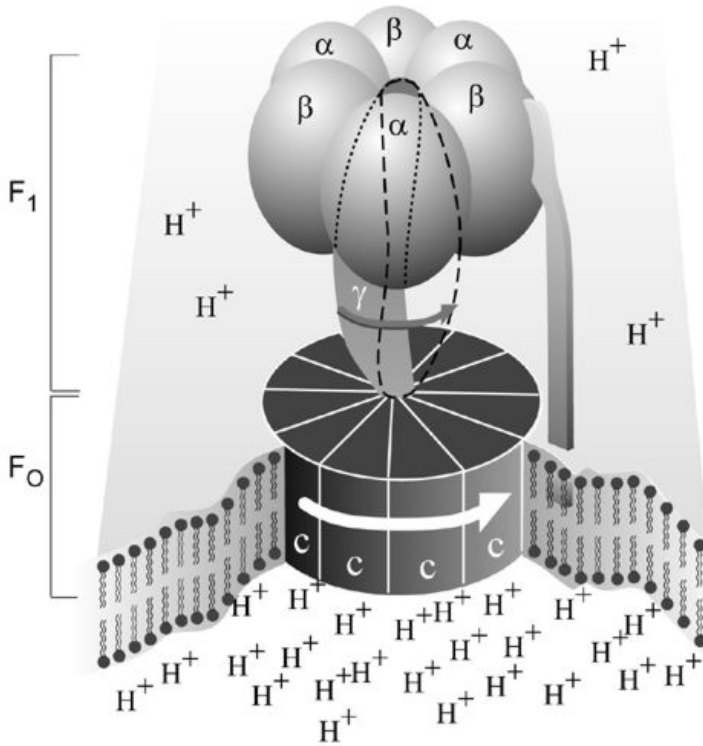


FIG. 27 – Image simplifiée de l'ATP synthase. La partie F_o , par laquelle circulent les ions hydrogène (H^+), est située dans la membrane. La partie F_1 qui synthétise l'ATP se trouve à l'extérieur de la membrane. Lorsque les ions hydrogène traversent la membrane via le disque de c sous-unités dans la partie F_o , le disque est forcé de se tordre. La sous-unité gamma de la partie F_1 est attachée au disque et tourne donc avec lui. Les trois sous-unités alpha et les trois sous-unités bêta de la partie F_1 ne peuvent cependant pas tourner. Elles sont bloquées dans une position fixe par la sous-unité b . Cette dernière est à son tour ancrée dans la membrane. La sous-unité gamma tourne donc à l'intérieur du cylindre formé par les six sous-unités alpha et bêta. Comme la sous-unité gamma est asymétrique, elle oblige les sous-unités bêta à subir des modifications structurales. Ainsi, les sous-unités bêta lient l'ATP et l'ADP avec des forces différentes (fig. 28).

phosphate inorganique, mais qu'il fallait de l'énergie pour lier l'ADP et le phosphate à l'enzyme et pour libérer l'ATP. Néanmoins, un surplus d'énergie est stocké dans l'ATP. À cet égard, l'ATP synthase diffère de la majorité des enzymes, qui lient et libèrent des substrats et des produits spontanément, mais pour lesquelles la réaction catalytique globale nécessite de l'énergie. Une autre observation a été faite : malgré le caractère asymétrique de F_1 , l'enzyme ne peut réagir que d'une seule manière. Mais comment les trois sous-unités bêta peuvent-elles fonctionner de la même manière si elles ont des couplages différents avec les sous-unités gamma, delta et epsilon ? Boyer a trouvé la réponse à cette question en précisant que gamma, delta et epsilon tournent dans un cylindre formé d'une alternance de sous-unités alpha et bêta. Cette rotation induit des changements structuraux dans la sous-unité bêta qui conduisent à des différences dans la capacité de liaison au cours d'un cycle (fig. 28). Ce mécanisme est appelé « mécanisme de changement de liaison » de Boyer. Boyer a également proposé que cette rotation soit entraînée par le flux d'ions hydrogène susmentionné à travers la membrane.

Boyer a qualifié l'ATP synthase de machine moléculaire. Elle peut être comparée à un marteau actionné par l'eau qui frappe des pièces de monnaie. La partie F_o est la roue, le flux de protons est la chute d'eau et les changements structuraux dans F_1 conduisent à ce que trois pièces de la monnaie ATP soient frappées à chaque tour de roue.

Walker a précisé les conditions structurales de la machinerie moléculaire de l'enzyme et a ainsi vérifié le mécanisme de Boyer. La structure cristallographique de la partie F_1 de l'ATP synthase de la vache, déterminée principalement en collaboration avec le Néerlandais J. P. Abrahams et l'Anglais A. Leslie, montre d'une part que les sous-unités alpha et bêta sont apparentées du point de vue de la structure et de l'évolution et d'autre part qu'elles ont des structures nettement différentes et donc des capacités différentes à lier l'ADP et l'ATP. La sous-unité gamma est placée comme un axe asymétrique dans le cylindre formé par les trois sous-unités alpha et les trois sous-unités bêta. Elle a des contacts uniques avec les unités bêta et force leurs surfaces actives à prendre des structures tridimensionnelles différentes. Ces résultats peuvent être interprétés selon le mécanisme de Boyer comme signifiant que l'enzyme fonctionne par rotation des sous-unités gamma. Il a été difficile de mettre en évidence expérimentalement cette rotation, mais plusieurs groupes y sont parvenus. Wolfgang Junge en Allemagne a utilisé des techniques spectroscopiques et le scientifique américain Richard Cross

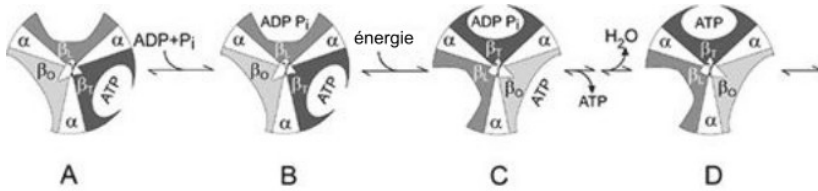


FIG. 28 – Le « mécanisme de changement de liaison » de Boyer. L'image montre le cylindre avec des sous-unités alpha et bêta alternées à quatre étapes différentes de la synthèse de l'ATP. La sous-unité gamma asymétrique qui provoque des changements dans la structure des sous-unités bêta est visible au centre. Les structures sont appelées β_O ouverte (secteur gris clair), β_L lâche (secteur gris) et β_T serrée (secteur noir). À l'étape A, nous voyons une molécule d'ATP déjà entièrement formée liée à β_T . À l'étape B, β_L lie l'ADP et le phosphate inorganique (P_i). À l'étape C, nous constatons que la sous-unité γ s'est déformée sous l'effet du flux d'ions hydrogène (fig. 27). Cela entraîne des changements dans la structure des trois sous-unités β . La sous-unité β_T s'ouvre et la molécule d'ATP liée est libérée. La sous-unité β_L se resserre et β_O se relâche. Au cours de la dernière étape, la réaction chimique a lieu : les ions phosphate réagissent avec la molécule d'ADP pour former une nouvelle molécule d'ATP. Nous sommes de retour à la première étape.

des liaisons chimiques croisées. Un groupe japonais dirigé par Masasuke Yoshida a réussi récemment à visualiser la rotation dans la partie F_1 de l'ATP synthase. Ils ont fixé une fibre d'actine, une protéine musculaire, à la sous-unité gamma, les unités bêta étant fixées au substrat. En fonction de la concentration d'ATP dans le liquide environnant, il a été possible de montrer au microscope comment la fibre d'actine tournait à une vitesse croissante avec l'augmentation de la concentration d'ATP.

La pompe sodium-potassium, la première pompe moléculaire découverte

Dès les années 1920, on savait que la composition des ions à l'intérieur des cellules vivantes était différente de celle de leur environnement. À l'intérieur des cellules, la concentration en sodium est plus faible et la concentration en potassium plus élevée que dans le liquide extérieur. Grâce aux travaux des Anglais Richard Keynes et Alan Hodgkin au début des années 1950 (Hodgkin a reçu le prix Nobel en 1963), on

savait que lorsqu'un nerf est stimulé, les ions sodium se déversent dans la cellule nerveuse. La différence de concentration est rétablie par le transport du sodium vers l'extérieur. Il était probable que ce transport nécessitait de l'ATP, puisque le transport pouvait être inhibé dans la cellule vivante en inhibant la formation d'ATP.

Partant de là, Jens C. Skou a cherché une enzyme dégradant l'ATP dans la membrane nerveuse qui pourrait être associée au transport d'ions. En 1957, il a publié le premier article sur une ATPase activée par les ions sodium et potassium (« $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase » ou « pompe sodium-potassium »). Il fut le premier à décrire une enzyme capable de favoriser le transport dirigé (vectorisé) de substances à travers une membrane cellulaire, une propriété fondamentale de toutes les cellules vivantes. Depuis, on a démontré que de nombreuses enzymes ont des fonctions essentiellement similaires.

Skou a utilisé comme matériel expérimental des membranes nerveuses de crabe finement broyées. L'enzyme de dégradation de l'ATP trouvée dans la préparation exigeait la présence d'ions magnésium et était stimulée par des quantités croissantes d'ions sodium jusqu'à une certaine limite. Au-delà, Skou a pu obtenir une stimulation supplémentaire en ajoutant de petites quantités d'ions potassium. Le fait que la stimulation maximale ait été obtenue aux concentrations de sodium et de potassium normalement présentes dans le nerf indique que l'enzyme est couplée à la pompe à ions. Dans ses études ultérieures du mécanisme enzymatique, Skou a montré que les ions sodium et les ions potassium se lient avec une grande affinité à différents endroits de l'enzyme. En outre, il a montré que le groupe phosphate séparé de l'ATP se lie également à l'ATPase. Ce phénomène est décrit comme une phosphorylation de l'enzyme. L'enzyme dépend des ions sodium lorsqu'elle est phosphorylée et des ions potassium lorsqu'elle est déphosphorylée. Les substances connues pour inhiber le transport du sodium/potassium sont certains alcaloïdes de la digitale, par exemple la strophanthine. Skou a montré que la strophanthine interfère dans l'activation de l'enzyme par le sodium.

L'image qui a lentement émergé des travaux de Skou et d'autres chercheurs est que l'enzyme est constituée de deux sous-unités, alpha et bêta. La première porte l'activité de l'enzyme et l'autre stabilise vraisemblablement la structure. Les molécules de l'enzyme sont situées dans la membrane cellulaire, souvent par deux, et exposent des surfaces à l'extérieur comme à l'intérieur. Trois ions sodium et l'ATP se lient à la surface intérieure. Un phosphate est ensuite transféré de l'ATP à

un acide aminé de l'enzyme, l'acide aspartique, après quoi l'ADP est libéré et l'enzyme change de forme, de sorte que les ions sodium sont transportés vers l'extérieur. Ils sont alors libérés et deux ions potassium se fixent à leur place. Lorsque le phosphore lié à l'enzyme est éliminé, les ions potassium sont transportés dans la cellule. Lorsqu'un nouvel ATP se lie à l'enzyme, ils sont rejetés.

Grâce à l'action de la pompe sodium-potassium, la cellule conserve une forte concentration de potassium à l'intérieur. Comme la membrane cellulaire est plutôt perméable aux ions potassium, quelques-uns de ces ions potassium s'échappent, laissant des charges négatives non perméables à l'intérieur de la cellule. Par conséquent, l'intérieur de la membrane cellulaire devient électriquement chargé négativement par rapport à l'extérieur.

Cette différence de potentiel à travers la membrane est nécessaire pour qu'une stimulation nerveuse se propage le long d'une fibre nerveuse ou d'une cellule musculaire. C'est pourquoi un manque de nourriture ou d'oxygène dans le cerveau entraîne rapidement une perte de conscience, car la formation d'ATP cesse et la pompe à ions s'arrête. La pompe est également importante pour maintenir le volume de la cellule. Si la pompe s'arrête, la cellule gonfle. La différence de concentration de sodium entre l'intérieur et l'extérieur est la force motrice de l'absorption de nutriments importants nécessaires à la cellule, par exemple le glucose et les acides aminés. Elle peut également être utilisée pour le transport d'autres ions à travers la membrane cellulaire. Ainsi, les ions sodium qui entrent peuvent être échangés contre des ions calcium qui sortent.

Après la découverte de la pompe sodium-potassium, d'autres pompes à ions ont été découvertes avec des structures et des fonctions similaires. Citons par exemple la Ca^{2+} -ATPase du muscle squelettique, qui participe au contrôle de la contraction musculaire, et la H^+ - K^+ -ATPase qui produit l'acide chlorhydrique dans l'estomac. C'est cette dernière enzyme qui est spécifiquement inhibée dans le traitement moderne des ulcères d'estomac. On trouve également des enzymes correspondantes dans les organismes inférieurs, par exemple dans la levure où une H^+ -ATPase sécrète les ions hydrogène formés au cours de la fermentation. Ces enzymes sont aujourd'hui appelées ATPases de type P car elles sont phosphorylées au cours de la réaction.

Repères biographiques

- Paul D. Boyer est né en 1918 à Provo, dans l'Utah. Il a obtenu un doctorat en biochimie en 1943 de l'université du Wisconsin à Madison. De 1963 à 1989, il a été professeur de chimie au département de chimie et de biochimie de l'université de Californie à Los Angeles et, de 1965 à 1983, directeur de l'institut de biologie moléculaire. Depuis 1990, il est professeur émérite.
- John E. Walker est né en 1941 à Halifax en Grande-Bretagne. Il a obtenu une maîtrise et un doctorat à l'université d'Oxford. Depuis 1982, Walker est scientifique principal au laboratoire de biologie moléculaire du Conseil de la recherche médicale à Cambridge.
- Jens C. Skou est né en 1918 au Danemark. Il a suivi sa formation médicale à l'université de Copenhague. En 1954, Skou a obtenu son doctorat à l'université d'Aarhus, où il est devenu professeur de physiologie en 1963. En 1977, il a été nommé professeur de biophysique dans la même université.

Des méthodes de calcul en chimie quantique

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1998 à Walter Kohn, de l'université de Californie à Santa Barbara,

« pour son travail sur la théorie de la fonctionnelle de la densité »

et à John A. Pople, de l'université Northwestern à Evanston dans l'Illinois,

« pour avoir développé des méthodes de calcul en chimie quantique ».

Les lauréats ont tous deux fait oeuvre de pionniers en développant des méthodes qui peuvent être utilisées pour des études théoriques des propriétés des molécules et des processus chimiques dans lesquels elles sont impliquées.

Les chercheurs ont longtemps cherché des méthodes pour comprendre le fonctionnement des liaisons entre les atomes dans les molécules. De telles méthodes permettraient de calculer les propriétés des molécules et des interactions entre elles. L'essor de la mécanique quantique en physique au début des années 1900 a ouvert de nouvelles possibilités, mais les applications en chimie se sont fait attendre. Il n'était pas possible en pratique de traiter les relations mathématiques compliquées de la mécanique quantique pour des systèmes aussi complexes que les molécules.

L'un des fondateurs de la physique quantique, Dirac, a exprimé le problème en 1929 ainsi :

« Les lois fondamentales nécessaires au traitement mathématique de grandes parties de la physique et de l'ensemble de la chimie sont donc parfaitement connues. La difficulté réside seulement dans le fait que l'application de ces lois conduit à des équations trop complexes pour être résolues. »

Les choses ont commencé à bouger au début des années 1960, quand on a commencé à utiliser des ordinateurs pour résoudre ces équations et quand la chimie quantique (l'application de la mécanique quantique aux problèmes chimiques) est apparue comme une nouvelle branche de la chimie. À l'approche de la fin des années 1990, nous voyons le

résultat d'un énorme développement théorique et informatique, dont les conséquences révolutionnent l'ensemble de la chimie. Walter Kohn et John Pople sont les deux figures les plus marquantes de ce processus. Les travaux théoriques de Kohn ont servi de base à la simplification des calculs mathématiques dans les descriptions de la liaison entre les atomes, une condition préalable à de nombreux calculs actuels. Pople a mis au point toute la méthodologie de la chimie quantique utilisée aujourd'hui dans diverses branches de la chimie.

On utilise aujourd'hui généralement des calculs informatisés pour compléter les techniques expérimentales. Depuis plusieurs décennies, ces calculs ont été développés et affinés de sorte qu'il est désormais possible d'analyser en détail la structure et les propriétés de la matière. Le calcul conventionnel des propriétés des molécules est basé sur une description du mouvement des électrons individuels. C'est pourquoi ces méthodes sont mathématiquement très compliquées. Walter Kohn a montré qu'il n'est pas nécessaire de considérer le mouvement de chaque électron individuel : il suffit de connaître le nombre moyen d'électrons situés en tout point de l'espace. Cela a conduit à une méthode plus simple sur le plan informatique, la théorie de la fonctionnelle de la densité. La simplicité de la méthode permet d'étudier de très grosses molécules. Aujourd'hui, par exemple, les calculs permettent d'expliquer le déroulement des réactions enzymatiques. Il a fallu plus de trente ans à un grand nombre de chercheurs pour rendre ces calculs réalisables. La méthode est aujourd'hui l'une des plus utilisées en chimie quantique.

Pople est récompensé pour avoir développé des méthodes informatiques qui permettent l'étude théorique des molécules, de leurs propriétés et de leurs interactions dans les réactions chimiques. Ces méthodes sont basées sur les lois fondamentales de la mécanique quantique décourvetes notamment par le physicien E. Schrödinger. On alimente un ordinateur avec les détails d'une molécule ou d'une réaction chimique. Le résultat est une description des propriétés de cette molécule ou de la manière dont une réaction chimique peut avoir lieu. Le résultat est souvent utilisé pour illustrer ou expliquer différents types d'expériences. Pople a rendu ses techniques de calcul facilement accessibles aux chercheurs en concevant le programme informatique GAUSSIAN. La première version a été publiée en 1970. Le programme a été développé depuis. Il est maintenant utilisé par des milliers de chimistes dans les universités et dans les entreprises du monde entier.

La chimie quantique : le contexte

Les lois de la mécanique quantique, telles qu'elles ont été formulées il y a plus de 70 ans, permettent théoriquement de comprendre et de calculer comment les électrons et les noyaux atomiques interagissent pour constituer la matière sous toutes ses formes. La tâche de la chimie quantique est d'exploiter ces connaissances pour décrire le système moléculaire. Cela s'est avéré plus facile à dire qu'à faire. Ce n'est qu'au début des années 1960 que le développement a réellement commencé, lorsque deux événements ont été décisifs : d'une part le développement d'une théorie entièrement nouvelle pour décrire la distribution spatiale des électrons, d'autre part l'utilisation du potentiel croissant offert par les ordinateurs. Walter Kohn a montré en 1964 que l'énergie totale d'un système décrit par les lois de la mécanique quantique peut être calculée théoriquement si l'on connaît la distribution spatiale des électrons (densité électronique). La question est seulement de savoir comment l'énergie dépend de la densité. Kohn a donné des indications importantes sur la façon dont cette dépendance se présentait dans un système imaginaire avec des électrons libres. Il a toutefois fallu plusieurs décennies et les contributions de nombreux chercheurs pour que l'équation permettant de déterminer l'énergie soit suffisamment précise pour permettre des études à grande échelle des systèmes moléculaires. Cela s'est fait en partie grâce à l'adaptation d'un petit nombre de variables aux données expérimentales. La méthode introduite par Kohn est connue sous le nom de théorie de la fonctionnelle de la densité. Elle est aujourd'hui utilisée dans l'étude de nombreux problèmes chimiques, depuis le calcul de la structure géométrique des molécules (distance et angles de liaison) jusqu'à la description des réactions chimiques.

Au cours des années 1960, de nombreux groupes de recherche en Europe et aux États-Unis ont commencé à exploiter fébrilement le grand potentiel de l'ordinateur. De nouvelles méthodes de calcul ont été développées et affinées. John Pople était une figure de proue dans ce domaine. Il s'est rendu compte que si les méthodes théoriques devaient prendre de l'importance en chimie, il était nécessaire de connaître le degré de précision des résultats dans chaque cas. En outre, ces méthodes devaient être faciles à utiliser et ne pas exiger trop de ressources. Grâce à des améliorations significatives de la méthodologie théorique à la fin des années 1960, Pople a conçu un programme informatique qui, sur un certain nombre de points décisifs, s'est avéré supérieur aux efforts des autres. Les conditions préalables mentionnées ci-dessus pouvaient

désormais être remplies et GAUSSIAN-70, comme le programme a été appelé, a très vite été largement utilisé. Au cours des années 1970 et 1980, Pople a continué à affiner la méthodologie, tout en construisant des modèles chimiques bien documentés. Au début des années 1990, il a pu inclure la théorie de la fonctionnelle de la densité de Kohn. De nouvelles possibilités s'ouvrent ainsi pour l'analyse de molécules de plus en plus complexes.

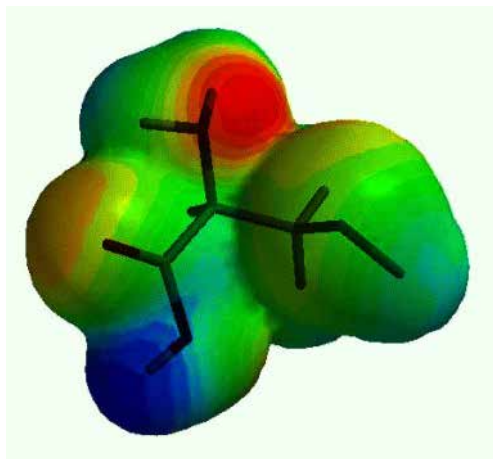


FIG. 29 – *Densité d'électrons dans un acide aminé, la cystéine, calculée à l'aide d'un programme informatique de chimie quantique. L'image montre la surface où la densité d'électrons est de $0,002 \text{ électron}/\text{\AA}^3$ (ce qui signifie que presque tous les électrons se trouvent à l'intérieur de la surface). L'échelle de couleurs montre le potentiel électrostatique sur cette surface, les parties plus foncées représentant un potentiel négatif.*

Applications de la chimie quantique

La chimie quantique est aujourd'hui utilisée dans toutes les branches de la chimie et de la physique moléculaire. Outre la production d'informations quantitatives sur les molécules et leurs interactions, la théorie permet également une compréhension plus profonde des processus moléculaires qui ne peut être obtenue par les seules expériences. La théorie et l'expérimentation se combinent aujourd'hui dans la recherche de la compréhension de la structure interne de la matière. Comment se

déroule alors un calcul de chimie quantique ?

Prenons l'exemple de la cystéine, un acide aminé illustré ci-dessus. Comment produisons-nous cette image ? Nous nous installons devant l'ordinateur et lançons le programme de chimie quantique. Dans le menu, nous sélectionnons une molécule dans laquelle un atome de carbone (C) est lié à un atome d'hydrogène (H), un groupe amine (NH_2), un groupe thiolatométhyle (CH_2SH) et un groupe carboxyle (COOH). L'ordinateur dessine une image approximative de la molécule sur l'écran. Nous demandons maintenant à l'ordinateur de déterminer la géométrie de la molécule par un calcul de chimie quantique. Cela peut prendre une minute environ si nous nous contentons d'un résultat approximatif, mais jusqu'à une journée si nous souhaitons une grande précision. L'image à l'écran évolue progressivement vers une plus grande précision jusqu'à un niveau prédéterminé. Lorsque cette opération est terminée, nous pouvons demander à l'ordinateur de calculer différentes propriétés du système. Dans l'illustration ci-dessus, nous avons calculé une surface avec une densité d'électrons constante. La surface est colorée en fonction de la valeur du potentiel électrostatique. Cela peut être utilisé par exemple pour prédire comment la molécule interagit avec d'autres molécules et avec les charges présentes dans son environnement. Ces informations peuvent être utilisées pour étudier comment les protéines (qui sont constituées d'acides aminés) interagissent avec différents substrats, par exemple dans les produits pharmaceutiques.

Un autre exemple peut être tiré de notre Univers, dans lequel outre les étoiles et les planètes il existe de grandes quantités de matière interstellaire, souvent rassemblée dans de vastes nuages. De quoi se compose cette matière ? Elle peut être étudiée depuis la Terre grâce au rayonnement que les molécules émettent. Ce rayonnement est dû à la rotation des molécules. Il est donc possible de déterminer la composition et l'apparence des molécules en utilisant le spectre de fréquence du rayonnement. Il s'agit toutefois d'une tâche extrêmement difficile, d'autant plus que ces molécules ne peuvent pas toujours être produites en laboratoire afin d'obtenir du matériel pour des études comparatives. La chimie quantique, en revanche, ne souffre pas de telles limitations. Les calculs basés sur des structures supposées peuvent donner des informations sur les fréquences d'émission radio qui peuvent être directement comparées aux données recueillies par le radiotélescope. De cette manière, la théorie et les mesures peuvent fournir des informations sur la composition moléculaire de la matière interstellaire.

Autre exemple. Dans l'atmosphère, une fine couche de molécules

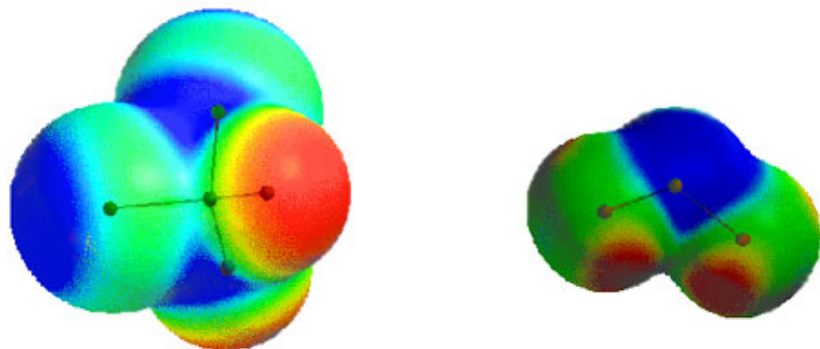


FIG. 30 – *En altitude, les molécules de CF_2Cl_2 (le fréon, à gauche) sont détruites par la lumière ultraviolette. Des atomes de chlore libres se forment, qui réagissent avec les molécules d’ozone O_3 (à droite) et les détruisent. Ce processus peut être étudié à l’aide de calculs de chimie quantique.*

d’ozone nous protège des rayons ultraviolets du soleil. Les substances que nous rejetons dans l’atmosphère (par exemple les fréons) peuvent entraîner la destruction de la couche d’ozone. Comment cela se produit-il ? Quelles sont les réactions chimiques en jeu ? Les calculs de chimie quantique nous permettent de les décrire en détail et donc de les comprendre. Cette connaissance peut nous aider à prendre des mesures pour rendre notre atmosphère plus propre.

La chimie quantique est aujourd’hui utilisée dans pratiquement toutes les branches de la chimie, toujours dans le but d’améliorer notre connaissance de la structure interne de la matière. Les travaux scientifiques de Walter Kohn et de John Pople ont été déterminants pour le développement de ce nouveau domaine de recherche.

Repères biographiques

- Walter Kohn est né à Vienne, en Autriche, en 1923. Il a été professeur à l’institut de technologie Carnegie de Pittsburgh entre 1950 et 1960 et à l’université de Californie à San Diego de 1960 à 1979. De 1979 à 1984, il a été directeur de l’institut de physique théorique de Santa Barbara, où il est toujours actif.

- John A. Pople est né à Burnham-on-Sea dans le Somerset, au Royaume-Uni, en 1925. Il a obtenu un doctorat en mathématiques à Cambridge en 1951. En 1964, il est devenu professeur de chimie physique à l'université Carnegie-Mellon de Pittsburgh aux États-Unis, puis en 1986 professeur de chimie à l'université Northwestern, où il est toujours en activité.

La spectroscopie femtoseconde

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 1999 à Ahmed H. Zewail, professeur à l'institut de technologie de Californie à Pasadena, pour avoir montré qu'il est possible, grâce à une technique laser ultrarapide, d'observer le mouvement des atomes d'une molécule au cours des réactions chimiques, autrement dit

« pour ses études des stades transitoires des réactions chimiques par spectroscopie ultrarapide de l'ordre de la femtoseconde. ».

Le lauréat est récompensé pour ses observations des réactions chimiques fondamentales, réalisées grâce à des éclairs laser ultrabrefs, avec une résolution temporelle correspondant à l'échelle de durée réelle des réactions. Les travaux de Zewail ont contribué à révolutionner la chimie et ses disciplines voisines, puisque cette approche qui permet de comprendre et de prédire des réactions à une portée considérable.

Le développement de la femtochimie est récompensé

Que serait un match de football sans les prises de vue au ralenti qui révèlent les mouvements des joueurs et du ballon lorsqu'un but est marqué ? Cette question est également applicable aux réactions chimiques. La curiosité des chimistes qui les poussent à vouloir suivre directement les processus réactionnels dans le moindre détail a stimulé le développement de techniques toujours plus avancées. Ahmed H. Zewail, le lauréat du prix Nobel de chimie de l'année 1999, a étudié l'évolution au ralenti des atomes et des molécules au cours d'une réaction et observé les phénomènes survenant lors de la rupture des liaisons chimiques, puis lors de leurs nouvelles combinaisons.

Zewail a exploité une technique qui peut être décrite comme l'appareil photo le plus rapide au monde. La technique consiste à émettre des éclairs laser si brefs que le chercheur peut suivre les processus réactionnels à l'échelle de durée où ils ont réellement lieu, notamment de l'ordre de la femtoseconde (fs). Une femtoseconde est égale à 10^{-15} seconde, soit 0,000 000 000 000 001 seconde. Cette unité est aussi petite par rapport à la seconde qu'une seconde par rapport à 32 millions d'années. Cette branche de la chimie physique a été baptisée femtochimie.

La femtochimie permet de comprendre pourquoi certaines réactions chimiques ont lieu mais pas d'autres. Elle nous aide aussi à comprendre pourquoi la vitesse des réactions et leurs effets sont liés à la température. Grâce à la spectroscopie ultrarapide, des chercheurs du monde entier peuvent étudier les processus dans des gaz, des liquides, des solides, ainsi que sur des surfaces et dans des polymères. Les applications s'étendent du fonctionnement des catalyseurs, en passant par la construction des composants électroniques moléculaires, jusqu'aux mécanismes les plus fins des processus de la vie et au développement des produits pharmaceutiques de demain.

Quelle est la vitesse des réactions chimiques ?

Comme chacun sait, les réactions chimiques peuvent se dérouler à des vitesses très différentes : comparer la flamme d'une bougie à l'explosion de la dynamite ! La plupart des réactions sont cependant gouvernées par des lois communes : leur vitesse augmente avec la température, c'est-à-dire quand le mouvement des molécules s'intensifie.

C'est pourquoi les chercheurs croyaient depuis longtemps qu'une molécule devait être préalablement excitée, catapultée au-delà d'une certaine barrière, pour déclencher une réaction. Quand deux molécules entrent en collision, il ne se passe généralement rien, elles se repoussent uniquement. Mais quand la température est suffisamment élevée, la collision devient si intense qu'elles interagissent pour constituer de nouvelles molécules. Quand une molécule subit une excitation énergétique suffisamment forte, elle réagit de façon extrêmement rapide ce qui entraîne la rupture de certaines liaisons et la formation de nouvelles. Cette loi régit également les processus réactionnels apparemment lents, telle que la rouille sur un clou, la différence étant que les pics de température surviennent plus rarement pour une réaction lente que pour une réaction plus rapide.

La barrière est déterminée par les forces qui retiennent les atomes entre eux dans la molécule, les liaisons chimiques. On peut la comparer au mur que constitue la force de gravitation que doit vaincre une fusée lancée de la Terre avant d'entrer sous l'influence du champ de gravitation lunaire. Mais jusqu'à une époque très récente, on ne savait pas grand-chose du stade de transition, c'est-à-dire de l'évolution de la molécule vers la barrière et de ses caractéristiques au moment où elle la franchit.

Cent ans de recherche

Svante Arrhenius (prix Nobel de chimie en 1903), inspiré par van't Hoff (premier prix Nobel de chimie en 1901), a proposé il y a un peu plus d'un siècle une formule simple qui décrit la vitesse de réaction en fonction de la température. Mais celle-ci était applicable à des populations de molécules (des systèmes macroscopiques) et à des durées relativement longues. Ce n'est que dans les années 1930 que H. Eyring et M. Polanyi présentèrent une théorie basée sur des réactions dans des systèmes microscopiques constitués de molécules individuelles. La théorie posait l'hypothèse d'un franchissement très rapide du stade transitoire, d'un ordre de durée équivalent aux vibrations moléculaires. On ne pouvait alors pas imaginer qu'il serait un jour possible de réaliser des expériences sur des durées aussi courtes.

Mais c'est justement dans ce domaine que Zewail a concentré ses recherches. À la fin des années 1980, il a dirigé une série d'expériences qui allaient poser les bases d'une nouvelle discipline scientifique appelée femtochimie. Le principe consistait à prendre des clichés des molécules pendant le processus réactionnel à l'aide d'un appareil ultrarapide, puis à tenter d'obtenir un film des séquences juste au moment du stade transitoire. La construction de l'appareil photo exploitait une technique laser récemment mise au point pouvant tirer des éclairs laser de quelque dizaines de femtosecondes. La durée nécessaire aux atomes d'une molécule pour effectuer une vibration est, dans ce cas précis, de 10 à 100 fs. On peut effectuer une comparaison afin d'illustrer pourquoi les chercheurs supposaient que la durée des réactions chimiques devait coïncider à l'échelle de durée des oscillations des atomes dans la molécule : deux trapézistes « interagissent » selon une même échelle de durée que celle du balancement de leurs trapèzes.

Quelles observations les chercheurs ont-ils pu faire grâce aux améliorations successives de la résolution temporelle ? Les premiers progrès furent la découverte de corps, appelés intermédiaires, constitués lors de la transition entre les molécules initiales et les produits de la réaction. Au début, les expériences étaient le plus souvent réalisées sur des molécules ou bien des fragments moléculaires relativement stables. Chaque amélioration de la résolution temporelle permettait de constituer de nouveaux maillons, sous forme d'intermédiaires de longévité toujours plus courte, dans les séquences réactionnelles progressivement reconstituées pour comprendre le mécanisme de réaction.

La contribution pour laquelle Zewail reçoit le prix Nobel indique

que nous sommes arrivés à destination : aucune réaction chimique n'est plus rapide. Grâce à la spectroscopie ultrarapide, il nous est possible, pour la première fois, d'observer au ralenti les phénomènes en présence, au passage de la barrière de réaction. Nous pouvons ainsi comprendre l'arrière-plan mécanique de la formule d'Arrhenius pour la dépendance par rapport à la température, tout comme les formules pour lesquelles van't Hoff a reçu le prix Nobel.

La femtochimie en pratique

Pour réaliser une spectroscopie ultrarapide, Zewail mélange les substances initiales sous forme de faisceaux moléculaires dans une chambre à vide. Ensuite, il laisse un rayon laser ultrarapide émettre deux impulsions. La première, puissante, appelée impulsion d'excitation, atteint la molécule et l'excite à un plus haut niveau d'énergie ; la seconde plus faible, appelée impulsion de sondage, a une longueur d'onde réglée pour détecter la molécule initiale ou la nouvelle formation. L'impulsion d'excitation est le signal de départ de la réaction alors que l'impulsion de sondage examine son résultat. En faisant varier l'intervalle temporel entre les deux impulsions, on peut observer la vitesse de transformation de la molécule initiale. Les nouvelles formes que prend la molécule quand elle est excitée — elle passe peut-être par un ou plusieurs stades transitoires — présentent un spectre qui constitue une empreinte digitale. L'intervalle temporel entre les impulsions d'excitation et de sondage est facilement modifiable : il suffit de détourner la trajectoire de l'impulsion de sondage en la réfléchissant sur des miroirs. Mais ce ne sont que de petits détours : la lumière parcourt 0,03 mm en 100 fs !

Afin de mieux comprendre les phénomènes, les chimistes comparent l'empreinte digitale obtenue et la durée du processus à des simulations théoriques basées sur les résultats de calculs de chimie quantique (prix Nobel de chimie en 1998) des spectres et des énergies des molécules dans leurs différents états.

Les premières expériences

Dans ses premières expériences, Zewail a étudié la dissociation de l'iodo-cyanide : $\text{ICN} \longrightarrow \text{I} + \text{CN}$. Son équipe a réussi à observer un stade transitoire juste au moment où la liaison I-C allait disparaître ; la durée totale de réaction était de 200 femtosecondes.

Dans une autre expérience majeure, Zewail a étudié la dissociation de l'iodeure de sodium (NaI) : $\text{NaI} \longrightarrow \text{Na} + \text{I}$. L'impulsion d'excitation agit sur la paire d'ions Na^+I^- , qui garde une distance d'équilibre de 2,8 Å entre les noyaux atomiques (fig. 31), et génère une forme excitée $[\text{NaI}]^*$ qui présente alors une liaison covalente. Cependant, les propriétés changent quand la molécule vibre : quand les atomes sont dans leur position externe de retour, espacés de 10 à 15 Å, la structure électronique est ionique, alors qu'elle est covalente pour des distances inférieures. À un point donné du cycle de vibration, juste au moment où des atomes sont distants de 6,9 Å, la probabilité est grande pour que la molécule soit reprenne son état initial d'équilibre, soit se décompose en atomes de sodium et d'iode.

Zewail a étudié également la réaction entre l'hydrogène et le dioxyde de carbone, $\text{H} + \text{CO}_2 \longrightarrow \text{CO} + \text{OH}$, une réaction qui a lieu dans l'atmosphère et au cours de la combustion. Il a montré que la réaction passe par un stade relativement prolongé HOCO (1 000 fs). De nombreux chercheurs se sont intéressés à la question de savoir pourquoi certaines liaisons chimiques sont plus enclines aux réactions que d'autres et ce qui se passe quand on a deux liaisons semblables dans une molécule. Se dissocient-elles simultanément ou successivement ? Pour répondre à ce type de question, Zewail et son équipe ont étudié la dissociation de la molécule de tétrafluordiiodométhane ($\text{C}_2\text{I}_2\text{F}_4$) en tétrafluoréthylène (C_2F_4) et en deux atomes d'iode (I) :



Ils ont observé que les deux liaisons C-I, bien qu'elles soient identiques dans la molécule initiale, se dissocient successivement.

La recherche est toujours plus passionnante quand les résultats sont inattendus. Zewail a étudié la réaction, simple en apparence, entre le benzène, un anneau de six atomes de carbone (C_6H_6), et l'iode (I_2). Quand les deux molécules sont suffisamment rapprochées, elles forment un complexe. L'éclair laser provoque le lancement d'un électron du benzène dans la molécule d'iode qui se charge négativement, alors que le benzène prend une charge positive. Les charges négatives et positives provoquent une attraction entre le benzène et l'atome d'iode le plus proche. La liaison entre les deux atomes d'iode s'étire lorsque l'un

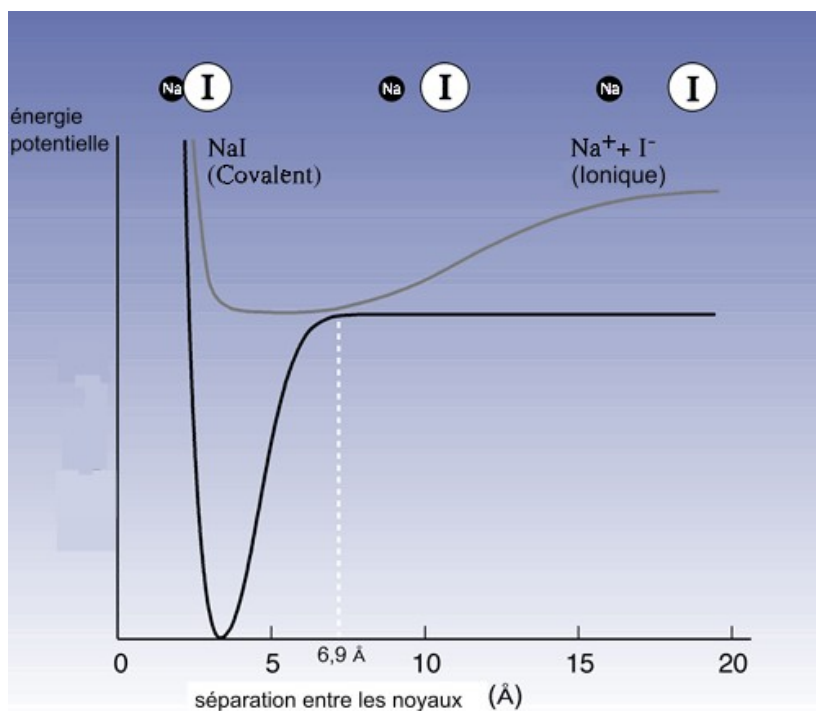


FIG. 31 – Courbes de potentiel énergétique qui montrent l'état initial et l'état excité pour NaI. La courbe supérieure représente les vibrations de la molécule de NaI excitée. Quand la distance entre le noyau de sodium et le noyau d'iode est courte, la liaison covalente est plus fréquente, alors que la liaison ionique est plus probable pour les distances plus longues. Les vibrations peuvent être comparées à une boule qui évolue en mouvement de va-et-vient dans un bol. Au passage du point 6,9 Å, il y a une chance pour que la boule retombe vers la courbe inférieure. Elle peut alors tomber dans le trou à gauche (retour vers l'état d'équilibre initial) ou bien évoluer vers la droite (se dissocier en atomes ioniques de sodium et d'iode).

d'entre eux est absorbé vers le benzène; l'autre atome se libère et s'éloigne. Tout ce processus ne dure que 750 fs. Zewail a découvert cependant que ce cas de figure ne constitue pas le seul modèle de formation d'atomes d'iodes isolés : il arrive parfois qu'un électron retombe sur le benzène. Mais alors, il est déjà trop tard pour l'atome d'iode : telle un ruban élastique tendu qui casse, la liaison entre les deux atomes se rompt et ils sont catapultés chacun de son côté.

Explosion de la recherche

Une réaction très étudiée en chimie organique est l'ouverture de l'anneau du cyclobutane pour obtenir de l'éthylène, ou la réaction inverse, deux molécules d'éthylène qui s'associent pour former du cyclobutane. On peut imaginer que la réaction passe directement par un stade transitoire, que la molécule franchit une simple barrière d'excitation ainsi que l'illustre le schéma de gauche de la figure 32. Elle pourrait aussi suivre deux étapes (schéma de droite) : une première liaison se rompt puis un intermédiaire se constitue, le tétraméthylène; celui-ci se transforme à son tour après avoir franchi une autre barrière d'excitation pour donner le produit final. Zewail et son équipe ont pu montrer à l'aide de la spectroscopie ultrarapide que la formation de l'intermédiaire avait réellement lieu et qu'il avait une longévité de 700 fs.

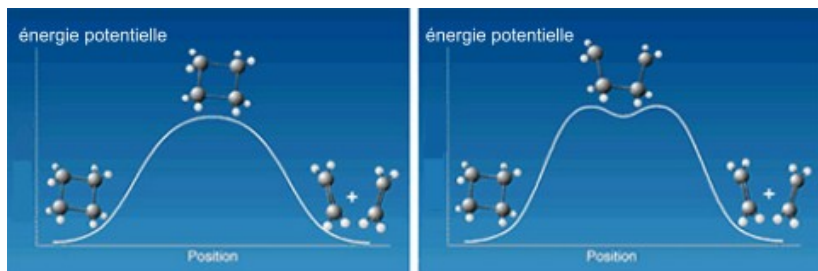
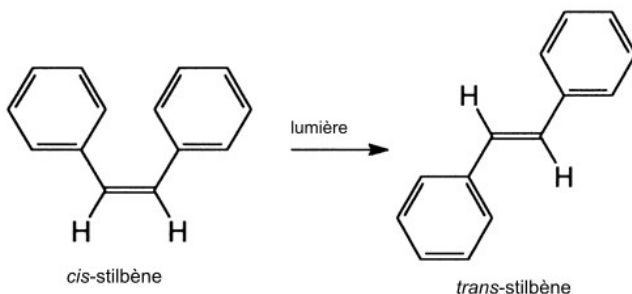


FIG. 32 – Quel est le processus réactionnel lorsque la molécule de cyclobutane se transforme en molécules d'éthylène ? La figure de gauche montre les variations de l'énergie quand les deux liaisons s'étirent et se rompent simultanément. La figure de droite illustre le cas où les liaisons se rompent successivement.

Un autre type de réaction a été étudié à l'aide de la technique ultrarapide : la transformation par induction lumineuse de la structure d'une

molécule, phénomène appelé photo-isomérisation. Zewail et son équipe ont observé la dynamique du stilbène (composé de deux anneaux de benzène) entre les formes *cis* et *trans*.



Ils en ont conclu que les deux anneaux de benzène se vrillent de manière synchrone l'un par rapport à l'autre. Récemment, des chercheurs ont observé un phénomène similaire pour le rétinol, qui est un colorant de la rodopsine, le pigment de nos yeux permettant la détection de la lumière. Le stade primaire photochimique, alors que nous détectons une source lumineuse, est une transformation *cis-trans* autour d'une double liaison dans le rétinol. Grâce à la spectroscopie ultra-rapide, d'autres équipes de chercheurs ont constaté que le processus dure 200 fs et qu'une certaine vibration est conservée dans le produit de la réaction. La vitesse de réaction indique que l'énergie du photon absorbé n'est pas initialement distribuée mais localisée directement à la double liaison actuelle. Ceci pourrait expliquer l'efficacité de l'effet (70 %) de la transformation et ainsi notre bonne vision dans l'obscurité.

La femtochimie explique également pour un autre exemple biologique l'efficacité de la transformation énergétique : les molécules de chlorophylle qui captent la lumière dans la photosynthèse.

Des études de l'ordre de la femtoseconde, telles que celles auxquelles Zewail s'est consacré, sont intensément conduites dans le monde entier, non seulement sur des faisceaux moléculaires mais aussi sur des surfaces (par exemple pour comprendre et améliorer les catalyseurs), sur des liquides et des solvants (pour comprendre les mécanismes de dissolution et les réactions chimiques entre les corps d'une solution), ainsi que sur des polymères (pour développer de nouveaux matériaux électroniques, par exemple). Une connaissance approfondie des processus réactionnels permet également de maîtriser les réactions. Souvent, une réaction chimique souhaitée génère une série de réactions indésirables, qui produisent un mélange de produits, et exige donc des opérations de

séparation et d'épuration. S'il était possible de contrôler la réaction en limitant le processus à des liaisons sélectionnées, ces effets secondaires seraient éliminés.

La femtochimie a fondamentalement transformé notre conception des réactions chimiques. Décrits à l'origine par des métaphores relativement nébuleuses telles que « excitation » et « stade transitoire », les processus qui gouvernent les mouvements des atomes pris individuellement, tels que nous pouvons les imaginer, se laissent désormais observer. Ils ne sont plus invisibles. C'est la raison pour laquelle la recherche dans le domaine de la femtochimie, initiée par le prix Nobel de l'année 1999, connaît une réelle explosion. Avec l'appareil photo le plus rapide au monde sous la main, seule l'imagination pose les limites des nouveaux domaines d'applications.

Repères biographiques

- Ahmed H. Zewail est originaire d'Égypte, où il a passé sa jeunesse. Il a commencé ses études à l'université d'Alexandrie et les a poursuivies aux États-Unis. Il a passé son doctorat à l'université de Pennsylvanie en 1974. Après un séjour de deux ans à l'université Berkeley, il est entré à l'institut de technologie de Californie, où il est professeur titulaire de la chaire « Linus Pauling » en chimie physique depuis 1990.

Bibliographie

- ZEWAİL (Ahmed), *Parcours d'un prix Nobel* (trad. C. Jeanmougin), Paris, Presses universitaires de France, 2006.

Des polymères conducteurs

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie pour l'année 2000 conjointement à

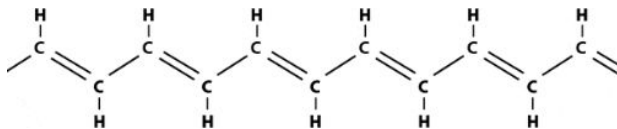
- Alan J. Heeger, de l'université de Californie à Santa Barbara,
- Alan G. MacDiarmid, de l'université de Pennsylvanie à Philadelphie,
- Hideki Shirakawa, de l'université de Tsukuba au Japon,

« pour la découverte et le développement de polymères conducteurs ».

Nous sommes habitués à ce que les découvertes scientifiques aient un impact considérable sur notre façon de penser. Le prix Nobel de chimie pour l'an 2000 ne fait pas exception à la règle. Ce que l'on nous a appris sur le plastique, c'est qu'il est un bon isolant. Sinon nous ne devrions pas l'utiliser comme isolant dans les fils électriques. Mais le temps est venu de changer d'avis. Le plastique peut en effet, dans certaines circonstances, se comporter comme un métal, une découverte pour laquelle Alan J. Heeger, Alan G. MacDiarmid et Hideki Shirakawa ont reçu le prix Nobel de chimie pour l'an 2000.

Comment le plastique peut-il devenir conducteur ?

Les plastiques sont des polymères, c'est-à-dire des molécules qui forment de longues chaînes et se répètent comme les perles d'un collier. Pour devenir conducteur d'électricité, un polymère doit imiter un métal, c'est-à-dire que ses électrons doivent être libres de se déplacer et non liés aux atomes. La première condition est que le polymère soit constitué d'une alternance de liaisons simples et doubles, appelées doubles liaisons conjuguées. Le polyacétylène, préparé par polymérisation d'un hydrocarbure, l'acétylène, présente cette structure :



Cependant, il ne suffit pas d'avoir des doubles liaisons conjuguées. Pour devenir conducteur d'électricité, le plastique doit être perturbé, soit en retirant des électrons du matériau (oxydation), soit en les insé-

rant dans le matériau (réduction). Ce processus est connu sous le nom de dopage.

Le jeu présenté dans l'illustration ci-dessous offre un modèle simple de polymère dopé. Les pièces ne peuvent pas se déplacer s'il n'y a pas au moins un « trou » vide. Dans le polymère, chaque pièce est un électron qui saute dans un trou libéré par un autre électron. Cela crée un mouvement le long de la molécule : un courant électrique. Ce modèle est très simplifié et nous examinerons plus loin un modèle plus « chimique ».



Heeger, MacDiarmid et Shirakawa ont découvert qu'une fine pellicule de polyacétylène pouvait être oxydée par de la vapeur d'iode, ce qui multiplie sa conductivité électrique par un milliard. Cette découverte sensationnelle est le résultat de leur travail impressionnant, mais aussi de coïncidences et de circonstances accidentelles. Racontons l'histoire de l'une des plus grandes découvertes chimiques de notre temps.

Comment la conductivité des polymères a été découverte et l'importance des pauses café

L'acteur principal de cette histoire est le polyacétylène, une molécule plate dont les liaisons forment un angle de 120° et qui existe donc sous deux formes différentes, les isomères *cis*-polyacétylène et *trans*-polyacétylène (cette dernière forme est illustrée ci-dessus). Au début des années 1970, le chimiste japonais Shirakawa a découvert qu'on pouvait synthétiser le polyacétylène d'une nouvelle manière, en contrôlant les proportions d'isomères *cis* et *trans* dans le film noir de polyacétylène qui apparaissait à l'intérieur de la cuve de réaction. Une fois, il a ajouté par erreur une quantité mille fois trop importante de catalyseur. À la surprise de Shirakawa, un magnifique film argenté est apparu cette fois-là. Cette découverte a stimulé Shirakawa. Le film argenté était du *trans*-polyacétylène. La réaction correspondante à une autre température a donné un film de couleur cuivre. Ce dernier film semblait être constitué de *cis*-polyacétylène presque pur. Cette façon de faire varier

la température et la concentration du catalyseur allait s'avérer décisive pour les développements suivants.

Dans une autre partie du monde, le chimiste MacDiarmid et le physicien Heeger faisaient des expériences avec un film d'apparence métallique de nitrure de soufre (SN)_x, un polymère inorganique. MacDiarmid y a fait référence lors d'un séminaire à Tokyo. L'histoire aurait pu s'arrêter là si Shirakawa et MacDiarmid ne s'étaient pas rencontrés par hasard lors d'une pause-café.

Lorsque MacDiarmid entendit parler de la découverte par Shirakawa d'un polymère organique qui brillait comme de l'argent, il invita Shirakawa à l'université de Pennsylvanie à Philadelphie. Ils entreprirent de modifier le polyacétylène par oxydation à la vapeur d'iode. Shirakawa savait que les propriétés optiques changeaient au cours du processus d'oxydation et MacDiarmid suggéra de demander à Heeger d'examiner les films. L'un des étudiants de Heeger a mesuré la conductivité du *trans*-polyacétylène dopé à l'iode. Eurêka ! La conductivité était multipliée par dix millions !

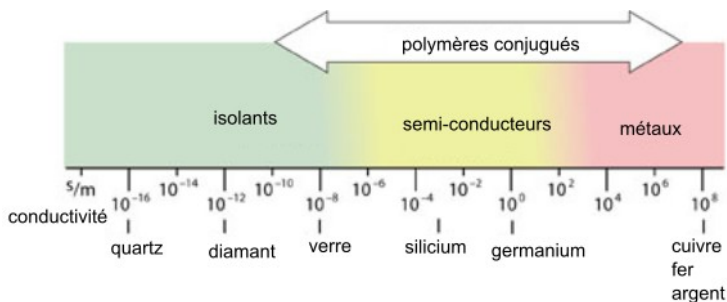
Au cours de l'été 1977, Heeger, MacDiarmid, Shirakawa et leurs collaborateurs ont décrit leur découverte dans l'article « Synthèse de polymères organiques conducteurs d'électricité : dérivés halogénés du polyacétylène (CH)_n » publié dans *The Journal of Chemical Society – Chemical Communications*. Cette découverte a été considérée comme une avancée majeure. Depuis lors, le domaine s'est considérablement développé et a donné lieu à de nombreuses applications nouvelles et passionnantes. Nous reviendrons sur certaines d'entre elles.

Dopage pour une meilleure performance des molécules

Que s'est-il passé exactement dans les films de polyacétylène ? Lorsque l'on compare certains composés courants en termes de conductivité, on constate que les conductivités des polymères varient considérablement. Le polyacétylène dopé est, par exemple, comparable à de bons conducteurs tels que le cuivre et l'argent, alors que sous sa forme originale, il est un semi-conducteur.

Un fil métallique conduit le courant électrique parce que les électrons du métal sont libres de se déplacer. Comment expliquer alors la conductivité des polymères dopés ?

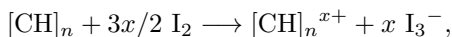
Dans la description des molécules de polymères, on distingue les liaisons σ (sigma) et les liaisons π (pi). Les liaisons σ sont fixes et immobiles. Elles forment les liaisons covalentes entre les atomes de car-



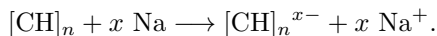
bone. Les électrons π dans un système de double liaison conjuguée sont également relativement localisés, bien qu'ils ne soient pas aussi fortement liés que les électrons σ . Avant qu'un courant puisse circuler le long de la molécule, un ou plusieurs électrons doivent être enlevés ou insérés. Si l'on applique ensuite un champ électrique, les électrons des liaisons π peuvent se déplacer rapidement le long de la chaîne de la molécule. La conductivité de la matière plastique, qui se compose de nombreuses chaînes de polymères, sera limitée par le fait que les électrons doivent « sauter » d'une molécule à l'autre. C'est pourquoi les chaînes doivent être bien alignées en rangées ordonnées.

Comme indiqué précédemment, il existe deux types de dopage, l'oxydation ou la réduction. Dans le cas du polyacétylène, les réactions s'écrivent

— oxydation avec un halogène (dopage p) :



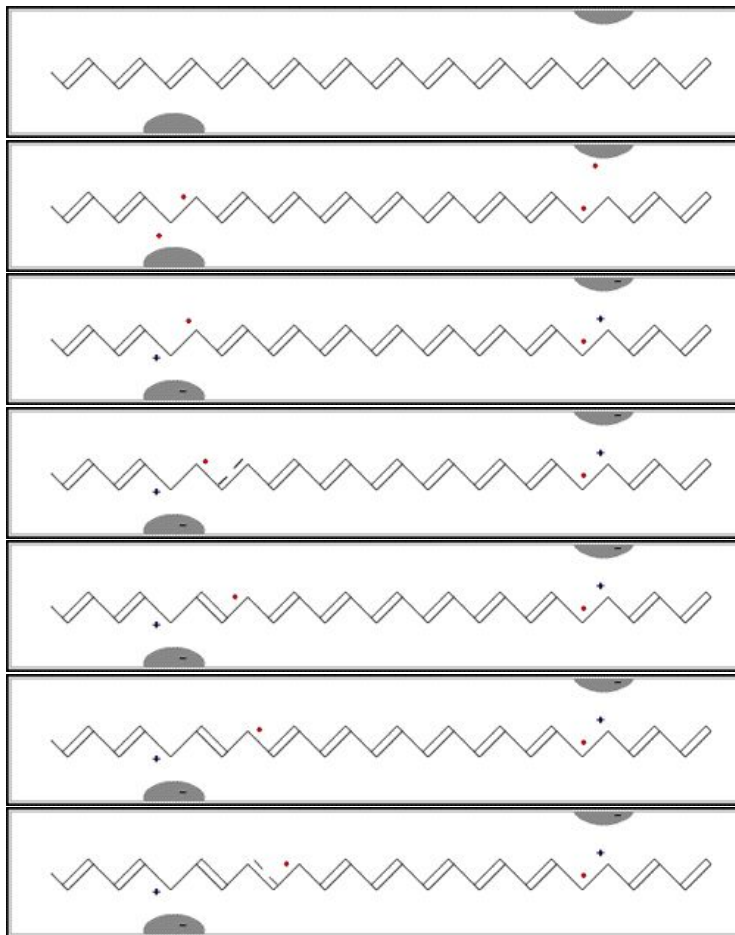
— réduction avec un métal alcalin (dopage n) :



Le polymère dopé est un sel. Cependant, ce ne sont pas les ions iodure ou sodium qui se déplacent pour créer le courant, mais les électrons des doubles liaisons conjuguées. De plus, si l'on applique un champ électrique suffisamment fort, les ions iodure et sodium peuvent se rapprocher ou s'éloigner du polymère. Cela signifie que la direction de la réaction de dopage peut être contrôlée et que le polymère conducteur peut facilement être activé ou désactivé.

Les polarons, des chaînes de carbone dopées

Dans la première des réactions ci-dessus, l'oxydation, la molécule d'iode attire un électron de la chaîne de polyacétylène et devient I_3^- . La molécule de polyacétylène, désormais chargée positivement, est appelée radical cation ou polaron (fig. ci-dessous).



L'électron solitaire de la double liaison, dont un électron a été enlevé, peut se déplacer facilement. Par conséquent, la double liaison se déplace successivement le long de la molécule. La charge positive, en revanche, est fixée par attraction électrostatique à l'ion iodure, qui ne se déplace

pas aussi facilement. Si la chaîne de polyacétylène est fortement oxydée, les polarons se condensent par paire pour former ce que l'on appelle des solitons. Ces solitons sont alors responsables, de manière complexe, du transport des charges le long des chaînes des polymères, ainsi que d'une chaîne à l'autre à l'échelle macroscopique.

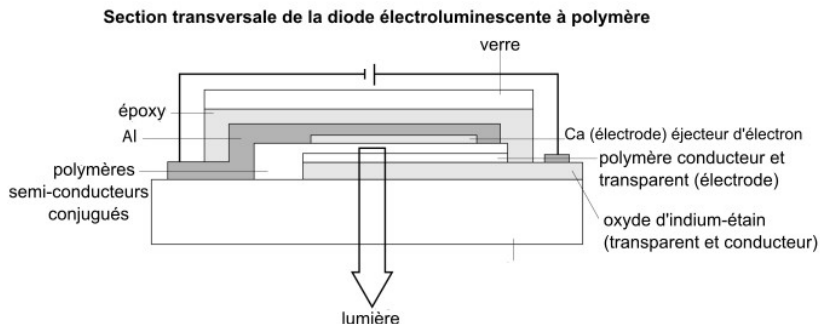
Nous n'avons fait qu'effleurer la théorie complexe qui explique comment les polymères peuvent être rendus conducteurs d'électricité.

Des applications brillantes

Les fils métalliques conducteurs d'électricité peuvent s'illuminer lorsqu'un courant suffisamment fort passe, comme lorsque nous allumons une ampoule. Les polymères peuvent également s'illuminer, mais selon un autre principe, celui de l'électroluminescence utilisé dans les photodiodes. Ces photodiodes sont en principe plus économes en énergie et génèrent moins de chaleur que les ampoules.

Dans le cas de l'électroluminescence, la lumière est émise par une fine couche de polymère lorsqu'elle est excitée par un champ électrique. Dans les photodiodes, on utilise traditionnellement des semi-conducteurs inorganiques tels que le phosphore de gallium, mais on peut aujourd'hui également utiliser des polymères semi-conducteurs.

L'électroluminescence des polymères semi-conducteurs est connue depuis une dizaine d'années. Aujourd'hui, les photodiodes et les diodes électroluminescentes (DEL) suscitent un grand intérêt commercial. Une DEL peut être constituée d'un polymère conducteur servant d'électrode d'un côté, puis d'un polymère semi-conducteur au milieu et, à l'autre extrémité, d'une fine feuille métallique servant d'électrode. Lorsqu'une tension est appliquée entre les électrodes, le polymère semi-conducteur commence à émettre de la lumière.



Les applications de ce plastique brillant sont nombreuses. Dans

quelques années par exemple, les écrans de télévision plats basés sur une couche de DEL deviendront une réalité, tout comme les panneaux de signalisation et d'information lumineux. Comme il est relativement simple de produire de grandes et fines couches de plastique, on peut aussi imaginer des papiers peints lumineux dans nos maisons, et d'autres choses spectaculaires.

Autres applications

Voici quelques applications des polymères conducteurs qui ont été mises sur le marché ou qui font l'objet d'essais :

- Les dérivés du polythiophène, d'une grande utilité commerciale dans le traitement antistatique des pellicules photographiques, peuvent également être utilisés dans les dispositifs de marquage des produits dans les supermarchés. Les caisses enregistrent alors automatiquement ce que le client a dans son chariot.
- La polyaniline dopée est utilisée dans les matériaux antistatiques, par exemple dans les moquettes en plastique pour les bureaux et les salles d'opération, où il est important d'éviter l'électricité statique. Elle est également utilisée sur les écrans d'ordinateur pour protéger l'utilisateur des radiations électromagnétiques et comme inhibiteur de corrosion.
- Des matériaux tels que le poly-phénylène-vinylène pourraient bientôt être utilisés dans les écrans de téléphones portables.
- Les polydialkylfluorènes sont utilisés dans le développement de nouveaux écrans couleur pour la vidéo et la télévision.

Avec le plastique à l'avenir

Au XX^e siècle, nous avons eu des téléphones en bakélite, des bas en nylon, des sacs en polyéthylène et des milliers d'autres objets en plastique plus ou moins indispensables. Que nous offre notre nouveau siècle ? Peut-être utiliserons-nous désormais les plastiques différemment, à la lumière du prix Nobel de chimie de l'an 2000.

L'une des raisons du grand potentiel commercial des polymères conducteurs et semi-conducteurs est qu'ils peuvent être produits rapidement et à bon marché. Les composants électroniques à base de polymères et les circuits intégrés à base de polymères trouveront bientôt leur place dans les produits de consommation où les faibles coûts de traitement seront plus importants que la vitesse élevée.

Le passage de l'électronique à base de polymères à une véritable électronique à l'échelle moléculaire est un pas important mais fascinant. Les circuits intégrés à base de molécules pourraient être réduits à une échelle de plusieurs ordres de grandeur plus petite que ne le permet l'électronique à base de silicium. Bien qu'il reste de nombreux défis à relever, nous sommes à l'aube d'une révolution des plastiques dans l'électronique qui aura des implications passionnantes en chimie et en physique, ainsi que dans les technologies de l'information.

Repères biographiques

- Alan J. Heeger, né en 1936, a obtenu son doctorat à l'université de Californie à Berkeley en 1961. Il est devenu professeur associé à l'université de Pennsylvanie en 1962, où il a occupé un poste de professeur entre 1967 et 1982. Depuis 1982, il est professeur de physique à l'université de Californie à Santa Barbara et directeur de l'Institut des polymères et des solides organiques. En 1990, il a fondé la société UNIAX, dont il préside le conseil d'administration.
- Alan G. MacDiarmid, né en 1927, a grandi en Nouvelle-Zélande et a obtenu son doctorat à l'université du Wisconsin en 1953 et à l'université de Cambridge au Royaume-Uni en 1955. Il a été professeur associé à l'université de Pennsylvanie en 1956 et y a été nommé professeur en 1964. Depuis 1988, il est professeur de chimie sur la chaire Blanchard.
- Hideki Shirakawa, né en 1936, a obtenu son doctorat à l'institut de technologie de Tokyo en 1966. Il est devenu professeur associé à l'institut des sciences des matériaux de l'université de Tsukuba en 1966. Il y est professeur depuis 1982.

La synthèse catalytique asymétrique

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2001 pour le développement de la synthèse catalytique asymétrique. La moitié du prix revient conjointement à

— William S. Knowles, de Saint-Louis dans le Missouri,

— Ryoji Noyori, de l'université de Nagoya au Japon,

« pour leurs travaux sur les réactions d'hydrogénation à catalyse chirale ». L'autre moitié revient à

— K. Barry Sharpless, de l'institut de recherche Scripps à La Jolla en Californie,

« pour ses travaux sur les réactions d'oxydation catalysées par des molécules chirales ».

Les réalisations de ces trois chimistes sont d'une grande importance pour la recherche universitaire, pour le développement de nouveaux médicaments et matériaux, et sont utilisées dans de nombreuses synthèses industrielles de produits pharmaceutiques et d'autres substances biologiquement actives.

Les molécules chirales

Le prix Nobel de chimie de l'année 2001 concerne la manière dont certaines molécules chirales peuvent être utilisées pour accélérer et contrôler d'importantes réactions chimiques. Le mot « chiral » vient du grec *kheir*, qui signifie « main ». Nos mains sont chirales — notre main droite est l'image dans un miroir de notre main gauche — tout comme la plupart des molécules de la vie. Si par exemple nous étudions un acide aminé commun, l'alanine (fig. 33), nous constatons qu'elle peut se présenter sous deux formes : la (*S*)-alanine et la (*R*)-alanine, qui sont des images l'une de l'autre dans un miroir.

Nous avons beau tourner et retourner ces formes, nous ne parvenons pas à les faire se chevaucher. Apparemment, elles n'ont pas la même structure tridimensionnelle. La raison en est que l'atome de carbone au centre est lié à quatre groupes différents (H, CH₃, NH₂ et COOH) qui sont situés aux coins d'un tétraèdre. Les liaisons en forme de trait continu avec NH₂ et COOH indiquent que ces liaisons sont dans le plan du papier, tandis que la liaison en forme de coin noir et la liaison en

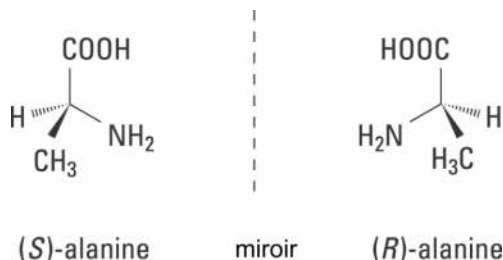


FIG. 33 – La chiralité de l’alanine, un acide aminé, est illustrée par des modèles de ses deux formes, qui sont des images l’une de l’autre dans un miroir. Elles sont désignées par *(S)* et *(R)*.

forme de coin brisé sont dirigées respectivement vers le haut et vers le bas par rapport au plan du papier.

Ce sont le chimiste néerlandais J. H. Van 't Hoff et le chimiste français J. A. Le Bel qui en 1874 ont découvert indépendamment l’un de l’autre cette disposition tétraédrique des groupes autour de l’atome de carbone central. Van 't Hoff a reçu le premier prix Nobel de chimie en 1901, mais pour d’autres découvertes.

L’alanine se présente ainsi sous deux formes, appelées énantiomères. Lorsque l’alanine est produite en laboratoire dans des conditions normales, on obtient un mélange avec une moitié de *(S)*-alanine et une moitié de *(R)*-alanine. La synthèse est symétrique en ce sens qu’elle produit des quantités égales des deux énantiomères.

La synthèse asymétrique quant à elle concerne la production d’un excès de l’une des formes. Pourquoi est-ce si important ? Revenons à la nature pour trouver la réponse.

La nature est chirale

On pourrait penser que les deux formes de molécules chirales devraient être également courantes dans la nature et que les réactions devraient être symétriques. Mais lorsque l’on étudie de près les molécules des cellules, il est évident que la nature utilise principalement l’un des deux énantiomères. C’est pourquoi nous avons des acides aminés, et donc des peptides, des enzymes et d’autres protéines, uniquement sous l’une des deux formes, et cela vaut pour toute la matière vivante, végétale et animale. Les glucides et les acides nucléiques comme l’ADN

et l'ARN en sont d'autres exemples.

Les enzymes de nos cellules sont donc chirales, tout comme d'autres récepteurs qui jouent un rôle important dans la machinerie cellulaire. Cela signifie qu'ils préfèrent se lier à l'un des énantiomères. En d'autres termes, les récepteurs sont extrêmement sélectifs. Un seul des énantiomères s'adapte au site du récepteur comme une clé à une serrure. Cette métaphore provient d'un autre lauréat du prix Nobel de chimie, Emil Fischer, qui a reçu le prix en 1902.

Les deux énantiomères d'une molécule chirale ayant souvent des effets totalement différents sur les cellules, il est important de pouvoir produire chacune des deux formes pures.

Les médicaments et l'odeur des citrons

La plupart des médicaments sont constitués de molécules chirales. Et comme un médicament doit correspondre aux molécules auxquelles il doit se lier dans les cellules, ce n'est souvent qu'un seul des énantiomères qui présente un intérêt. Dans certains cas, l'autre forme peut même être nocive. C'est le cas par exemple de la thalidomide, un médicament vendu dans les années 1960 aux femmes enceintes. L'un des énantiomères de la thalidomide permettait de lutter contre les nausées, tandis que l'autre pouvait causer des dommages au fœtus.

Il existe d'autres exemples, moins spectaculaires, de la manière dont les deux énantiomères peuvent affecter différemment nos cellules. Le limonène par exemple est chirale, mais les deux énantiomères peuvent être difficiles à distinguer à première vue (fig. 34). Les récepteurs de notre nez sont plus sensibles. L'un des énantiomères sent assurément le citron, tandis que l'autre sent l'orange.



FIG. 34 – Le (R)-limonène sent l'orange, tandis que son énantiomère, le (S)-limonène, sent le citron.

La synthèse asymétrique catalytique : qu'est-ce que c'est ?

Il est très important pour l'industrie de pouvoir fabriquer des produits aussi purs que possible. Il est également important de pouvoir fabriquer de grandes quantités d'un produit. C'est pourquoi l'utilisation de catalyseurs est très importante. Un catalyseur est une substance qui augmente la vitesse de la réaction sans être elle-même consommée.

Au cours des dernières décennies, des recherches intensives ont été menées pour mettre au point des méthodes qui permettent de produire (de synthétiser) l'un des énantiomères plutôt que l'autre. Dans une synthèse, des molécules de départ (molécules substrats) sont utilisées pour construire de nouvelles molécules (produits) au moyen de diverses réactions chimiques. Le prix Nobel de chimie de 2001 a été décerné à des chercheurs dans ce domaine. Les lauréats ont mis au point des catalyseurs chiraux pour deux classes importantes de réactions en chimie organique : les hydrogénations et les oxydations.

Le travail de pionnier de Knowles

Au début des années soixante, on ne savait pas si l'hydrogénation catalytique asymétrique était possible, c'est-à-dire s'il était possible de catalyser une réaction asymétrique pour produire un excès de l'un des énantiomères. La percée s'est produite en 1968, alors que William S. Knowles travaillait pour la société Monsanto à Saint-Louis aux États-Unis. Il a découvert qu'il était possible d'utiliser un métal de transition pour produire un catalyseur chiral capable de transférer la chiralité à un substrat non chiral pour obtenir un produit chiral. La réaction est une hydrogénation dans laquelle les atomes d'hydrogène de H_2 sont additionnés aux carbones d'une double liaison. Une seule molécule de catalyseur peut produire des millions de molécules de l'énantiomère souhaité.

Les expériences de Knowles étaient basées sur deux découvertes faites quelques années auparavant. En 1966, Osborn et Wilkinson avaient publié leur synthèse pionnière d'un complexe soluble de métaux de transition (A dans la fig. 35), qui permettait de catalyser une hydrogénation en solution. Leur complexe métallique n'était pas chiral. Au centre du complexe se trouvait le rhodium, un métal de transition, qui était lié à quatre groupes, des ligands : trois molécules de triphénylphosphine et un atome de chlore.

La deuxième découverte sur laquelle repose le travail de pionnier

de Knowles est la synthèse par Horner et Mislow de phosphines chirales, par exemple l'énantiomère B illustré à la figure 35. L'hypothèse de Knowles était qu'il serait possible de produire un catalyseur pour l'hydrogénation asymétrique si les groupes triphénylphosphine du complexe métallique d'Osborn et Wilkinson (A) étaient remplacés par l'un des énantiomères d'une phosphine chirale.

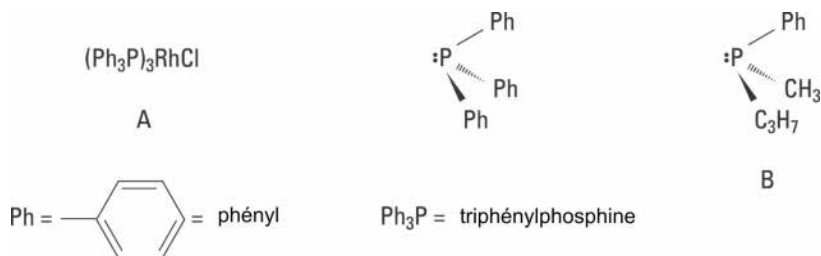


FIG. 35 – Knowles a transformé la triphénylphosphine non chirale (A) en phosphine chirale (B) et a obtenu ainsi un catalyseur pour l'hydrogénation asymétrique.

La phosphine utilisée initialement par Knowles n'était pas énantiomériquement pure, mais elle produisait un mélange dans lequel il y avait 15 % de plus d'un énantiomère par rapport à l'autre. En d'autres termes, l'excès énantiomérique était de 15 %.

Bien que cet excès soit modeste et n'ait guère d'utilité pratique, le résultat a démontré qu'il était en fait possible de réaliser une hydrogénation asymétrique catalytique. D'autres scientifiques (Horner, Kagan, Morrison et Bosnich) sont parvenus à des résultats similaires peu de temps après et ils ont tous contribué à ouvrir la porte à un nouveau domaine passionnant et important pour la recherche universitaire et industrielle.

La première synthèse catalytique asymétrique industrielle

L'objectif de Knowles était de mettre au point une synthèse industrielle de la L-DOPA, un acide aminé qui s'est avéré utile dans le traitement de la maladie de Parkinson, une découverte pour laquelle A. Carlsson a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine en l'an 2000. En testant des énantiomères de phosphines de structures variées, Knowles et ses collègues ont rapidement réussi à produire des cataly-

seurs utilisables qui fournissaient un excès énantiomérique élevé, c'est-à-dire principalement de la L-DOPA.

Le ligand utilisé plus tard dans la synthèse industrielle de la L-DOPA par Monsanto était la diphosphine DiPAMP. Un complexe de rhodium avec ce ligand (fig. 36) a donné un mélange d'énantiomères de la DOPA avec un rendement de 100 %. Le produit contenait 97,5 % de L-DOPA. Knowles avait donc réussi en peu de temps à appliquer ses propres recherches fondamentales et celles d'autres chercheurs pour réaliser la synthèse industrielle d'un médicament. Il s'agissait de la première synthèse catalytique asymétrique. Elle a été suivie par de nombreuses autres.

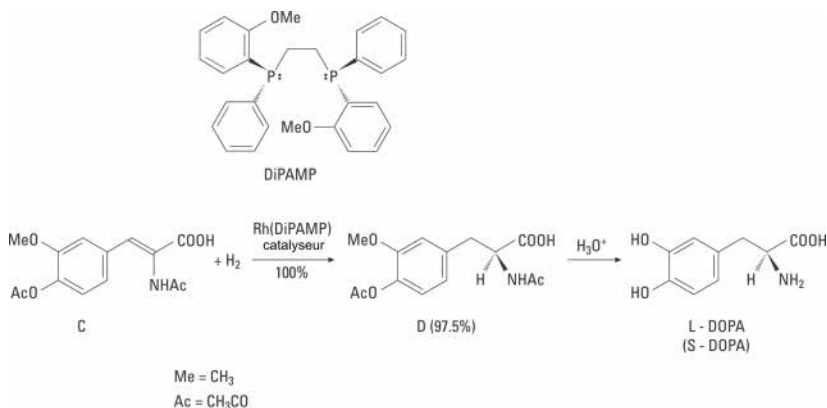


FIG. 36 – Dans cette synthèse industrielle de la L-DOPA mise au point par Knowles et ses collaborateurs, le composé C a été utilisé comme matière de départ. Lors de l'hydrogénation chirale, on a utilisé l'un des énantiomères de la DiPAMP. L'énantiomère D représentait 97,5 % du produit. Après hydrolyse acide de D, on obtenait la L-DOPA.

Comment fonctionne une molécule catalytique chirale ?

Quel rôle joue la molécule catalytique elle-même dans l'hydrogénation asymétrique ? Des études menées par le spécialiste de chimie inorganique J. Halpern et d'autres ont permis de clarifier le mécanisme de la réaction. Le métal de transition, par exemple le rhodium de la figure 36 qui fixe la diphosphine chirale, a la capacité de fixer simultanément H₂ et le substrat. Le complexe obtenu réagit alors et H₂ est

additionné à la double liaison du substrat. Il s'agit de l'étape vitale de l'hydrogénation, au cours de laquelle un nouveau complexe chiral est formé, à partir duquel le produit chiral est libéré. Ainsi, à partir d'un substrat non chiral, la chiralité a été transférée du catalyseur chiral au produit. Ce produit contient une plus grande quantité d'un énantiomère que de l'autre : la synthèse est asymétrique.

La raison de l'excès énantiomérique se trouve dans l'étape d'hydrogénation, car l'hydrogène peut être additionné de deux manières qui donnent les différents énantiomères à des vitesses différentes. Ces deux voies utilisent des complexes de transition différents, qui ne sont pas des images dans un miroir et qui ont donc une énergie différente. L'hydrogénation s'effectue plus rapidement via le complexe ayant l'énergie la plus faible, produisant ainsi un excès de l'un des énantiomères. Ce phénomène peut être comparé aux mains dans une poignée de main (fig. 37). Les mains d'une poignée de main entre deux droitiers s'accordent mieux qu'une poignée de main entre un droitier et un gaucher.



FIG. 37 – Les mains de droite symbolisent le catalyseur et les mains de gauche les produits. Elles correspondent mieux dans l'image du haut (l'énergie est plus faible) que dans l'image du bas.

Dans le développement de meilleurs catalyseurs d'hydrogénation

asymétrique, il est important d'augmenter la différence d'énergie entre les complexes de transition afin d'obtenir par conséquent un plus grand excès énantiomérique. Ceci est d'un intérêt vital pour les applications industrielles dans lesquelles l'objectif est d'obtenir une économie dans le processus et des méthodes acceptables pour l'environnement, c'est-à-dire le moins de déchets possible. Ce développement a été mené par un autre des lauréats de l'année 2001 en chimie, Ryoji Noyori.

Les catalyseurs généraux d'hydrogénation de Noyori

Le scientifique japonais Ryoji Noyori a mené des recherches approfondies et intensives. Il a développé des catalyseurs meilleurs et plus généraux pour l'hydrogénation. Les conséquences de ses recherches sont très importantes.

En 1980, Noyori et ses collaborateurs ont publié un article sur la synthèse des deux énantiomères du ligand diphosphine BINAP (fig. 38). Ceux-ci catalysent, dans des complexes avec le rhodium, la synthèse de certains acides aminés avec un excès énantiomérique allant jusqu'à 100 %. La société Takasago International utilise le BINAP dans la synthèse industrielle du menthol, une substance aromatique chirale, depuis le début des années 1980.

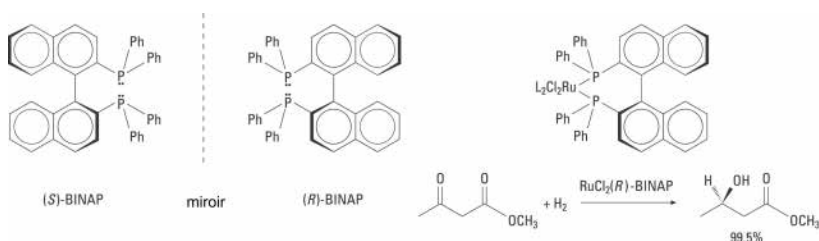


FIG. 38 – La figure présente les deux énantiomères du BINAP de Noyori ainsi qu'un exemple de réduction stéréosélective d'une cétone, où la fonction ester est laissée intacte.

Mais Noyori a également perçu la nécessité de créer des catalyseurs plus généraux avec des applications plus larges. Le remplacement du rhodium Rh(I) par un autre métal de transition, le ruthénium Ru(II), s'est par exemple avéré fructueux. Le complexe ruthénium(II)-BINAP hydrogénise de nombreux types de molécules avec d'autres groupes fonctionnels. Ces réactions donnent un excès énantiomérique élevé et

des rendements importants et peuvent être mises à l'échelle pour une utilisation industrielle. Le Ru-BINAP de Noyori est utilisé comme catalyseur dans la production de (*R*)-1,2-propandiol pour la synthèse industrielle d'un antibiotique, la lévofloxacine. Des réactions similaires sont utilisées pour la synthèse d'autres antibiotiques. La figure 38 donne un exemple de réduction stéréosélective d'une cétone.

Les catalyseurs de Noyori ont trouvé une large application dans la synthèse de produits chimiques de haute qualité, de produits pharmaceutiques et de nouveaux matériaux avancés.

Les oxydations à catalyse chirale de Sharpless

Parallèlement aux progrès réalisés dans les réactions d'hydrogénation à catalyse chirale, Barry Sharpless a mis au point des catalyseurs chiraux analogues pour d'autres réactions importantes, les oxydations. Alors que l'hydrogénation supprime un groupe fonctionnel parce que la double liaison est saturée, l'oxydation entraîne une augmentation de la fonctionnalité. Cela ouvre de nouvelles possibilités pour la construction de nouvelles molécules complexes.

Sharpless s'est rendu compte qu'il y avait un grand besoin de catalyseurs pour les oxydations asymétriques. Il avait également des idées sur la manière de les réaliser. Il a fait plusieurs découvertes importantes qui sont illustrées ici par son époxydation chirale. En 1980, il a mené des expériences réussies qui ont abouti à une méthode pratique pour l'oxydation catalytique asymétrique d'alcools allyliques en époxydes chiraux. Cette réaction utilise le titane (Ti), qui est un métal de transition, et des ligands chiraux. Elle donne un excès énantiomérique élevé. Les époxydes sont des produits intermédiaires utiles pour divers types de synthèse. Cette méthode a ouvert la voie à une grande diversité structurale et a eu des applications très larges dans la recherche académique et industrielle. La figure 39 illustre la synthèse d'un époxyde, le (*R*)-glycidol.

Le glycidol est utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour produire des bêta-bloquants, qui sont utilisés comme médicaments pour le cœur. De nombreux scientifiques ont identifié l'époxydation de Sharpless comme la découverte la plus importante dans le domaine de la synthèse au cours des dernières décennies.

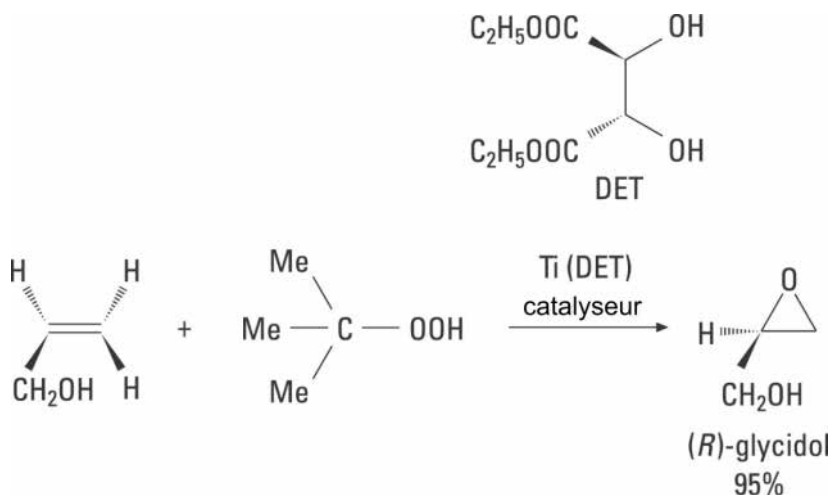


FIG. 39 – L'alcool allylique est oxydé en un époxyde, le (*R*)-glycidol, à l'aide d'un agent oxydant, le butylhydroperoxyde tertiaire, en présence d'un catalyseur. Ce catalyseur est formé dans le mélange réactionnel de tétraisopropoxyde de titane et de l'éther diéthylique de l'acide *D*-tartrique naturel. Le métal se lie simultanément au ligand chiral, à l'hyperperoxyde et au substrat, après quoi l'époxydation chirale a lieu.

Conséquences et applications

De nombreuses applications du travail de pionnier des lauréats du prix Nobel de 2001 ont déjà été évoquées. Il est particulièrement important de souligner la grande importance de leurs découvertes et améliorations pour l'industrie. Les nouveaux médicaments constituent l'application la plus importante, mais nous pouvons également mentionner la production d'arômes et d'édulcorants, ainsi que d'insecticides. Le prix Nobel de chimie de 2001 montre que le passage de la recherche fondamentale à l'application industrielle peut parfois être très rapide.

Dans le monde entier, de nombreux groupes de recherche s'emploient à développer d'autres synthèses catalytiques asymétriques inspirées des découvertes des lauréats. Leurs découvertes ont fourni à la recherche universitaire de nombreux outils importants, contribuant ainsi à des avancées plus rapides dans la recherche non seulement en chimie, mais aussi en science des matériaux, en biologie et en médecine. Leur travail permet d'accéder à de nouvelles molécules nécessaires pour

étudier des phénomènes jusqu'ici inconnus et inexpliqués dans le monde moléculaire.

Repères biographiques

- William S. Knowles est né en 1917 aux États-Unis. Il a obtenu un doctorat en 1942 à l'université Columbia. Il a travaillé pour la société Monsanto à Saint-Louis. Il est retraité depuis 1986.
- Ryoji Noyori est né en 1938 à Kobe au Japon. Il a obtenu un doctorat en 1967 à l'université de Kyoto. Depuis 1972, il est professeur de chimie à l'université de Nagoya et directeur depuis 2000 du centre de recherche en science des matériaux de cette même université.
- K. Barry Sharpless est né en 1941 à Philadelphie en Pennsylvanie. Il a obtenu un doctorat en 1968 à l'université Stanford. Depuis 1990, il est titulaire de la chaire W. M. Keck de chimie à l'institut de recherche Scripps, à La Jolla.

De nouvelles méthodes d'analyse pour les biomolécules

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2002

« pour le développement de méthodes d'identification et d'analyse de la structure des macromolécules biologiques ».

La moitié du prix est décernée conjointement à

— John B. Fenn, de l'université du Commonwealth de Virginie à Richmond aux États-Unis,

— Koichi Tanaka, de la société Shimadzu à Kyoto au Japon,

« pour le développement de méthodes d'ionisation par désorption douce pour les analyses par spectrométrie de masse de macromolécules biologiques ». L'autre moitié du prix revient à

— Kurt Wüthrich, de l'École polytechnique fédérale de Zurich et de l'institut de recherche Scripps à La Jolla aux États-Unis,

« pour avoir développé la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire afin de déterminer la structure tridimensionnelle des macromolécules biologiques en solution ».

Le prix Nobel de chimie 2002 est partagé entre des scientifiques de deux domaines importants : la spectrométrie de masse et la résonance magnétique nucléaire (RMN). Les lauréats, John B. Fenn et Koichi Tanaka (pour la spectroscopie de masse) et Kurt Wüthrich (pour la RMN) ont contribué de différentes manières au développement de ces méthodes pour étudier les macromolécules biologiques. Il s'agit d'une percée révolutionnaire qui a fait de la biochimie la « mégascience » de notre époque. Les chimistes peuvent désormais identifier rapidement et de manière fiable les protéines contenues dans un échantillon. Ils peuvent également produire des images tridimensionnelles des protéines en solution. Les scientifiques peuvent donc à la fois « voir » les protéines et comprendre leur fonctionnement dans les cellules.

Pourquoi étudier les macromolécules biologiques ?

Tous les organismes vivants (bactéries, plantes et animaux) contiennent les mêmes types de grosses molécules, les macromolécules,

qui sont responsables de ce que nous appelons la vie. Les événements qui se déroulent dans les cellules sont contrôlés par les acides nucléiques tels que l'ADN, que l'on peut qualifier de « metteurs en scène » des cellules, tandis que les diverses protéines sont les acteurs principaux des cellules. Chaque protéine a une fonction biologique qui peut varier en fonction de son environnement. L'hémoglobine par exemple transporte l'oxygène vers toutes les cellules de l'organisme.

La recherche sur les protéines n'est pas nouvelle en soi, mais la protéomique, c'est-à-dire l'étude de la façon dont les différentes protéines et autres substances agissent ensemble dans la cellule, est un domaine de recherche relativement nouveau qui s'est énormément développé au cours des dernières années. À mesure que l'on cartographie les séquences génétiques d'un nombre croissant d'organismes et que la recherche progresse, de nouvelles questions se posent : comment se fait-il que les quelque 30 000 gènes de l'homme codent pour des centaines de milliers de protéines différentes ? Que se passe-t-il si un gène est endommagé ou manquant ? Comment des maladies telles que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de la vache folle se développent-elles ? La nouvelle chimie peut-elle être utilisée pour diagnostiquer et traiter plus rapidement les maladies qui menacent l'humanité ?

Pour pouvoir répondre à de telles questions, les chimistes cherchent constamment à mieux connaître les protéines et la manière dont elles fonctionnent entre elles et avec d'autres molécules dans les cellules. En effet, de petites variations dans la structure d'une protéine déterminent sa fonction. L'étape suivante consiste à étudier la dynamique : à quoi ressemblent les molécules de protéines au moment même où elles interagissent les unes avec les autres ? Que se passe-t-il aux moments décisifs ? Pour comprendre, il faut voir.

La spectrométrie de masse, une méthode d'identification des molécules

La spectrométrie de masse permet aujourd'hui d'identifier rapidement une substance dans un échantillon sur la base de sa masse. Cette technique est utilisée depuis longtemps par les chimistes sur des molécules de taille petite ou moyenne. La méthode est si sensible qu'il est possible de détecter de très petites quantités de chaque type de molécule. Les tests de dopage et de drogue, le contrôle des denrées alimentaires et l'analyse de l'environnement sont des exemples de domaines où la spectrométrie de masse est aujourd'hui utilisée de manière routinière.

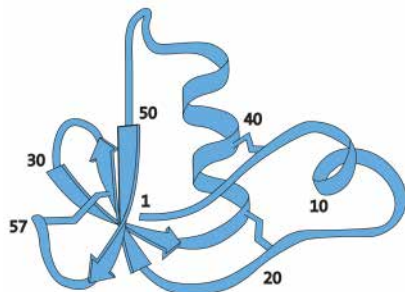


FIG. 40 – Cette protéine est constituée d'une longue chaîne d'acides aminés qui est pliée, repliée et enroulée comme une pelote de laine. C'est cette image tridimensionnelle de la protéine qu'il faut obtenir pour pouvoir comprendre la fonction de cette protéine. Cette protéine, qui a été l'une des premières dont la structure a été déterminée par RMN, a un diamètre d'environ un millionième de centimètre (10^{-8} m).

Les fondements de la spectrométrie de masse étaient déjà en place à la fin du XIX^e siècle. Les premières analyses de petites molécules ont été effectuées en 1912 par Joseph J. Thomson. Plusieurs des prix Nobel du XX^e siècle dépendaient directement de l'analyse spectrométrique de masse. Citons par exemple la découverte du deutérium par Harold Urey (prix Nobel de chimie 1934) et la découverte des fullerènes, des « ballons de carbone » qui ont valu à Robert Curl, Harold Kroto et Richard Smalley le prix Nobel de chimie en 1996.

Les scientifiques sont depuis longtemps attirés par l'objectif d'utiliser la spectrométrie de masse également pour les macromolécules. Au cours des années 1970, un certain nombre de succès ont été obtenus avec le transfert de macromolécules vers des ions en phase gazeuse, ce que l'on appelle la technologie de désorption. Ces succès ont constitué la base de la révolution qui s'est produite dans ce domaine au cours des vingt dernières années.

Si les macromolécules sont grandes par rapport aux autres molécules, il s'agit néanmoins de structures incroyablement petites. Les molécules d'hémoglobine par exemple ont une masse d'un dixième de milliardième de milliardième de gramme (10^{-19} g). Comment peser un objet aussi petit ? L'astuce consiste à faire en sorte que les protéines individuelles se détachent les unes des autres et se répandent sous la forme d'un nuage d'ions protéiques chargés électriquement et flottant

librement. Une méthode courante pour mesurer ensuite la masse de ces ions, et donc pour identifier les protéines, consiste à les accélérer dans une chambre à vide où l'on mesure leur temps de vol. Ils « atteignent leur cible » dans un ordre déterminé en partie par leur charge et en partie par leur masse. Les plus rapides sont ceux qui sont les plus légers et qui ont la charge la plus élevée.

Il existe aujourd'hui deux principes pour faire passer les protéines en phase gazeuse sans qu'elles perdent leur structure et leur forme. Ce sont les découvreurs de ces méthodes qui ont été récompensés conjointement par la moitié du prix Nobel de chimie. Dans l'une de ces méthodes, dont John B. Fenn est l'initiateur, l'échantillon est pulvérisé à l'aide d'un champ électrique puissant pour produire de petits ions chargés qui flottent librement. L'autre méthode en revanche utilise une impulsion laser intense. Si cette méthode est appliquée dans des conditions appropriées (en ce qui concerne l'énergie, la structure et l'environnement chimique de l'échantillon), les molécules d'essai absorbent une partie de l'énergie de l'impulsion laser et sont libérées sous forme d'ions libres. Koichi Tanaka a été le premier à montrer que ce phénomène, la désorption laser douce, pouvait être utilisé pour de grosses molécules telles que les protéines.

La contribution de Fenn : l'ionisation par nébulisation

En 1988, John B. Fenn a publié deux articles qui allaient constituer une percée pour la spectrométrie de masse avec « électronébulisation » des macromolécules. Dans le premier, des études sur des molécules de polyéthylène glycol de masse inconnue ont montré que la méthode pouvait traiter des molécules de grande masse avec des charges élevées. La seconde publication fait état de l'utilisation de la méthode pour des protéines entières de taille moyenne. La libération des ions est obtenue en nébulisant l'échantillon à l'aide d'un champ électrique de manière à former des gouttelettes chargées. Lorsque l'eau s'évapore progressivement de ces gouttelettes, il reste des protéines « nues » qui flottent librement. La méthode a été baptisée ionisation par électronébulisation (fig. 41).

Comme les molécules prennent de fortes charges positives, le rapport masse/charge devient suffisamment faible pour que les substances puissent être analysées dans des spectromètres de masse ordinaires. Un autre avantage est que la même molécule provoque une série de pics, étant donné que chaque molécule peut prendre un nombre variable de

charges. Si cela complique le schéma et déroute d'abord les chercheurs, cela donne aussi des informations qui facilitent l'identification.

La contribution de Tanaka : l'ionisation par désorption laser douce

Au même moment, des événements passionnants se produisaient dans une autre partie du monde. Dans l'entreprise japonaise d'instruments Shimadzu à Kyoto, un jeune ingénieur japonais, Koichi Tanaka, présentait une technique entièrement différente pour la première étape critique. Lors d'un symposium en 1987 et un an plus tard dans une publication, Tanaka a montré que les protéines pouvaient être ionisées à l'aide de la désorption laser douce. Une impulsion laser frappe l'échantillon qui, contrairement à la méthode par nébulisation, se trouve dans une phase solide ou visqueuse. Lorsque l'échantillon absorbe l'énergie de l'impulsion laser, il « explose » en petits morceaux. Les molécules se détachent les unes des autres et sont libérées sous forme d'ions moléculaires intacts de faible charge qui sont ensuite accélérés par un champ électrique et détectés comme décrit ci-dessus en enregistrant leur temps de vol. Tanaka a été le premier à démontrer l'applicabilité de la technologie laser aux macromolécules biologiques. Le principe est fondamental pour de nombreuses méthodes actuelles de désorption laser, en particulier pour la méthode de désorption-ionisation laser assistée par matrice (MALDI), mais aussi pour l'ionisation par désorption laser améliorée par la surface (SELDI), et l'ionisation directe sur silicium (DIOS).

Les applications de la spectrométrie de masse

L'ionisation par électronébulisation et la désorption douce par laser ont toutes deux de nombreux domaines d'application. Les analyses biochimiques sophistiquées qui sont aujourd'hui possibles n'étaient que des rêves il y a quelques années. Il est très important d'étudier les interactions entre les protéines pour comprendre les systèmes de signalisation de la vie. Ces complexes non covalents de biomolécules peuvent être étudiés avec l'ionisation par électronébulisation. Cette méthode est supérieure aux autres méthodes en termes de rapidité, de sensibilité et d'identification de l'interaction réelle. Les méthodes d'analyse par spectrométrie de masse sont relativement bon marché, ce qui leur permet de se répandre rapidement dans les laboratoires du monde entier. Aujourd'hui, la désorption laser douce (sous la forme MALDI)

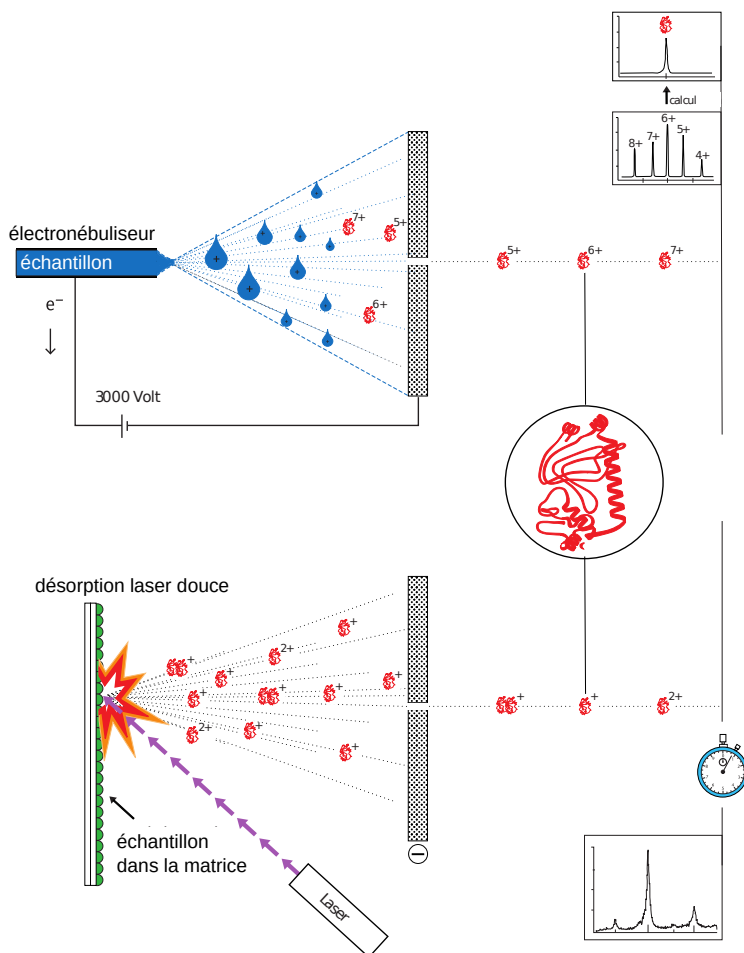


FIG. 41 – Les principes de la spectrométrie de masse des biomolécules. Dans l'ionisation par électronébulisation, les biomolécules sont libérées sous forme d'ions à charges multiples à partir de petites gouttelettes chargées. Dans l'ionisation par désorption laser douce, l'énergie de la lumière laser est transférée aux biomolécules afin qu'elles entrent en phase gazeuse.

et l'électronébulisation sont des méthodes standard pour l'analyse de la structure des peptides, des protéines et des glucides, qui permettent d'analyser rapidement la teneur en protéines de cellules intactes et de tissus vivants. Les exemples suivants de domaines de recherche actuels donnent une idée de la diversité des applications du prix Nobel de l'année 2002.

Développement de produits pharmaceutiques. La phase initiale du développement des produits pharmaceutiques a connu un changement de paradigme. Combinée à la séparation des fluides, l'ionisation par électronébulisation a permis d'analyser plusieurs centaines de composés par jour.

Le paludisme. Les scientifiques ont récemment découvert de nouveaux moyens d'étudier la propagation du paludisme. Un diagnostic précoce est possible grâce à la méthode de désorption laser douce. La partie oxygénée de l'hémoglobine humaine est utilisée pour absorber l'énergie de l'impulsion laser.

Cancer de l'ovaire, du sein et de la prostate. De nouvelles méthodes de diagnostic précoce de différentes formes de cancer ont été signalées à un rythme rapide au cours de l'année écoulée. En disposant d'une surface à laquelle les cellules cancéreuses adhèrent, puis en l'analysant par désorption laser douce, les chimistes peuvent découvrir le cancer plus rapidement que les médecins.

Contrôle des denrées alimentaires. L'ionisation par électronébulisation a également fait des progrès pour les petites molécules. Au cours des derniers mois, nous avons appris que la préparation des aliments que nous consommons peut être à l'origine d'un certain nombre de substances dangereuses pour la santé, par exemple l'acrylamide qui peut provoquer le cancer. Grâce à la spectrométrie de masse, les aliments sont analysés rapidement à différents stades de leur production. En modifiant la température et les ingrédients, les substances nocives peuvent être évitées ou minimisées.

La RMN pour les macromolécules biologiques. La spectrométrie de masse donne des réponses à des questions concernant par exemple une protéine, telles que « laquelle » et « en quelle quantité ».

La RMN répond, dans un sens, à la question « à quoi ressemble-t-elle ? » Même les plus grosses protéines sont trop petites pour être étudiées avec une résolution suffisante avec n'importe quel type de microscope. Pour pouvoir se faire une idée de l'aspect réel d'une protéine, il faut donc recourir à d'autres méthodes. La RMN (résonance magnétique nucléaire) est l'une de ces méthodes. En interprétant les pics d'un spectre RMN, on peut obtenir une image tridimensionnelle de la molécule étudiée. Pour cela, il faut que l'échantillon soit en solution. C'est l'environnement naturel des protéines dans la cellule.

Avant l'avènement de la RMN, la cristallographie aux rayons X était la seule méthode disponible pour déterminer la structure tridimensionnelle de la substance. En 1957, la première véritable structure tridimensionnelle d'une protéine, la myoglobine, a été présentée. Cette découverte a été récompensée par le prix Nobel de chimie décerné à Max Perutz en 1962. La cristallographie aux rayons X est basée sur la diffraction des rayons X dans les cristaux de protéines et a depuis contribué à une autre série de prix Nobel. En complément de la cristallographie aux rayons X, les chimistes ont longtemps cherché une méthode qui fonctionnerait également en solution, c'est-à-dire dans un environnement qui ressemble davantage à celui dont les biomolécules s'entourent naturellement.

Les physiciens Felix Bloch et Edward Purcell ont découvert dès 1945 que certains noyaux d'atomes, par le biais de ce que l'on appelle leur spin nucléaire, absorbent des ondes radio d'une certaine fréquence lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique puissant. Cette découverte a été récompensée par le prix Nobel de physique en 1952. Quelques années plus tôt, on avait découvert que la fréquence de la résonance nucléaire dépendait non seulement de l'intensité du champ magnétique et du type d'atome, mais aussi de l'environnement chimique de l'atome. En outre, les spins nucléaires de différents noyaux pouvaient s'influencer mutuellement, générant des structures fines, c'est-à-dire un plus grand nombre de pics dans le spectre RMN.

L'applicabilité de la RMN a d'abord été limitée par sa faible sensibilité : elle nécessitait des solutions incroyablement concentrées. Mais en 1966, le chimiste suisse Richard Ernst (prix Nobel de chimie 1991) a montré que cette sensibilité pouvait être considérablement accrue si, au lieu de faire varier lentement la fréquence, l'échantillon était exposé à des impulsions de radiofréquence courtes et intenses. Il a également contribué, au cours des années 1970, au développement d'une méthode permettant de déterminer quels noyaux sont adjacents dans une molé-

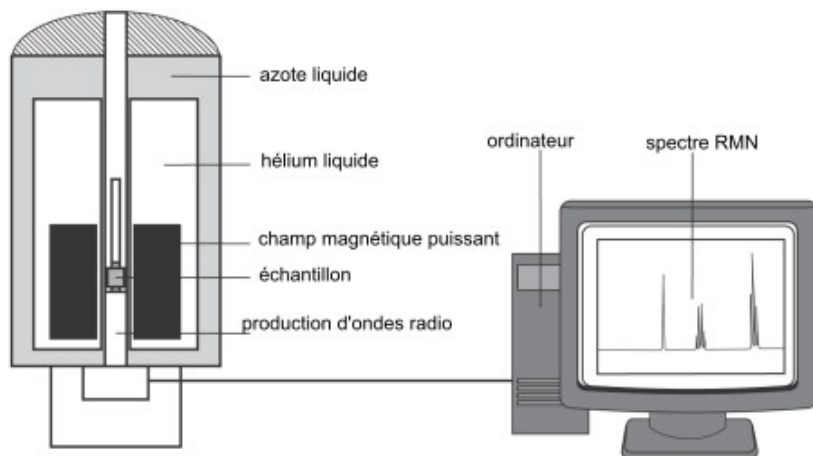


FIG. 42 – L'échantillon à examiner est placé dans un champ magnétique très puissant. La figure montre un aimant supraconducteur refroidi par de l'azote liquide et de l'hélium. Des impulsions d'ondes radio sont envoyées dans l'échantillon, qui émet une « réponse » sous forme d'ondes radio. Cette réponse est analysée électroniquement et le résultat est un spectre RMN.

cule, par exemple deux atomes liés l'un à l'autre. En interprétant les signaux d'un spectre RMN, il était ainsi possible de se faire une idée de l'apparence de la molécule, de sa structure. Cette méthode s'est avérée efficace pour les molécules relativement petites, mais pour les plus grosses, il était difficile de distinguer les résonances des différents noyaux atomiques. Un spectre RMN de ce type pouvait ressembler à une pelouse en coupe : des milliers de pics où il était impossible de déterminer quel pic appartenait à quel atome. Le scientifique qui a finalement résolu ce problème est le chimiste suisse Kurt Wüthrich.

Kurt Wüthrich a montré que la RMN était possible pour les protéines

Au début des années 1980, Kurt Wüthrich a eu l'idée d'étendre la RMN aux molécules biologiques telles que les protéines. Il a inventé une méthode systématique pour associer chaque signal RMN au bon noyau d'hydrogène (proton) dans la macromolécule (fig. 43). Cette méthode,

appelée assignation séquentielle, est aujourd'hui la pierre angulaire de toutes les études structurales par RMN. Il a également montré comment il était ensuite possible de déterminer les distances par paire entre un grand nombre de noyaux d'hydrogène et d'utiliser ces informations avec une méthode géométrique pour déterminer la structure tridimensionnelle de la molécule.

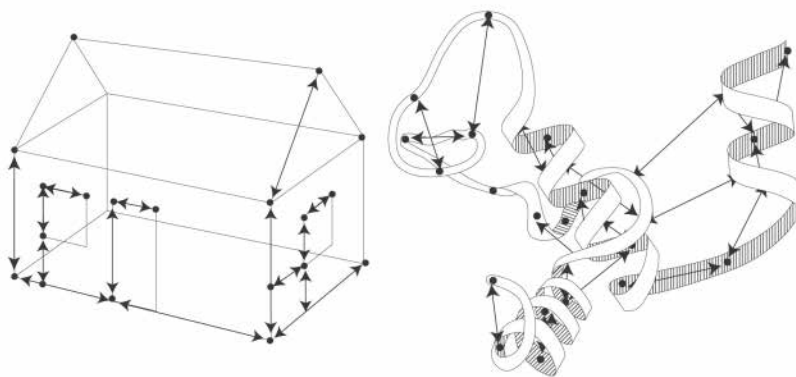


FIG. 43 – Si l'on connaît toutes les mesures d'une maison, on peut en dessiner une image tridimensionnelle. De la même manière, en mesurant un grand nombre de petites distances dans une protéine, il est possible de créer une image tridimensionnelle de sa structure, comme le montre schématiquement la figure.

La première détermination complète de la structure d'une protéine à l'aide de la méthode de Wüthrich a eu lieu en 1985. À l'heure actuelle, 15 à 20 % des milliers de structures de protéines connues ont été déterminées par RMN. Les structures des autres protéines ont été déterminées principalement par cristallographie aux rayons X et quelques-unes par d'autres méthodes telles que par diffraction des électrons ou des neutrons.

Domaines d'application de la RMN avec les macromolécules

À bien des égards, la RMN complète la cristallographie aux rayons X pour la détermination de la structure. Si la même protéine est étudiée avec les deux méthodes, dans un cas en solution et dans l'autre cristallisée, on obtient généralement le même résultat, à l'exception de cer-

taines zones superficielles qui sont affectées par l'environnement dans les deux cas (dans les cristaux par les protéines étroitement serrées, dans la solution par les molécules environnantes du solvant). Si la force de la cristallographie aux rayons X réside dans sa capacité à déterminer avec précision des structures tridimensionnelles vraiment grandes, la RMN présente d'autres avantages uniques. Le fait que l'étude se déroule dans une solution permet d'approcher les conditions physiologiques. Une force particulière de la RMN est sa capacité à mettre en évidence les parties non structurées et très mobiles d'une molécule. Il est possible d'élucider la mobilité, la dynamique et la façon dont elle varie le long d'une chaîne protéique. Le marquage isotopique peut également être utilisé pour faciliter l'identification des atomes.

Un exemple de structure de protéine déterminée par RMN provient de l'étude des prions impliqués dans le développement d'un certain nombre de maladies dangereuses telles que la maladie de la vache folle (prix Nobel de médecine décerné à Stanley Prusiner en 1997). Wüthrich et ses collègues ont montré grâce à la RMN que la forme saine des prions se divise en deux parties : environ la moitié de la chaîne protéique présente une structure tridimensionnelle bien ordonnée et assez rigide dans une solution aqueuse (121-231 dans la fig. 44), tandis que l'autre moitié est dépourvue de structure et très mobile (23-120).

On peut également utiliser la RMN pour étudier la structure et la dynamique d'autres macromolécules biologiques telles que l'ADN et l'ARN.

La RMN est également utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour déterminer la structure et donc les propriétés des protéines et d'autres macromolécules qui peuvent être des molécules cibles intéressantes pour de nouveaux produits pharmaceutiques. Les molécules pharmaceutiques sont conçues pour s'adapter à la structure de la protéine, comme une clé dans une serrure. L'utilisation industrielle la plus importante de la RMN est peut-être la recherche de petites molécules pharmaceutiques potentielles qui peuvent interagir avec une macromolécule biologique donnée. Si la petite molécule se lie à la grande, le spectre RMN de la grande molécule est normalement modifié. Cette méthode peut être utilisée pour « cribler » un grand nombre de produits pharmaceutiques candidats à un stade précoce du développement d'un nouveau médicament.

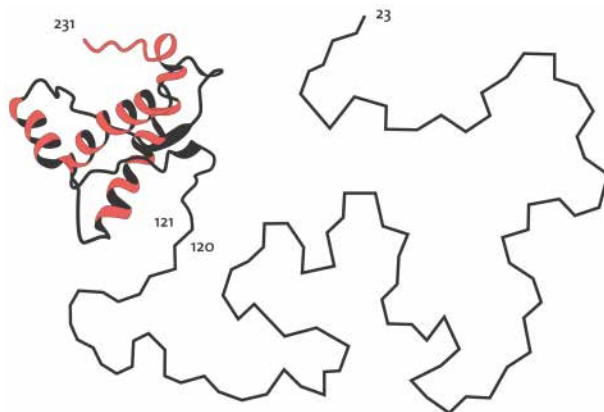


FIG. 44 – Structure d’une protéine de prion, déterminée à l’aide de la RMN. *La moitié de la chaîne protéique (23-120) est désordonnée et assez flexible en solution aqueuse.*

Repères biographiques

- John B. Fenn, né en 1917 à New York, docteur en chimie en 1940, professeur à l’université Yale de 1967 à 1987, professeur émérite en 1987. Depuis 1994, professeur à l’université du Commonwealth de Virginie, à Richmond.
- Koichi Tanaka, né en 1959 à Toyama au Japon, ingénieur diplômé en 1983 de l’université de Tohoku, ingénieur R&D dans l’unité des sciences de la vie au sein de la division des instruments d’analyse et de mesure de la société Shimadzu à Kyoto.
- Kurt Wüthrich, né en 1938 à Aarberg en Suisse, docteur en chimie inorganique en 1964 à l’université de Bâle. Depuis 1980, professeur de biophysique moléculaire à l’École polytechnique fédérale de Zurich. Professeur invité de biologie structurale à l’institut de recherche Scripps, à La Jolla en Californie.

Les canaux dans la membrane cellulaire

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie de l'année 2003 « pour des découvertes concernant les canaux dans la membrane cellulaire ». Une moitié revient à Peter Agre, de l'école de médecine de l'université Johns Hopkins à Baltimore,

« pour la découverte des aquaporines ».

L'autre moitié revient à Roderick MacKinnon, de l'institut médical Howard Hughes de l'université Rockefeller à New York,

« pour des études sur la structure et la mécanique des canaux ioniques ».

Toute matière vivante est constituée de cellules. Un seul être humain en possède autant qu'il y a d'étoiles dans une galaxie, soit environ cent milliards. Les différentes cellules — par exemple les cellules musculaires, les cellules rénales et les cellules nerveuses — agissent ensemble dans un système complexe en chacun de nous. Grâce à leurs découvertes pionnières sur les aquaporines et les canaux ioniques des cellules, les lauréats du prix Nobel 2003, Peter Agre et Roderick MacKinnon, ont contribué à l'acquisition de connaissances chimiques fondamentales sur le fonctionnement des cellules. Ils nous ont ouvert les yeux sur une fantastique famille de machines moléculaires : les canaux, les portes et les valves, tous nécessaires au fonctionnement de la cellule.

Des canaux moléculaires à travers la membrane cellulaire

Pour maintenir une pression uniforme dans les cellules, il est important que l'eau puisse traverser la membrane cellulaire. Ce fait est connu depuis longtemps. La formation et la fonction de ces pores sont longtemps restées l'un des problèmes classiques non résolus de la biochimie. Ce n'est que vers 1990 que Peter Agre a découvert la première aquaporine. Comme tant d'autres choses dans la cellule vivante, il s'agissait d'une protéine.

Les molécules d'eau ne sont pas les seules entités qui entrent et sortent de la cellule. Pour que des milliards de cellules puissent fonctionner autrement que comme une grosse masse, une coordination est indispensable. La communication entre les cellules est donc nécessaire. Les

signaux envoyés dans les cellules et entre elles sont constitués d'ions ou de petites molécules. Ces signaux déclenchent des cascades de réactions chimiques qui provoquent la tension de nos muscles, le larmolement de nos yeux... Ils contrôlent en réalité toutes nos fonctions corporelles. Les signaux dans notre cerveau impliquent également de telles réactions chimiques. Lorsque nous nous frottons un orteil, un signal remonte vers le cerveau. Le long d'une chaîne de cellules nerveuses, grâce à l'interaction entre les signaux chimiques et les courants ioniques, l'information est transmise d'une cellule à l'autre comme un bâton dans une course de relais.

C'est en 1998 que Roderick MacKinnon a réussi pour la première fois à montrer à quoi ressemblaient les canaux ioniques au niveau atomique, une prouesse qui, avec la découverte des aquaporines par Agre, a ouvert des domaines de recherche entièrement nouveaux en biochimie et en biologie.

Les conséquences médicales des découvertes d'Agre et de MacKinnon sont également importantes. Un certain nombre de maladies peuvent être attribuées à un mauvais fonctionnement des aquaporines et des canaux ioniques du corps humain. Grâce à une connaissance fondamentale de leur aspect et de leur fonctionnement, il existe désormais de nouvelles possibilités de développer des produits pharmaceutiques nouveaux et plus efficaces.

Les aquaporines

Dès le milieu du XIX^e siècle, on a compris que la membrane cellulaire devait comporter des ouvertures pour permettre la circulation de l'eau et des sels. Au milieu des années 1950, on a découvert que l'eau pouvait être rapidement transportée à l'intérieur et à l'extérieur des cellules à travers des pores qui n'admettent que des molécules d'eau. Au cours des trente années suivantes, ce phénomène a été étudié en détail. La conclusion fut qu'il devait y avoir une sorte de filtre sélectif empêchant les ions de passer à travers la membrane tandis que les molécules d'eau, qui ne sont pas chargées, circulent librement. Des milliards de molécules d'eau passent chaque seconde dans une seule et même aquaporine !

Bien que tout cela fût connu, ce n'est qu'en 1992 que quelqu'un a été capable d'identifier à quoi ressemblait réellement cette machinerie moléculaire, c'est-à-dire d'identifier quelle protéine formait le canal proprement dit. Au milieu des années 1980, Peter Agre a étudié diverses protéines membranaires des globules rouges. Il a également trouvé l'une

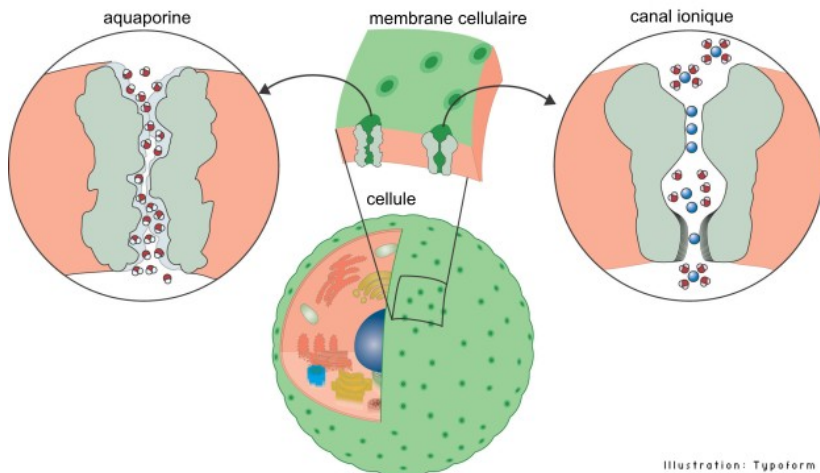


FIG. 45 – Le mur de séparation entre la cellule et le monde extérieur, la membrane cellulaire, est loin d’être une coquille imperméable. Au contraire, elle est percée de divers canaux. Nombre d’entre eux sont spécialement adaptés à un ion ou à une molécule spécifique et ne laissent passer aucun autre type d’ion ou de molécule. Ici, à gauche, nous voyons une aquaporine et, à droite, un canal ionique.

d’entre elles dans le rein. Après avoir déterminé la séquence peptidique et la séquence d’ADN correspondante, il s’est rendu compte qu’il devait s’agir de la protéine que tant de personnes avaient recherchée.

Agre a testé son hypothèse dans une expérience simple (fig. 46) où il a comparé des cellules qui contenaient la protéine en question avec des cellules qui ne la possédaient pas. Lorsque les cellules ont été placées dans une solution d’eau, celles qui contenaient la protéine dans leur membrane ont absorbé l’eau par osmose et ont gonflé, tandis que celles qui ne contenaient pas la protéine n’ont pas été affectées du tout. Agre a également réalisé des essais avec des cellules artificielles, appelées liposomes, qui sont une sorte de bulle de savon entourée d’eau à l’extérieur et à l’intérieur. Il a constaté que les liposomes devenaient perméables à l’eau si la protéine était implantée dans leurs membranes.

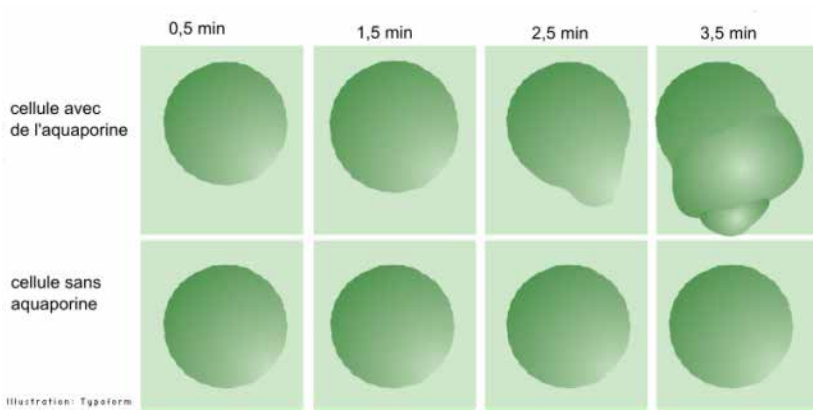


FIG. 46 – *L'expérience de Peter Agre avec des cellules contenant ou non de l'aquaporine. L'aquaporine est nécessaire pour que la cellule absorbe l'eau et gonfle.*

Qu'est-ce que l'osmose ?

La pression dans les cellules végétales et animales est maintenue par l'osmose. Dans l'osmose, de petites molécules (comme l'eau) traversent une membrane semi-perméable. Si la membrane n'admet pas les macromolécules ou les sels dont la concentration est plus élevée d'un côté de la membrane, les petites molécules (l'eau) passeront de ce côté pour tenter de « diluer » la substance qui ne peut pas passer à travers la membrane. La pression osmotique ainsi créée est la raison pour laquelle les cellules sont souvent gonflées et rigides, comme par exemple dans une tige de fleur.

Peter Agre savait également que les ions mercure empêchent les cellules d'absorber et de libérer de l'eau. Il a montré que le transport de l'eau à travers sa nouvelle protéine était empêché de la même manière par le mercure. Agre a baptisé la protéine « aquaporine », c'est-à-dire « pore d'eau ».

En 2000, avec d'autres équipes de recherche, Agre a présenté les premières images à haute résolution de la structure tridimensionnelle de l'aquaporine. Grâce à ces données, il a été possible de cartographier en détail le fonctionnement d'une aquaporine. Comment se fait-il qu'elle n'admette que des molécules d'eau et pas d'autres molécules ou ions ? La membrane n'est, par exemple, pas autorisée à laisser s'échapper

des protons. Ce point est crucial, car la différence de concentration en protons entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule est à la base du système de stockage de l'énergie cellulaire.

La sélectivité est une propriété essentielle du canal. Les molécules d'eau se frayent un chemin à travers le canal étroit en s'orientant dans le champ électrique local formé par les atomes de la paroi du canal. Les protons (ou plutôt les ions oxonium H_3O^+) sont arrêtés en chemin et rejetés en raison de leurs charges positives.

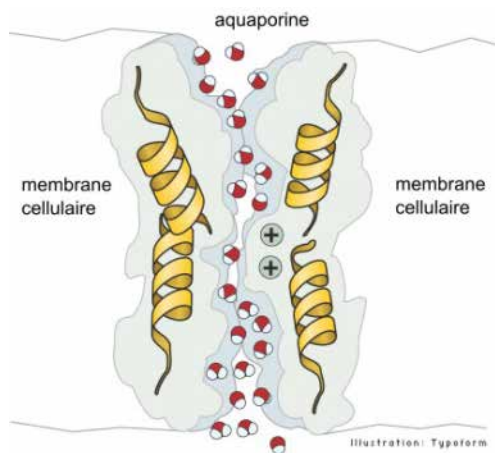


FIG. 47 – Passage de molécules d'eau à travers l'aquaporine AQP1. En raison de la charge positive au centre du canal, les ions chargés positivement, tels que H_3O^+ , sont déviés. Cela empêche la fuite de protons à travers le canal.

L'importance médicale des aquaporines

Au cours des dix dernières années, les aquaporines sont devenues un domaine de recherche très actif. Les aquaporines se sont révélées être une grande famille de protéines. Elles existent chez les bactéries, les plantes et les animaux. Rien que dans le corps humain, on a trouvé au moins onze variantes différentes.

La fonction de ces protéines a été identifiée chez les bactéries, les plantes et les animaux, en particulier en ce qui concerne leur rôle physiologique. Chez l'homme, les aquaporines jouent un rôle important, entre

autres dans les reins.

Le rein est un appareil ingénieux qui élimine les substances dont l'organisme veut se débarrasser. Dans ses enroulements (appelés glomérules), qui fonctionnent comme un tamis, l'eau, les ions et d'autres petites molécules quittent le sang sous forme d'urine « primaire ». En 24 heures, environ 170 litres d'urine primaire sont produits. La majeure partie de cette urine est réabsorbée par une série de mécanismes astucieux, de sorte qu'au final, environ un litre d'urine par jour quitte l'organisme.

À partir des glomérules, l'urine primaire est acheminée dans un tube sinueux où environ 70 % de l'eau est réabsorbée dans le sang par l'aquaporine AQP1. À l'extrémité du tube, 10 % d'eau supplémentaires sont réabsorbés par une aquaporine similaire, l'AQP2. En outre, les ions sodium, potassium et chlorure sont également réabsorbés dans le sang. L'hormone antidiurétique (vasopressine) stimule le transport de l'AQP2 vers les membranes cellulaires des parois tubulaires et augmente ainsi la résorption de l'eau dans l'urine. Les personnes souffrant d'une carence en cette hormone peuvent être atteintes de la maladie du diabète insipide, avec une production quotidienne d'urine de 10 à 15 litres.

Les canaux ioniques : les cellules émettent des signaux avec du sel !

Le premier physico-chimiste, l'Allemand Wilhelm Ostwald (prix Nobel de chimie 1909), a suggéré en 1890 que les signaux électriques mesurés dans les tissus vivants pourraient être causés par des ions entrant et sortant à travers les membranes cellulaires. Cette idée électrochimique a rapidement été acceptée. L'idée de l'existence d'une sorte de canal ionique étroit est apparue dans les années 1920. Les deux scientifiques britanniques Alan Hodgkin et Andrew Huxley ont fait une percée majeure au début des années 1950 et ont reçu pour cela le prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1963. Ils ont montré comment le transport des ions à travers les membranes des cellules nerveuses produit un signal qui est transmis d'une cellule nerveuse à l'autre comme le bâton d'une course de relais. Ce sont principalement les ions sodium et potassium, Na^+ et K^+ , qui sont actifs dans ces réactions.

Ainsi, il y a cinquante ans déjà, on connaissait bien les fonctions centrales des canaux ioniques. Ils devaient être capables d'admettre sélectivement un type d'ion, mais pas un autre. De même, les canaux

devaient pouvoir s'ouvrir et se fermer et parfois conduire les ions dans une seule direction. Mais le fonctionnement de cette machinerie moléculaire est resté longtemps un mystère.

Un canal ionique sélectif

Dans les années 1970, on a montré que les canaux ioniques n'admettaient que certains ions parce qu'ils étaient équipés d'une sorte de « filtre ionique ». La découverte de canaux qui admettent les ions potassium mais pas les ions sodium, bien que l'ion sodium soit plus petit que l'ion potassium, a été particulièrement intéressante. On a soupçonné que les atomes d'oxygène de la protéine jouaient un rôle important en tant que « substituts » des molécules d'eau dont l'ion potassium s'entoure en solution aqueuse et dont il doit se libérer lors de son entrée dans le canal.

Mais il était difficile d'avancer dans cette hypothèse : il fallait en effet obtenir des images à haute résolution, comme seule la cristallographie aux rayons X peut en fournir. Le problème est qu'il est extrêmement difficile de déterminer la structure des protéines membranaires par cette méthode, et les canaux ioniques ne font pas exception à la règle. Les protéines membranaires des plantes et des animaux sont plus compliquées et plus difficiles à étudier que celles des bactéries. L'utilisation de protéines de canaux bactériens qui ressemblent le plus possible aux canaux ioniques humains pouvait peut-être offrir une solution.

De nombreux chercheurs ont essayé en vain. La percée est venue d'une direction inattendue. Roderick MacKinnon, après avoir étudié la biochimie, s'est tourné vers la médecine et a obtenu un doctorat en médecine. Après avoir travaillé comme médecin pendant quelques années, il s'est tellement intéressé aux canaux ioniques qu'il a commencé à faire de la recherche dans ce domaine : « Ma carrière scientifique a en fait commencé à l'âge de trente ans », a-t-il admis. Mais sa carrière a rapidement décollé. Réalisant que des structures de meilleure qualité et à plus haute résolution étaient nécessaires pour comprendre le fonctionnement des canaux ioniques, il a décidé d'apprendre les principes fondamentaux de la cristallographie aux rayons X. Il ne lui a fallu que quelques années pour étonner l'ensemble de la communauté des chercheurs en présentant la structure d'un canal ionique. C'était en avril 1998.

Le premier canal ionique identifié atome par atome

En 1998, MacKinnon a déterminé la première structure à haute résolution d'un canal ionique, appelé KcsA, de la bactérie *Streptomyces lividans*. MacKinnon a révélé pour la première fois le fonctionnement d'un canal ionique au niveau atomique. Le filtre ionique, qui admet les ions potassium et arrête les ions sodium, pouvait désormais être étudié en détail. Non seulement il a été possible de comprendre comment les ions passaient à travers le canal, mais on a également pu les voir sous forme de structure cristalline, entourés de molécules d'eau juste avant qu'ils ne pénètrent dans le filtre ionique, en plein dans le filtre, et lorsqu'ils rencontrent l'eau de l'autre côté du filtre (fig. 48). MacKinnon a pu expliquer pourquoi les ions potassium, mais pas les ions sodium, sont admis à travers le filtre : en effet, la distance entre l'ion potassium et les atomes d'oxygène dans le filtre est la même que celle entre l'ion potassium et les atomes d'oxygène dans les molécules d'eau qui entourent l'ion potassium lorsqu'il est à l'extérieur du filtre. Il peut donc glisser à travers le filtre sans opposition. En revanche, l'ion sodium, qui est plus petit que l'ion potassium, ne peut pas traverser le canal. En effet, il ne passe pas entre les atomes d'oxygène du filtre et reste donc dans la solution aqueuse. La capacité du canal à dépouiller l'ion potassium de son eau et à lui permettre de passer sans coût énergétique est une sorte de transport sélectif d'ions catalysé.

La cellule doit également être en mesure de contrôler l'ouverture et la fermeture des canaux ioniques. MacKinnon a montré que cela est possible grâce à une porte située au bas du canal qui ouvre et ferme un « capteur » moléculaire. Ce capteur est situé à proximité de la porte. Certains capteurs réagissent à certains signaux, par exemple à une augmentation de la concentration d'ions calcium, une tension électrique sur la membrane cellulaire ou la liaison d'une molécule de signal quelconque. En reliant différents capteurs aux canaux ioniques, la nature a créé des canaux qui répondent à un grand nombre de signaux différents.

Comprendre les maladies

Les canaux membranaires sont une condition préalable à toute matière vivante. C'est pourquoi une meilleure compréhension de leur fonction constitue une base importante pour comprendre de nombreux états pathologiques. Les différents types de déshydratation et la sensi-

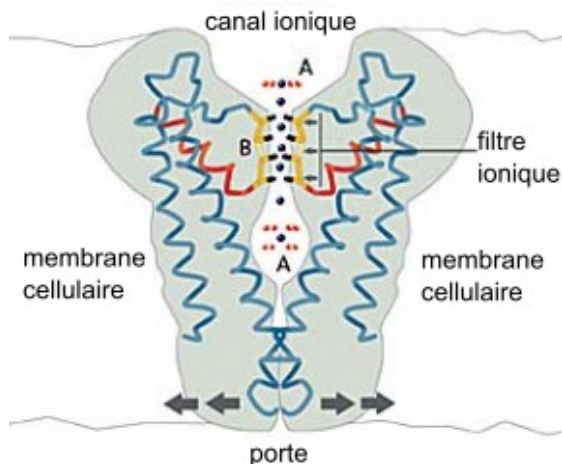


FIG. 48 – Le canal ionique permet le passage des ions potassium mais pas des ions sodium. Les atomes d'oxygène du filtre ionique forment un environnement très similaire à celui de l'eau à l'extérieur du filtre. La cellule peut également contrôler l'ouverture et la fermeture du canal.

bilité à la chaleur sont liés à l'efficacité des aquaporines. Les vagues de chaleur européennes de ces dernières années, par exemple, ont entraîné de nombreux décès dont la cause a parfois été liée à des problèmes de maintien de l'équilibre des fluides corporels. Dans ces processus, les aquaporines jouent un rôle crucial.

Les perturbations de la fonction des canaux ioniques peuvent entraîner des maladies graves du système nerveux et des muscles, par exemple du cœur. D'où l'importance des canaux ioniques.

Repères biographiques

- Peter Agre est né en 1949 à Northfield dans le Minnesota. Il a obtenu un doctorat en médecine en 1974 à l'université Johns Hopkins à Baltimore. Il est professeur de biochimie et de médecine dans cette même université.
- Roderick MacKinnon est né en 1956 à Burlington près de Boston. Il a obtenu un doctorat en médecine en 1982 à l'école de médecine Tufts à Boston. Il est professeur de neurobiologie moléculaire et de biophysique à l'université Rockefeller à New York.

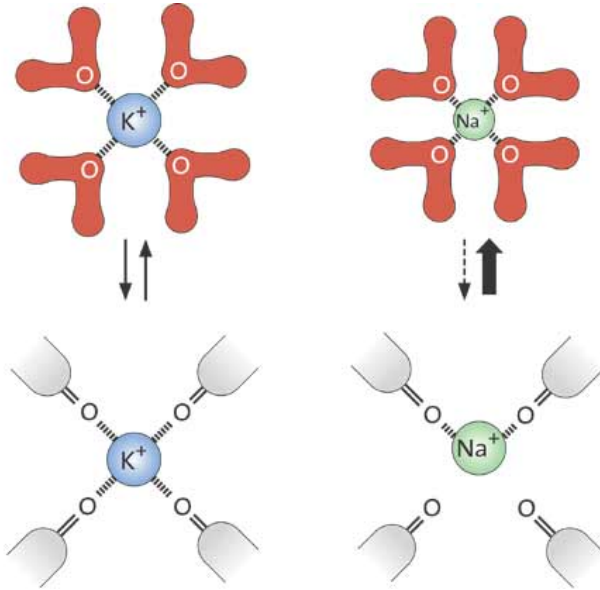


FIG. 49 – En haut : à l'extérieur du filtre ionique. À l'extérieur de la membrane cellulaire, les ions sont liés à des molécules d'eau avec des distances déterminées par rapport aux atomes d'oxygène de l'eau.

En bas : à l'intérieur du filtre ionique. Pour les ions potassium, la distance entre les atomes d'oxygène dans le filtre ionique est la même que dans l'eau. Les ions sodium, plus petits, ne s'insèrent pas entre les atomes d'oxygène du filtre. Ils ne peuvent donc pas entrer dans le canal.

L'ubiquitine

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2004 conjointement à

— Aaron Ciechanover et Avram Hershko, de l'institut de technologie d'Israël (Technion) à Haïfa,

— Irwin Rose, de l'université de Californie à Irvine,

« pour la découverte de la dégradation des protéines contrôlée par l'ubiquitine ».

Une cellule humaine contient quelque cent mille protéines différentes. Celles-ci ont de nombreuses fonctions importantes : accélérateurs de réactions chimiques sous la forme d'enzymes, substances de signalisation sous la forme d'hormones, acteurs importants de la défense immunitaire et responsables de la forme et de la structure de la cellule. Les lauréats du prix Nobel de chimie de l'année 2004, Aaron Ciechanover, Avram Hershko et Irwin Rose, ont apporté des connaissances chimiques révolutionnaires sur la manière dont la cellule peut réguler la présence d'une certaine protéine en marquant les protéines indésirables avec une étiquette constituée d'un polypeptide, l'ubiquitine. Les protéines ainsi marquées sont alors décomposées (dégradées) rapidement dans des « broyeurs de déchets » cellulaires appelés protéasomes.

En découvrant ce système de régulation des protéines, Aaron Ciechanover, Avram Hershko et Irwin Rose ont permis de comprendre au niveau moléculaire comment la cellule contrôle un certain nombre de processus biochimiques très importants tels que le cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, la transcription des gènes et le contrôle de la qualité des protéines nouvellement produites. Les nouvelles connaissances sur cette forme de mort contrôlée des protéines ont également contribué à expliquer le fonctionnement des défenses immunitaires. Les déficiences de ce système peuvent entraîner diverses maladies, y compris certains types de cancer.

Des protéines étiquetées pour être détruites : la dégradation a-t-elle besoin d'énergie ?

Alors qu'une grande attention et de nombreuses recherches ont été consacrées à la compréhension de la manière dont la cellule contrôle

la synthèse d'une protéine donnée — au moins cinq prix Nobel ont été décernés dans ce domaine — l'inverse, à savoir la dégradation des protéines, a longtemps été considéré comme moins important. Un certain nombre d'enzymes simples dégradant les protéines étaient déjà connues. C'est le cas de la trypsine qui, dans l'intestin grêle, décompose les protéines de notre alimentation en acides aminés. De même, un type d'organite cellulaire, le lysosome, dans lequel les protéines absorbées de l'extérieur sont décomposées, était étudié depuis longtemps. Ces processus ont en commun de ne pas nécessiter d'énergie pour fonctionner.

Des expériences menées dès les années 1950 ont toutefois montré que la dégradation des protéines de la cellule nécessite de l'énergie. Cette constatation a longtemps intrigué les chercheurs. C'est précisément ce paradoxe qui est à la base du prix Nobel de chimie de l'année 2004 : la dégradation des protéines à l'intérieur de la cellule nécessite de l'énergie alors que d'autres dégradations de protéines ont lieu sans apport d'énergie. Un premier pas vers une explication de cette dégradation protéique dépendante de l'énergie a été fait par Goldberg et ses collègues. En 1977, ils ont produit un extrait acellulaire de globules rouges immatures, les réticulocytes, qui catalysent la dégradation de protéines anormales d'une manière qui dépend de l'ATP (l'adénosine triphosphate, la monnaie énergétique de la cellule).

À l'aide d'un tel extrait, Aaron Ciechanover, Avram Hershko et Irwin Rose, dans une série d'études biochimiques qui ont fait date à la fin des années 1970 et au début des années 1980, sont parvenus à montrer que la dégradation des protéines dans les cellules se déroule en une série de réactions par étapes qui aboutissent au marquage des protéines à détruire par l'ubiquitine, un polypeptide. Ce processus permet à la cellule d'éliminer les protéines indésirables avec une grande spécificité, et c'est cette régulation qui nécessite de l'énergie. Contrairement aux modifications réversibles des protéines telles que la phosphorylation (prix Nobel de physiologie ou de médecine 1992), la régulation par polyubiquitination est souvent irréversible puisque la protéine cible est détruite. La plupart des travaux ont été réalisés pendant une série de congés sabbatiques qu'Avram Hershko et Aaron Ciechanover du Technion (institut de technologie d'Israël) ont passé avec Irwin Rose au centre de cancérologie Fox Chase à Philadelphie aux États-Unis.

Le marqueur est l'ubiquitine

La molécule qui s'avérera plus tard être le marqueur de dégradation d'une protéine a été isolée dès 1975. Ce polypeptide de 76 acides aminés a été isolé à partir de ris de veau. On supposait qu'il participait à la maturation des globules blancs. Comme la molécule a ensuite été retrouvée dans de nombreux tissus et organismes différents, mais pas dans les bactéries, elle a reçu le nom d'ubiquitine (du latin *ubique*, « partout ») (fig. 50).



Fig. 50 – *L'ubiquitine, un polypeptide commun qui représente le « baiser de la mort ».*

La découverte de la dégradation des protéines contrôlée par l'ubiquitine

Après son doctorat, Avram Hershko a étudié la dégradation des protéines qui dépend de l'énergie dans les cellules du foie, mais il a décidé en 1977 de passer à l'extrait de réticulocytes décrit ci-dessus. Cet extrait contenait de grandes quantités d'hémoglobine, ce qui a perturbé les expériences. En essayant d'éliminer l'hémoglobine par chromatographie, Aaron Ciechanover et Avram Hershko ont découvert que l'extrait pouvait être divisé en deux fractions, chacune étant inactive en soi. Mais il s'est avéré que dès que les deux fractions étaient recombinaisonnées, la dégradation des protéines qui dépend de l'ATP reprenait. En 1978, les chercheurs ont rapporté que le composant actif d'une fraction était un polypeptide thermostable d'un poids moléculaire de seulement 9 000, qu'ils ont appelé APF-1 (principe actif de la fraction 1). Il s'est

avéré par la suite que cette protéine était de l'ubiquitine.

La percée décisive dans ces recherches a été rapportée dans deux articles que Ciechanover, Hershko et Rose ont publiés en 1980. Jusqu'alors, la fonction de l'APF-1 était totalement inconnue. Le premier travail a montré que l'APF-1 était lié de manière covalente, c'est-à-dire par une liaison chimique très stable, à différentes protéines de l'extrait.

Le second travail a montré que de nombreuses molécules APF-1 pouvaient être liées à la même protéine cible ; ce phénomène a été appelé polyubiquitination. Nous savons maintenant que cette polyubiquitination des protéines substrats est le signal déclencheur qui conduit à la dégradation de la protéine dans le protéasome. C'est cette réaction qui constitue le marquage proprement dit, le « baiser de la mort » en quelque sorte.

D'un seul coup, ces découvertes totalement inattendues ont changé les conditions des travaux ultérieurs : il était désormais possible de se concentrer sur l'identification du système enzymatique qui lie l'ubiquitine à ses protéines cibles. Étant donné que l'ubiquitine est présente de manière si générale dans divers tissus et organismes, on a rapidement réalisé que la dégradation des protéines par l'ubiquitine devait avoir une importance générale pour la cellule. En outre, les chercheurs ont supposé que l'énergie requise sous forme d'ATP permettait à la cellule de contrôler la spécificité du processus.

Le sujet était désormais ouvert et, entre 1981 et 1983, Ciechanover, Hershko, Rose et leurs post-doctorants et étudiants ont développé « l'hypothèse du marquage de l'ubiquitine en plusieurs étapes » sur la base de trois activités enzymatiques nouvellement découvertes qu'ils ont appelées E1, E2 et E3 (fig. 51). Nous savons aujourd'hui qu'une cellule de mammifère typique contient une ou plusieurs enzymes E1 différentes, quelques dizaines d'enzymes E2 et plusieurs centaines d'enzymes E3 différentes. C'est la spécificité de l'enzyme E3 qui détermine quelles protéines de la cellule doivent être marquées pour être détruites par les protéasomes.

Toutes les études réalisées jusque là l'ont été dans des systèmes acellulaires. Afin de pouvoir étudier également la fonction physiologique de la dégradation des protéines contrôlée par l'ubiquitine, Avram Hershko et ses collègues ont mis au point une méthode immuno-chimique. En utilisant des anticorps contre l'ubiquitine, le conjugué ubiquitine-protéine a pu être isolé à partir de cellules dont les protéines avaient été marquées par un acide aminé radioactif qui n'est pas présent dans l'ubiquitine. Les résultats ont montré que les cellules éliminent réelle-

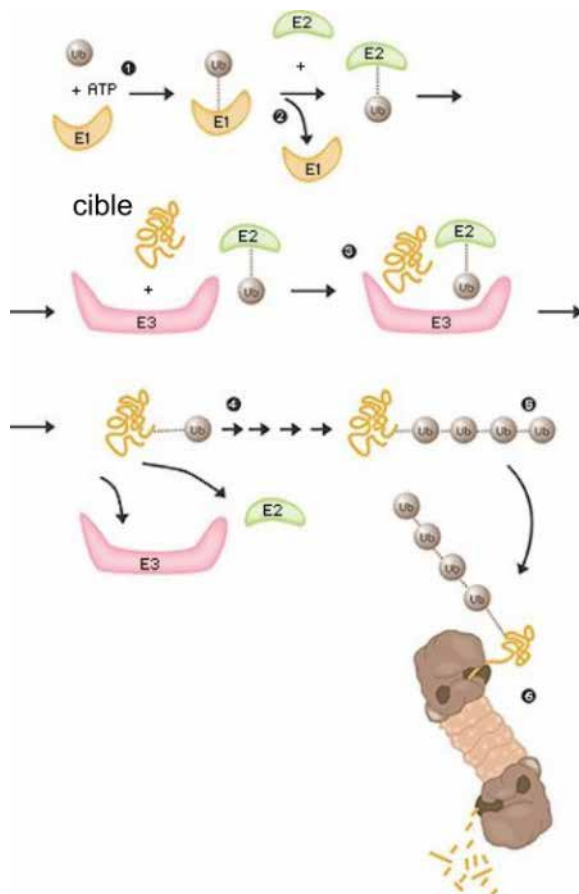


FIG. 51 – La dégradation des protéines contrôlée par l'ubiquitine. 1) L'enzyme E1 active la molécule d'ubiquitine. Cette réaction nécessite de l'énergie sous forme d'ATP. 2) La molécule d'ubiquitine est transférée à une autre enzyme, E2. 3) L'enzyme E3 peut reconnaître la cible protéique à détruire. Le complexe E2-ubiquitine se lie si près de la protéine cible que le marquage par l'ubiquitine peut être transféré de l'enzyme E2 à la cible. 4) L'enzyme E3 libère alors la protéine marquée par l'ubiquitine. 5) Cette dernière étape est répétée jusqu'à ce que la protéine ait une courte chaîne de molécules d'ubiquitine attachée à elle-même. 6) Cette chaîne d'ubiquitine est reconnue lors de l'ouverture du protéasome. Le marquage par l'ubiquitine est détaché et la protéine est admise et coupée en petits morceaux.

ment les protéines défectueuses à l'aide de l'ubiquitine. Nous savons maintenant que jusqu'à 30 % des protéines nouvellement synthétisées dans une cellule sont éliminées par les protéasomes parce qu'elles ne passent pas le contrôle de qualité rigoureux de la cellule.

Le protéasome, broyeur de déchets de la cellule

Qu'est-ce qu'un protéasome ? Une cellule humaine contient environ 30 000 protéasomes : ces structures en forme de tonneau peuvent décomposer pratiquement toutes les protéines en peptides longs de 7 à 9 amino-acides. La surface active du protéasome se trouve à l'intérieur du tonneau, à l'abri du reste de la cellule. Le seul moyen d'accéder à la surface active est le « verrou », qui reconnaît les protéines polyubiquitinées, les dénature grâce à l'énergie de l'ATP et les admet dans le tonneau pour qu'elles soient désassemblées une fois que le marquage par l'ubiquitine a été enlevé. Les peptides formés sont libérés à l'autre extrémité du protéasome. Le protéasome lui-même ne peut donc pas choisir les protéines. C'est principalement l'enzyme E3 qui le fait en marquant avec l'ubiquitine la bonne protéine à décomposer (fig. 52).

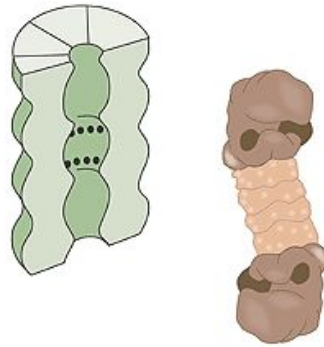


Fig. 52 – *Le protéasome, le broyeur de déchets de la cellule. Les points noirs indiquent les surfaces actives de dégradation des protéines.*

Des recherches plus récentes

Alors que les mécanismes biochimiques qui sous-tendent la dégradation des protéines marquées à l'ubiquitine ont été découverts vers 1983, leur signification physiologique n'avait pas encore été entièrement comprise. On savait qu'il était important de détruire les protéines intracellulaires défectueuses mais, pour ce faire, il fallait une cellule mutée

dans le système de l'ubiquitine. En étudiant en détail comment la cellule mutée diffère d'une cellule normale dans diverses conditions de croissance, on espérait avoir une meilleure idée des réactions de la cellule qui dépendent du système de l'ubiquitine.

Un groupe de chercheurs de Tokyo avait isolé en 1980 une cellule de souris mutante. Leur cellule de souris mutante contenait une protéine qui, en raison de la mutation, était sensible à la température. À des températures moins élevées, la protéine fonctionnait comme elle le devait, mais pas à des températures plus élevées. Les cellules cultivées à la température la plus élevée cessaient de croître. En outre, elles présentaient une synthèse défectueuse de l'ADN et d'autres fonctions défectueuses à la température la plus élevée. Les chercheurs de Boston ont rapidement montré que la protéine sensible à la chaleur dans la cellule de souris mutante était l'enzyme activatrice d'ubiquitine E1. Il est évident que l'activation de l'ubiquitine est nécessaire pour que la cellule puisse fonctionner et se reproduire. La dégradation contrôlée des protéines n'était pas seulement importante pour dégrader les protéines défectueuses dans la cellule, mais elle participait probablement aussi au contrôle du cycle cellulaire, de la réplication de l'ADN et de la structure des chromosomes.

Depuis la fin des années 1980, un certain nombre de substrats physiologiquement importants pour la dégradation des protéines contrôlée par l'ubiquitine ont été identifiés. Seuls quelques-uns des plus importants seront mentionnés ici.

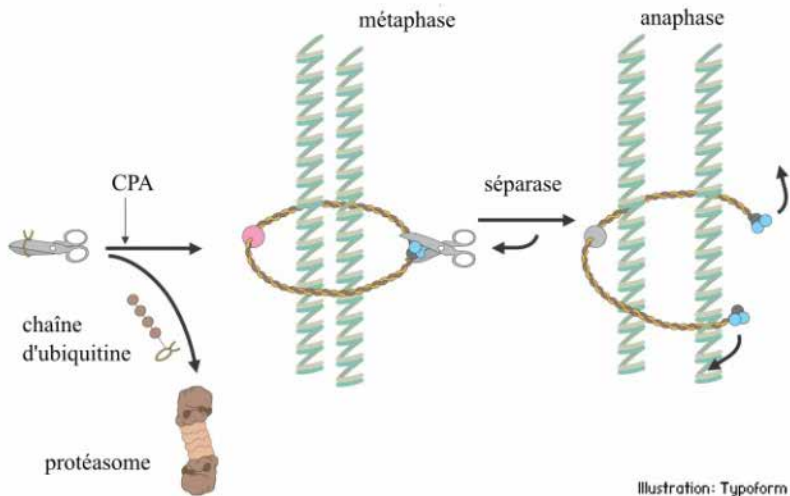
La prévention de l'autopollinisation chez les plantes

La plupart des plantes sont bisexuées ou hermaphrodites. L'autopollinisation entraîne une diminution progressive de la diversité génétique, ce qui à long terme peut entraîner la disparition de l'espèce entière. Pour éviter cela, les plantes utilisent la dégradation contrôlée par l'ubiquitine pour rejeter leur « propre » pollen. Le mécanisme exact n'a pas encore été élucidé, mais l'enzyme E3 a été détectée et lorsqu'on a introduit des inhibiteurs du protéasome, le rejet a été entravé.

La régulation du cycle cellulaire

Lorsqu'une cellule doit faire une copie d'elle-même, de nombreuses réactions chimiques sont impliquées. Chez un être humain, six milliards de paires de bases doivent être dupliquées dans l'ADN. Celles-ci sont

rassemblées dans 23 paires de chromosomes qui doivent être copiés. La division cellulaire ordinaire, la mitose, et la formation des cellules sexuelles, la méiose, ont de nombreux points de contact avec le sujet du prix Nobel de l'année 2004. Le responsable de l'enzyme E3, un complexe protéique appelé « complexe de promotion de l'anaphase » (CPA), vérifie que la cellule sort de la mitose. Ce complexe enzymatique s'est également avéré jouer un rôle important dans la séparation des chromosomes au cours de la mitose et de la méiose. Un autre complexe protéique agit comme une corde autour de la paire de chromosomes, la maintenant ensemble. À un signal donné, le CPA marque un inhibiteur d'une certaine enzyme de dégradation des protéines, après quoi l'inhibiteur est transporté vers le protéasome et détruit. L'enzyme est libérée et activée, et elle coupe la corde autour de la paire de chromosomes. Une fois la corde coupée, la paire de chromosomes peut être séparée. Une division défectueuse des chromosomes au cours de la méiose est la cause la plus fréquente de fausse couche spontanée pendant la grossesse, et un chromosome 21 supplémentaire chez l'homme entraîne le syndrome de Down. La plupart des tumeurs malignes ont des cellules dont le nombre de chromosomes a changé à la suite d'une division chromosomique défectueuse au cours de la mitose.



Réparation de l'ADN, cancer et mort cellulaire programmée

La protéine p53, surnommée « le gardien du génome », est un gène suppresseur de tumeur. Cela signifie que tant qu'une cellule peut produire la protéine p53, le développement du cancer est entravé. Or cette protéine est mutée dans au moins 50 % des cancers humains. La quantité de protéine p53 dans une cellule normale est faible en raison d'une production et d'une dégradation continues. La dégradation est régulée par le marquage avec l'ubiquitine et le responsable de l'enzyme E3 forme un complexe avec la protéine p53. À la suite d'une lésion de l'ADN, la protéine p53 est phosphorylée et ne peut plus se lier à son enzyme E3. La dégradation s'arrête et la quantité de p53 dans la cellule augmente rapidement. La protéine p53 agit comme un facteur de transcription, c'est-à-dire une protéine qui contrôle l'expression d'un certain gène. La protéine p53 se lie aux gènes qui régulent la réparation de l'ADN et la mort cellulaire programmée, et les contrôle. Des niveaux élevés de protéine p53 entraînent tout d'abord une interruption du cycle cellulaire pour laisser le temps de réparer les dommages causés à l'ADN. Si les dommages sont trop importants, la cellule déclenche la mort cellulaire programmée et se « suicide ».

L'infection par le virus du papillome humain est étroitement liée à l'apparition du cancer du col de l'utérus. Le virus contourne la fonction de contrôle de la protéine p53 par l'intermédiaire d'une de ses protéines qui active et modifie le schéma de reconnaissance d'une certaine enzyme E3 cellulaire, E6-AP, ce qui conduit au marquage avec l'ubiquitine la protéine p53, laquelle est totalement détruite. En conséquence, la cellule infectée ne peut plus réparer normalement les dommages causés à l'ADN ni déclencher la mort cellulaire programmée. Les mutations de l'ADN se multiplient, ce qui peut conduire au développement d'un cancer.

Réactions immunitaires et inflammatoires

Un facteur de transcription régule de nombreux gènes de la cellule qui sont importants pour la défense immunitaire et les réactions inflammatoires. Cette protéine, le facteur de transcription, est liée à une protéine inhibitrice dans le cytoplasme de la cellule, et la forme liée du facteur de transcription est dépourvue d'activité. Lorsque les cellules sont exposées à des bactéries ou à diverses substances de signalisation, la protéine inhibitrice est phosphorylée, ce qui conduit à un marquage

avec l'ubiquitine et à la décomposition dans le protéasome. Le facteur de transcription libéré est transporté vers le noyau cellulaire où il se lie à des gènes spécifiques et en active l'expression.

Le système ubiquitine-protéasome produit également les peptides présentés par les défenses immunitaires à la surface d'une cellule infectée par un virus en réduisant les protéines du virus à des tailles appropriées. Les lymphocytes T reconnaissent ces peptides et attaquent la cellule, ce qui constitue un élément important de notre défense contre les infections virales.

La mucoviscidose

La maladie héréditaire qu'est la mucoviscidose est causée par un canal chlorure de la membrane plasmique qui ne fonctionne pas, appelé CFTR, le « régulateur de conductance transmembranaire de la mucoviscidose ». La plupart des patients atteints de mucoviscidose présentent une seule et même lésion génétique, la perte de l'acide aminé phénylalanine dans la protéine CFTR. La mutation entraîne un mauvais repliement de la protéine, ce qui a pour effet de retenir la protéine dans le système de contrôle de la qualité des protéines de la cellule. Ce système veille à ce que la protéine mal repliée soit détruite par l'ubiquitine au lieu d'être transportée vers la paroi cellulaire. Une cellule dont le canal chlorure ne fonctionne pas ne peut plus transporter les ions chlorure à travers sa paroi. Cela affecte notamment la sécrétion des poumons et conduit à l'accumulation de mucosités épaisses dans les poumons, ce qui nuit à leur fonctionnement et augmente considérablement le risque d'infection.

Le système de l'ubiquitine est devenu un domaine de recherche intéressant pour les médicaments contre diverses maladies. Ces préparations peuvent viser les composants du système de dégradation contrôlée par l'ubiquitine afin d'empêcher la dégradation de protéines spécifiques. Elles peuvent également être conçues pour amener le système à détruire les protéines indésirables. Un médicament déjà testé cliniquement est l'inhibiteur du protéasome Velcade (PS341), utilisé contre le myélome multiple, une maladie cancéreuse qui affecte les cellules productrices d'antigènes de l'organisme.

Les lauréats de l'année 2004 ont expliqué le contexte moléculaire d'un système de régulation des protéines d'une grande importance pour toutes les cellules supérieures. De nouvelles fonctions cellulaires contrôlées par la dégradation des protéines via l'ubiquitine sont découvertes

en permanence. Ces recherches sont menées dans de nombreux laboratoires à travers le monde.

Repères biographiques

- Aaron Ciechanover, né en 1947 à Haïfa en Israël, docteur en médecine en 1975 de l'université hébraïque de Jérusalem, docteur en biologie en 1982 au Technion à Haïfa, professeur émérite au centre de cancérologie et de biologie vasculaire de la faculté de médecine Rappaport et de l'institut de recherche du Technion ;
- Avram Hershko, né en 1937 à Karcag en Hongrie, docteur en médecine en 1969 de l'école de médecine de Hadassah et de l'université hébraïque de Jérusalem, professeur à l'institut de recherche en sciences médicales Rappaport au Technion ;
- Irwin Rose, né en 1926 à New York, docteur en 1952 de l'université de Chicago, spécialiste au département de physiologie et de biophysique du collège de médecine de l'université de Californie à Irvine.

La métathèse

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie pour l'année 2005 conjointement à

- Yves Chauvin, de l'Institut français du pétrole à Rueil-Malmaison,
- Robert H. Grubbs, de l'institut de technologie de Californie à Pasadena,
- Richard R. Schrock, de l'institut de technologie du Massachusetts,

« pour le développement de la métathèse en synthèse organique ».

Les contributions des lauréats ont déjà pris une importance considérable dans l'industrie chimique, en ouvrant de nouvelles possibilités de synthèse de molécules qui rationaliseront le développement et la production industrielle de produits pharmaceutiques, de plastiques et d'autres matériaux. La production deviendra moins coûteuse et plus respectueuse de l'environnement.

Qu'est-ce que la métathèse ?

Dans les réactions chimiques, les liaisons entre différents atomes sont rompues et de nouvelles liaisons sont formées. La réaction qui fait l'objet du prix Nobel de chimie de l'année 2005 est la métathèse, un mot qui signifie « changer de place ». Dans la métathèse des oléfines (les oléfines sont un synonyme pour les alcènes, des chaînes carbonées à double liaison), les groupes d'atomes à double liaison changent de place l'un par rapport à l'autre (fig. 53).

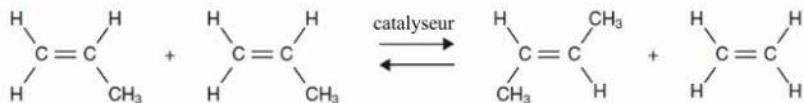


FIG. 53 – Deux molécules de propène subissent une métathèse des oléfines à l'aide d'un catalyseur, ce qui produit deux nouveaux alcènes, le butène et l'éthène (éthylène).

Dans cette réaction de métathèse, l'une des molécules de propène échange son groupe CH_2 contre le groupe CH_3CH de l'autre molécule de propène. On obtient ainsi du butène et de l'éthène. Un catalyseur, qui n'est pas consommé dans la réaction, est nécessaire pour que la réaction se produise.

Depuis longtemps, il est possible de produire de nouvelles substances de cette manière, sans comprendre le rôle du catalyseur dans la réaction. Le mécanisme de réaction de Chauvin représente un grand pas en avant puisqu'il montre le fonctionnement du catalyseur. Un nouveau défi s'offrait alors aux chercheurs : construire de nouveaux catalyseurs performants. C'est là que les recherches fondamentales de Grubbs et de Schrock entrent en jeu. C'est grâce à leurs contributions que nous disposons aujourd'hui de catalyseurs si utiles.

Les composés organiques : une énorme diversité

L'élément carbone a la fantastique capacité de former des liaisons fortes avec d'autres atomes de carbone et d'autres éléments tels que l'hydrogène, l'oxygène, le chlore et le soufre. Un atome de carbone peut se lier à d'autres atomes par des liaisons simples, doubles ou triples et former des chaînes, des structures ramifiées et des anneaux de formes et de tailles différentes. Ce domaine de la chimie est appelé chimie organique, car toute la vie sur Terre est basée sur la polyvalence du carbone.

Jusqu'à présent, seule une infime partie de l'énorme quantité de molécules organiques différentes a été étudiée. Malgré cela, nous avons déjà obtenu de nouveaux produits pharmaceutiques, des matériaux, des revêtements, pour ne citer que ceux-là, dont on n'aurait jamais rêvé il y a quelques années.

La synthèse organique

La synthèse consiste à produire des substances différentes en faisant réagir des réactifs d'une certaine manière : de nouvelles molécules sont construites à l'aide d'autres molécules. De nombreuses industries ont recours à la synthèse organique : les industries pharmaceutiques et biotechnologiques ainsi que les industries de la cellulose et de la chimie fine. La figure 54 illustre la synthèse d'une substance A (nécessaire à la recherche sur le cancer) à partir d'une molécule B. La molécule B est à son tour synthétisée à partir d'autres molécules. La substance B

contient une longue chaîne d'atomes de carbone dans laquelle un carbone a été remplacé par un oxygène. Dans la synthèse de A, la longue chaîne s'est transformée en un grand anneau, nécessaire à l'activité anticancéreuse.

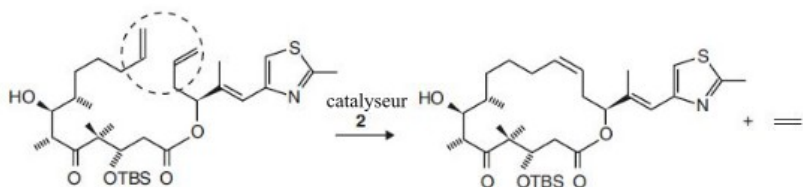


FIG. 54 – *Synthèse avec l'un des catalyseurs de Grubbs. La métathèse est utilisée pour produire le grand anneau de A à partir de la longue chaîne de B. La substance A est utilisée dans la recherche sur le cancer. L'anneau est nécessaire pour obtenir une activité anticancéreuse.*

Comment la métathèse a été découverte

La métathèse a été découverte dès les années 1950. Comme beaucoup d'autres découvertes en chimie organique, tout a commencé dans l'industrie. Un certain nombre de brevets décrivaient la catalyse de la polymérisation des oléfines. Parmi ces documents, un rapport datant de 1957 de H.S. Eleuterio de la société DuPont aux États-Unis décrivait la formation de chaînes carbonées avec des doubles liaisons, c'est-à-dire des polymères insaturés (des oléfines). Cependant, les tentatives précédentes de polymérisation de l'éthène en polyéthène avaient produit des polymères saturés (sans doubles liaisons). Cette découverte surprenante allait avoir des conséquences considérables. La même année, un autre brevet montrait que le propène pouvait être converti en butène et en éthène lorsqu'il était traité avec un mélange de triisobutylaluminium et d'oxyde de molybdène sur de l'oxyde d'aluminium. Cette réaction est illustrée à la figure 53 : c'est le procédé Phillips pour les trioléfinés. Les deux découvertes ont été utilisées avec succès dans l'industrie.

Le lien entre ces deux découvertes a été établi bien plus tard par N. Calderon, de la société de pneus et de caoutchouc Goodyear aux États-Unis. Calderon a montré que le même type de réaction se produisait dans les deux processus. Il a appelé cette réaction la métathèse

des oléfines. Cependant, la forme du catalyseur au niveau moléculaire et son mode de fonctionnement étaient encore inconnus. Ainsi, le début de la recherche passionnante d'autres catalyseurs pour la réaction s'est fait au petit bonheur la chance, en tâtonnant dans l'obscurité.

Le mécanisme de Chauvin

De plus en plus de chimistes ont commencé à réaliser que la métathèse pouvait offrir un grand potentiel en matière de synthèse organique. Mais personne ne se doutait de l'ampleur qu'elle allait prendre. Bien que de nombreux chercheurs aient avancé des propositions sur la manière dont la métathèse pouvait avoir lieu, la percée s'est produite en 1970 avec une publication d'Yves Chauvin. Avec son étudiant Jean-Louis Hérisson, il a proposé que le catalyseur soit un carbène métallique (un composé dans lequel le métal est lié au carbone par une double liaison). Dans la littérature ultérieure, le carbène métallique est appelé métal-alkylidène. D'autres carbènes métalliques avaient été découverts quelques années auparavant par E. O. Fischer (prix Nobel de chimie en 1973). Chauvin a également présenté un mécanisme entièrement nouveau pour expliquer comment le composé métallique fonctionne comme catalyseur dans la réaction. Ses nouveaux résultats expérimentaux correspondaient à ce nouveau mécanisme et ne pouvaient être expliqués par aucun mécanisme précédemment proposé. Dans la figure 55a, un complexe métal-méthylène agit comme catalyseur pour l'échange d'alkylidènes entre deux alcènes différents et le résultat est deux alcènes entièrement nouveaux (les crochets autour du M montrent que le métal, en plus d'être lié par une double liaison au groupe méthylène, est également lié à deux autres groupes).

La figure 55b illustre le mécanisme. Dans la première étape de la réaction, le complexe métal-méthylène se combine avec un alcène pour former un anneau de quatre atomes. L'anneau se compose de l'atome de métal et de trois atomes de carbone liés entre eux par des liaisons simples. Au cours de l'étape suivante, deux des liaisons simples sont rompues et l'on obtient un nouvel alcène (l'éthène) et un nouveau complexe métal-alkylidène. Dans la troisième étape de la réaction, ce nouveau complexe métal-alkylidène s'unit à l'un des alcènes d'origine pour former un nouveau métallacyclobutane. Au cours de la dernière étape du cycle catalytique, cette molécule de transition est brisée et donne un produit de métathèse et la reformation du complexe métal-méthylène. Il est maintenant prêt à agir comme catalyseur dans une

autre réaction de métathèse. Le résultat final du cycle de réaction est que les deux molécules de substrat ont échangé des groupes alkylidène l'une avec l'autre : elles ont subi une métathèse (fig. 55a). Le mécanisme de Chauvin explique d'un seul coup tous les résultats antérieurs de la métathèse des oléfines. Son mécanisme a été fortement étayé par les recherches expérimentales de Robert H. Grubbs, Thomas J. Katz et Richard R. Schrock. Il est aujourd'hui généralement accepté.

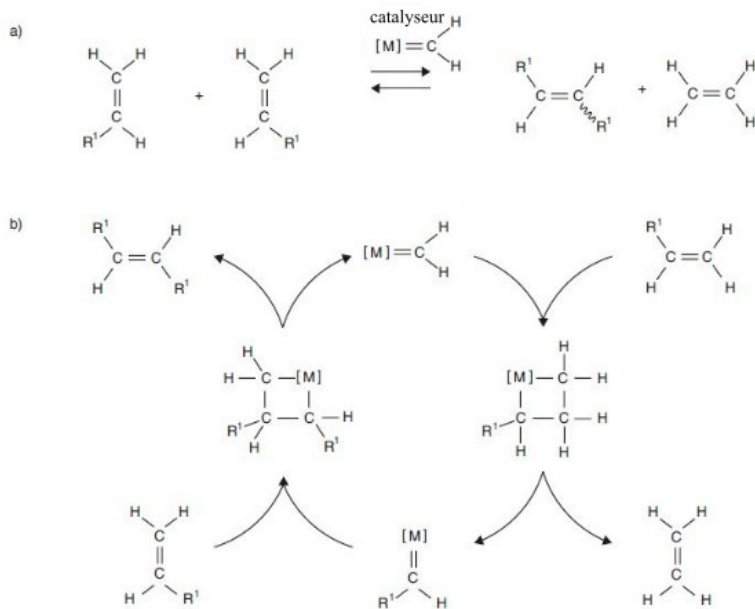


FIG. 55 – a) La métathèse des alcènes catalysée par un complexe métal-alkylidène. Les produits sont deux nouveaux alcènes, l'éthène et l'alcène avec deux groupes R_1 , un sur chaque carbone de la double liaison. La liaison ondulée montre que les groupes R_1 peuvent être situés du même côté de la double liaison ou de côtés différents. b) Mécanisme de Chauvin pour la métathèse des oléfines. Dans le cycle catalytique, sur le chemin des produits, des anneaux à quatre atomes se forment avec trois atomes de carbone et un métal.



FIG. 56 – Le mécanisme de Chauvin décrit ci-dessus peut être considéré comme une danse dans laquelle la « paire de catalyseurs » et la « paire d'alcènes » dansent et changent de partenaire l'une avec l'autre. Le métal et son partenaire se tiennent par les deux mains et lorsqu'ils rencontrent la « paire d'alcènes », les deux paires s'unissent dans une danse des anneaux. Au bout d'un moment, ils se lâchent la main, quittent leurs anciens partenaires et dansent avec les nouveaux. La nouvelle « paire de catalyseurs » est maintenant prête à attraper une autre « paire d'alcènes » dansante pour une nouvelle danse des anneaux ou, en d'autres termes, à continuer à jouer le rôle de catalyseur dans la métathèse.

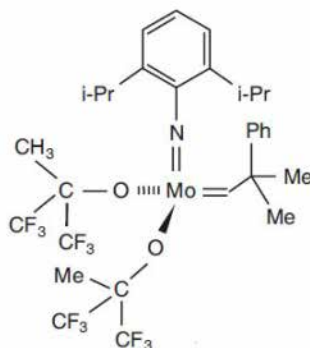
Développement de molécules catalytiques

De plus en plus de chimistes ont commencé à réaliser que la métathèse pourrait prendre une grande importance pour la synthèse organique si l'on parvenait à trouver des catalyseurs fiables et efficaces. Auparavant, on utilisait des catalyseurs mal définis, sensibles à l'air et à l'humidité et dont la durée de vie était relativement courte. Il fallait des catalyseurs stables et bien définis, dont la réactivité pouvait être ajustée en fonction de l'objectif visé. En outre, ils devaient être sélectifs, c'est-à-dire ne réagir qu'avec les doubles liaisons et laisser intactes les autres parties des molécules. Les résultats de Chauvin ont montré qu'il était possible de construire des catalyseurs métal-alkylidène efficaces. Le problème était qu'aucun des complexes métal-alkylidène connus et bien définis n'agissait comme catalyseur dans la métathèse des oléfines. Un certain nombre de chimistes ont apporté des contributions majeures au développement des catalyseurs de métathèse et à leurs applications, mais ce sont Robert H. Grubbs et Richard R. Schrock qui ont réalisé les progrès les plus importants dans ce domaine.

Les premiers catalyseurs pratiques de Schrock

Richard Schrock a commencé ses recherches sur de nouveaux complexes alkylidènes au début des années 1970. Mais quel est le meilleur métal à utiliser pour obtenir le catalyseur le plus efficace ? Il a essayé des catalyseurs contenant différents métaux tels que le tantale, le tungstène et le molybdène. Peu à peu, il a compris quels métaux pouvaient être utilisés dans les catalyseurs et comment ils fonctionnaient. Pour Schrock, le molybdène et le tungstène sont rapidement apparus comme les métaux les plus appropriés. Certains catalyseurs ont été produits avec ces métaux, mais on ne savait toujours pas quels groupes se lieraient au métal pour donner des complexes alkylidènes stables et actifs. Une percée a eu lieu en 1990 lorsque Schrock et ses collaborateurs ont annoncé la construction d'un groupe de catalyseurs au molybdène très actifs et bien définis (fig. 57).

Fig. 57 – L'un des catalyseurs au molybdène de Schrock. Une réactivité élevée a été obtenue grâce aux groupes spécialement sélectionnés liés à l'atome de métal (*i*-Pr=iso-propyl et Ph=Phenyl).

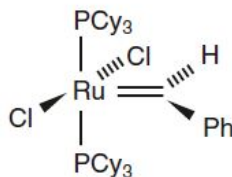


Grâce à cette découverte, les chimistes ont commencé à réaliser que la métathèse des oléfines pouvait être utilisée à des fins générales dans la synthèse organique. La métathèse a fait l'objet d'une attention croissante de la part des chercheurs actifs dans le domaine de la chimie de synthèse. Il s'est avéré que la métathèse peut remplacer un certain nombre de méthodes de synthèse traditionnelles. En même temps, elle permet des approches entièrement nouvelles de la synthèse de molécules organiques. Les catalyseurs à base de molybdène, tels que celui de la figure 57, sont sensibles notamment à l'oxygène et à l'humidité. Mais avec un traitement approprié, ils constituent des outils très puissants pour la synthèse organique.

Les catalyseurs généraux développés par Grubbs

Une autre avancée dans le développement des catalyseurs de métathèse a eu lieu en 1992 lorsque Robert Grubbs et ses collaborateurs ont publié leur découverte d'un catalyseur à base de ruthénium. Ce catalyseur était stable dans l'air et présentait une sélectivité plus élevée mais une réactivité plus faible que les catalyseurs de Richard R. Schrock. Le nouveau catalyseur avait également la capacité d'initier la métathèse en présence d'alcools, d'eau et d'acides carboxyliques (fig. 54). Grubbs a ensuite amélioré ses catalyseurs et la figure 58 présente l'un de ses catalyseurs de métathèse efficaces et faciles à synthétiser.

Fig. 58 – *Le catalyseur au ruthénium développé par Grubbs (Ph=phényle et Cy=cyclohexyle).*



Les catalyseurs de Grubbs sont devenus les premiers catalyseurs bien définis pour les applications générales de métathèse dans les laboratoires ordinaires. Le catalyseur 2 dans la figure 58 est généralement appelé catalyseur de Grubbs et est devenu un étalon avec lequel tous les nouveaux catalyseurs sont comparés. L'applicabilité générale du catalyseur de Grubbs a ouvert de nouvelles perspectives quant aux possibilités de la synthèse organique. Grubbs fonde la conception de son catalyseur sur des études mécaniques détaillées. Il a poursuivi le développement des catalyseurs de métathèse à base de ruthénium pour en faire des outils de synthèse encore plus puissants, y compris pour la production de polymères aux propriétés particulières.

Applications et conséquences

Les méthodes de synthèse mises au point par les lauréats sont rapidement devenues des outils courants dans la recherche universitaire. La conception de procédés industriels pour la production de nouvelles substances fait également l'objet d'un développement intensif. Avec la métathèse catalytique, les voies de synthèse sont plus courtes, ce qui donne plus de produits et moins de sous-produits. Cela permet une production plus propre et plus respectueuse de l'environnement. La

réaction a ouvert de nouvelles possibilités d'exploitation de la diversité des molécules organiques. De nombreux chercheurs, outre les lauréats, ont apporté d'importantes contributions et poursuivent le développement de nouveaux catalyseurs de métathèse destinés à résoudre des problèmes spécifiques. La synthèse de produits naturels complexes et de composés similaires en est un exemple.

La métathèse a un grand potentiel commercial pour les industries pharmaceutique, biotechnologique et agroalimentaire. Les nouveaux catalyseurs de métathèse sont également largement applicables à la synthèse des polymères, même si, à ce jour, la plupart des matériaux polymères ont été fabriqués à l'aide de méthodes traditionnelles. Les dernières recherches sur la synthèse des polymères montrent que certains catalyseurs de métathèse sont promis à un bel avenir dans la fabrication de polymères aux caractéristiques particulières.

Compte tenu du peu de temps écoulé depuis que les catalyseurs de Schrock et Grubbs sont disponibles, il est remarquable de constater l'étendue des applications qu'ils ont trouvées. Celles-ci comprennent la synthèse de phéromones d'insectes, d'herbicides, d'additifs pour polymères et carburants, de polymères aux propriétés particulières et de diverses substances intéressantes pour le développement de produits pharmaceutiques. Le développement de molécules qui s'attaquent à diverses maladies corporelles mérite d'être mentionné, puisque les chercheurs se consacrent aujourd'hui à la création de produits pharmaceutiques candidats pour traiter des affections aussi diverses que les infections bactériennes, l'hépatite C, le cancer, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Down, l'ostéoporose, l'arthrite, l'inflammation, la fibrose, le VIH/SIDA, la migraine, etc. La métathèse est donc une arme importante dans la recherche de nouveaux produits pharmaceutiques pour le traitement de nombreuses maladies majeures dans le monde.

Repères biographiques

- Yves Chauvin, né en 1930, directeur de recherche honoraire à l'Institut français du pétrole à Rueil-Malmaison ;
- Robert H. Grubbs, né en 1942 à Calvert City dans le Kentucky, docteur de l'université Columbia à New York en 1968, professeur de chimie à l'institut de technologie de Californie à Pasadena ;
- Richard R. Schrock, né en 1945 à Berne dans l'Indiana, docteur de l'université Harvard en 1971, professeur de chimie à l'institut de technologie du Massachusetts.

La transcription chez les eucaryotes

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2006 à Roger D. Kornberg, de l'université Stanford,

« pour ses travaux sur les bases moléculaires de la transcription chez les eucaryotes ».

Ces travaux étudient la manière dont les informations stockées dans les gènes sont copiées, puis transférées aux parties des cellules qui produisent les protéines. Kornberg a été le premier à donner une image précise de ce processus au niveau moléculaire, dans l'important groupe d'organismes appelés eucaryotes, qui par opposition aux bactéries ont des noyaux cellulaires bien définis. Les mammifères comme nous, ainsi que la levure ordinaire, appartiennent à ce groupe d'organismes.

La transcription de l'information génétique contenue dans l'ADN est un processus central pour tous les êtres vivants. L'ADN est protégé à l'intérieur du noyau cellulaire. L'information génétique doit donc être copiée et transformée en ce que l'on appelle l'ARN messager, qui transmet l'information aux parties des cellules qui produisent les protéines. Ces protéines construisent à leur tour l'organisme et sa fonction.

Les champignons

Si le processus de transcription est interrompu, l'organisme meurt rapidement, car toute production de protéines dans les cellules cesse. C'est ce qui se produit dans les cas d'empoisonnement par certains types de champignons comme l'amanite phalloïde. La toxine contenue dans l'amanite phalloïde bloque la fonction d'une enzyme spécifique, l'ARN-polymérase, qui joue un rôle central dans le processus de transcription. En quelques jours, la toxine se propage des intestins au foie et aux reins, détruisant ainsi lentement tous ces organes.

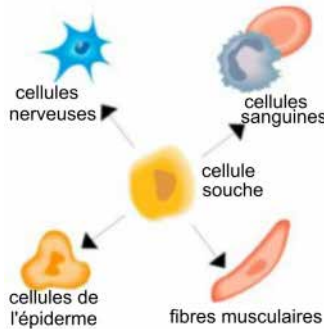
De nombreuses maladies, comme le cancer, les maladies cardiaques



et différents types d'inflammation, sont également liées à des perturbations du processus de transcription.

Explication de la variété

C'est grâce au système de transcription flexible des eucaryotes qu'une telle complexité est possible au sein de ce groupe d'organismes. Toutes les cellules de l'organisme contiennent la même information génétique, mais il existe de grandes différences entre les organes en ce qui concerne l'information qui est effectivement transcrite, et donc traduite en production de protéines. La connaissance du processus de transcription est également fondamentale pour comprendre comment les cellules souches se développent en différents types de cellules spécifiques, avec des fonctions bien définies dans différents organes. L'intérêt des cellules souches pour les applications thérapeutiques repose en grande partie sur leur capacité à se développer en n'importe quel type de cellule fonctionnelle dans un organisme vivant. Mieux comprendre comment la transcription est régulée est donc l'une des étapes nécessaires pour réaliser le plein potentiel des cellules souches en médecine.



La molécule d'ADN est construite à l'aide de quatre types de blocs de construction différents : G, C, A et T. L'ARN est composé de quatre types de blocs de construction correspondants. L'information génétique inscrite dans ces molécules est déterminée par l'ordre dans lequel les blocs de construction sont assemblés. Le code génétique consiste donc en un alphabet de quatre lettres seulement.

La molécule d'ADN est une double hélice, avec un G sur l'un des brins toujours opposé à un C sur l'autre brin, et un A de la même manière opposé à un T (Watson, Crick et Wilkins ont reçu leur célèbre

prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1962 pour cette découverte). Le processus de transcription commence par l'ouverture de la double hélice d'ADN afin qu'un brin de blocs de construction « nus » puisse être utilisé comme modèle pour créer un brin d'ARN. La cellule contient les éléments constitutifs de l'ARN en solution. Si le processus de transcription fonctionne, le bloc d'ARN correspondant à un G s'insère en face d'un C sur le brin d'ADN, la version ARN d'un T s'insère en face d'un A sur le brin d'ADN, et vice versa. De cette manière, le brin d'ARN est construit par étapes pour former un « négatif » du brin d'ADN. Une question fondamentale est de savoir comment ce processus fonctionne plus en détail. Le bon fonctionnement de l'organisme dépend de la traduction correcte de l'information en protéines. L'organisme ne peut tolérer plus d'une erreur sur dix mille sans être affaibli. C'est pourquoi le mécanisme garantissant que les éléments constitutifs de l'ARN sont assemblés dans le bon ordre doit être très spécifique. La clé réside dans une enzyme spéciale qui régit soigneusement ce processus : l'ARN-polymérase.

Un instantané de vie

L'image de la figure 59, qui montre l'ARN-polymérase en pleine action, n'a été produite par Kornberg qu'en 2001. La grosse molécule blanche (qui ressemble à des fils électriques) est l'ARN-polymérase, qui sert de support au brin d'ADN (en bleu). La molécule de polymérase maintient le brin d'ADN dans la bonne position pendant la transcription et crée une minuscule « cavité », si petite qu'elle n'accepte que le bloc d'ARN qui s'adapte exactement au bloc d'ADN opposé. Si le mauvais bloc d'ARN tente de s'insérer dans la cavité, il ne rentre tout simplement pas, tout comme une mauvaise pièce ne peut être insérée dans un puzzle à moitié terminé. Cela conduit à la construction progressive du brin d'ARN (en rouge). Une fois qu'un nouvel élément a été inséré au bon endroit, le brin d'ADN est poussé vers l'avant par une petite structure hélicoïdale (en vert) dans la polymérase. Cette structure en forme de ressort bascule d'avant en arrière grâce aux changements spontanés constants de la forme de la polymérase (c'est précisément ce mécanisme qui est détruit par la toxine de l'amanite phalloïde mentionnée ci-dessus). De cette manière, le brin d'ADN est sans cesse déplacé dans la bonne position pour qu'un nouveau bloc de construction soit ajouté au brin d'ARN en croissance.

L'aspect véritablement révolutionnaire de l'image obtenue par

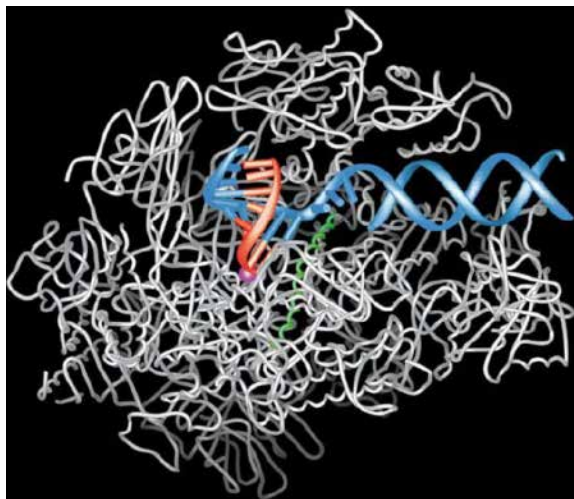


FIG. 59 – *Le processus de transcription tel que décrit par Roger Kornberg en 2001. L'ARN-polymérase en blanc, l'hélice d'ADN en bleu et le brin d'ARN en croissance en rouge.*

Kornberg est qu'elle capture le processus de transcription dans son intégralité. Ce que nous voyons, c'est un brin d'ARN en cours de construction, et donc les positions exactes de l'ADN, de la polymérase et de l'ARN au cours de ce processus. De manière ingénieuse, Kornberg a réussi à geler le processus de construction de l'ARN à mi-chemin, simplement en supprimant l'un des éléments constitutifs nécessaires de la solution qu'il utilise. Lorsque la construction atteint le point où l'élément manquant doit être inséré, tout le processus s'arrête. Kornberg a ensuite créé des cristaux des molécules concernées et « pris leur photo » à l'aide de rayons X. Cette image n'est évidemment pas une photo ordinaire, mais une image des molécules sous leur forme cristalline. À partir d'une telle image, un ordinateur peut calculer la position réelle des atomes dans les molécules. L'image présentée ici a donc été créée par un ordinateur.

Cette méthode, qui consiste à fabriquer des cristaux de molécules biologiques afin de pouvoir les représenter, est un outil très courant aujourd'hui. Toutefois, nous ne voyons généralement que des images de complexes achevés et de molécules individuelles. Saisir une réaction chimique au moment où elle se produit est très difficile. Il ne

suffit pas d'être un bon cristallographe pour réussir. La particularité de la méthode de travail de Kornberg est qu'il combine la cristallographie avec des connaissances biochimiques très approfondies, ce qui lui permet de contrôler entièrement le processus qu'il souhaite décrire. Outre cette image détaillée du rôle de l'ARN-polymérase, il a également apporté plusieurs autres informations importantes concernant le processus de transcription en étudiant d'autres cristaux d'ARN-polymérase, d'ADN, d'ARN et d'importants complexes appelés facteurs généraux de transcription. Ces images permettent de comprendre les mécanismes moléculaires qui régissent le processus de transcription.

Des bactéries, des mammifères et des levures

Pendant longtemps, on a cru que le processus de transcription chez les eucaryotes était très similaire à celui des bactéries, qui contrairement aux cellules eucaryotes n'ont pas de noyau bien défini. Il est toutefois apparu clairement que le processus chez les eucaryotes est beaucoup plus complexe. L'ARN-polymérase a été découverte pour la première fois dans des cellules hépatiques de mammifères, mais il s'est avéré très difficile de travailler avec ces cellules. Les bactéries ont donc été les premiers organismes à être étudiés en détail, car elles étaient beaucoup plus faciles à utiliser.

En 1965, le prix Nobel de physiologie ou de médecine a été décerné à Jacques Monod, André Lwoff et François Jacob pour leur description du fonctionnement de la transcription chez les bactéries. Outre l'ARN-polymérase, une autre molécule appelée facteur sigma est nécessaire au démarrage de la transcription chez les bactéries. Cette molécule se lie à l'ARN-polymérase. Grâce à sa capacité à reconnaître des codes spéciaux dans l'ADN, elle indique où l'information génétique commence et où elle se termine. Sans le facteur sigma, la transcription ne pourrait jamais commencer puisque la polymérase ne sait pas où commencer à lire sur le brin d'ADN.

Cependant, lorsque les chercheurs sont revenus aux cellules eucaryotes après cette découverte, personne n'a réussi à trouver le facteur sigma. Il s'est avéré peu à peu que chez les eucaryotes, il existe cinq complexes moléculaires différents qui correspondent à l'unique facteur sigma des bactéries. Tous sont nécessaires au démarrage de la transcription dans nos cellules. Ces complexes sont appelés facteurs généraux de transcription et jouent un rôle important dans le réglage fin de la transcription chez les eucaryotes. La découverte de ces cinq facteurs de

transcription a nécessité un travail minutieux de purification d'extraits cellulaires en plusieurs étapes. En retirant une substance à la fois de ces extraits jusqu'à ce que la transcription cesse de fonctionner, les chercheurs ont isolé les substances nécessaires à la transcription. À l'issue de cette opération, beaucoup étaient convaincus que tous les éléments du système de transcription des eucaryotes avaient été découverts, tout comme pour les bactéries. Pourtant, la grande diversité de formes et de fonctions des cellules eucaryotes n'était pas encore expliquée. Il n'y avait pas encore de bonnes réponses aux questions concernant l'expression de certains gènes dans les cellules sanguines, d'autres dans les cellules du foie, etc.

L'une des grandes contributions de Kornberg à ce stade a été la mise au point d'un nouveau système d'utilisation des cellules de levure dans les travaux de laboratoire. La levure ordinaire est un eucaryote, tout comme les mammifères. Il est donc possible d'utiliser la levure comme organisme modèle au lieu de cellules provenant d'organes de mammifères. Les cellules de levure sont beaucoup plus faciles à manipuler et il est plus facile de créer un matériau homogène pour travailler avec ces cellules. Malgré cela, le groupe de recherche de Kornberg a passé dix ans à peaufiner le système avant de pouvoir l'utiliser pour étudier le processus de transcription. De nombreux groupes de recherche auraient abandonné bien plus tôt, car plusieurs années se sont écoulées sans que des résultats concrets puissent être publiés. Mais c'est précisément ce système avec des cellules de levure qui a permis à Kornberg de produire de l'ARN-polymérase et des facteurs généraux de transcription dans la forme et la quantité adéquates pour créer des cristaux à étudier.

Le relais nécessaire

Grâce à ce système de cellules de levure, Kornberg a découvert un autre complexe moléculaire qui s'est avéré jouer un rôle important, comme une sorte d'interrupteur pour le processus de transcription chez les eucaryotes. L'hélice d'ADN comprend des parties appelées « amplificateurs » qui se lient à des substances spécifiques que l'on trouve dans différents tissus. La transcription de certains gènes est ainsi stimulée dans certains tissus. Dans le foie par exemple, il existe une substance de signalisation spécifique qui se lie à un amplificateur hépatique dans l'ADN, ce qui active la transcription d'un gène proche de l'amplificateur. Dans d'autres parties du corps, ce gène spécifique du foie ne sera cependant jamais activé parce que la substance de signalisation néces-

saire fait défaut. Kornberg a découvert que cette régulation nécessite la présence d'un autre complexe moléculaire, qui transmet les signaux et active ou désactive la transcription. Ce complexe relais est appelé « médiateur ».

La grande complexité des organismes eucaryotes est en fait rendue possible par l'interaction fine entre les substances spécifiques des tissus, les amplificateurs de l'ADN et le médiateur. La découverte du médiateur est donc un véritable jalon dans la compréhension du processus de transcription.

À suivre

Kornberg poursuit aujourd'hui son travail cristallographique et fonctionnel en essayant d'inclure dans ses descriptions des parties de plus en plus importantes de l'appareil de transcription. Jusqu'à présent, il a mis en évidence l'interaction entre l'ARN-polymérase, l'ADN, le brin d'ARN en croissance et ses éléments constitutifs. L'étape suivante consiste à inclure tous les facteurs généraux de transcription et en particulier le médiateur en pleine action. Kornberg a déjà fait les premiers pas dans cette direction.

La cristallographie est un outil particulièrement important dans ce contexte, car la configuration spatiale réelle des différents composants du système de transcription joue un rôle décisif. Il est très difficile de comprendre le processus à l'aide des méthodes chimiques traditionnelles, qui ne nous disent rien sur les positions spatiales des molécules et des atomes. De nombreux composants du processus ne subissent aucun changement chimique important, nous devons « voir » physiquement les molécules et leurs positions à différents stades du processus pour comprendre le fonctionnement de la transcription.

La construction progressive d'une image du fonctionnement de la transcription implique en fin de compte de comprendre comment l'information génétique génère la grande variété d'organismes vivants qui nous entourent. La connaissance de ce processus dans le corps humain est également d'une importance médicale fondamentale.

Repères biographiques

- Roger D. Kornberg, né en 1947 à Saint-Louis dans le Missouri, docteur en médecine de l'université Stanford, professeur de médecine dans cette même université.

Les processus chimiques sur les surfaces solides

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2007 à Gerhard Ertl, de l'institut Fritz-Haber de la société Max-Planck à Berlin,

« pour ses études des processus chimiques sur les surfaces solides ».

Le lauréat a réussi à fournir une description détaillée de la manière dont les réactions chimiques se produisent sur les surfaces et a ainsi jeté les bases de la chimie des surfaces moderne. Il reçoit le prix pour avoir montré comment des résultats fiables peuvent être obtenus dans ce domaine de recherche.

Des engrais artificiels aux gaz d'échappement propres

L'image la plus stéréotypée du chimiste est probablement celle où il tient un tube à essai dans lequel un certain nombre de produits chimiques ont été mélangés pour produire une solution d'une nouvelle couleur. C'est certainement l'un des aspects de la chimie. Mais en général, il faut bien plus pour comprendre une réaction chimique. Plusieurs des réactions chimiques les plus importantes n'ont même pas lieu en solution, mais dans des états complètement différents. Une branche spécifique de la chimie s'intéresse aux réactions sur des surfaces solides. Dans ce domaine, les tubes à essai ne sont pas particulièrement utiles. Au lieu de cela, des équipements techniques avancés tels que des chambres à vide, des microscopes électroniques et des salles blanches sont nécessaires, combinés à une méthodologie avancée et à une grande précision.

Il n'est ni simple ni bon marché d'étudier le comportement des molécules et des atomes sur les surfaces solides. Alors pourquoi s'en préoccuper ? Tout simplement parce que les réactions de surface jouent un rôle très important tant dans l'industrie chimique que dans la nature. La connaissance de la chimie des surfaces peut aider à expliquer des processus aussi divers que la rouille du fer, la production d'engrais artificiels, le fonctionnement du catalyseur dans le pot d'échappement d'une voiture et la détérioration de la couche d'ozone (due à des réactions chimiques à la surface des cristaux de glace dans la stratosphère).

La connaissance des réactions chimiques sur les surfaces nous aidera également à produire plus efficacement des carburants renouvelables et à créer de nouveaux matériaux pour l'électronique.



FIG. 60 – Les réactions de surface sont essentielles dans de nombreux processus de nos jours. Dans le nettoyage catalytique, le monoxyde de carbone s'oxyde sur le platine. Les fréons utilisés par exemple dans les systèmes de climatisation réduisent la couche d'ozone en réagissant à la surface de petits cristaux de glace. La rouille apparaît lorsqu'une surface de fer est exposée à l'oxygène. Les réactions de surface sont utilisées dans l'industrie électronique pour fabriquer des matériaux semi-conducteurs. Les engrais artificiels contiennent de l'ammoniac qui est produit lorsque l'azote et l'hydrogène réagissent sur une surface de fer. Les carburants renouvelables peuvent être produits à l'aide de surfaces catalytiques.

L'émergence de la chimie des surfaces moderne

La chimie des surfaces moderne a commencé à émerger dans les années 1960 grâce aux technologies du vide développées dans l'industrie des semi-conducteurs. Le lauréat du prix Nobel de chimie 2007, Gerhard Ertl, a été l'un des premiers à comprendre le potentiel de cette nouvelle technologie. Il a reçu le prix Nobel pour avoir jeté les bases méthodologiques de tout un domaine de recherche. La grande fiabilité des résultats d'Ertl est due à la précision méticuleuse de son travail combinée à une capacité exceptionnelle à approfondir les problèmes. Il a minutieusement et systématiquement recherché les meilleures techniques expérimentales pour étudier chaque question distincte.

C'est précisément parce que les surfaces sont très actives chimiquement qu'il est difficile de les garder suffisamment propres pour étudier une réaction spécifique : c'est l'une des raisons pour lesquelles la précision combinée à un système de vide poussé est essentielle à la réussite de l'expérience. Dans l'air, toute surface est immédiatement recouverte par les molécules des gaz présents. Ertl a fait preuve d'une compréhension unique de la manière d'utiliser les différentes technologies expérimentales. Chaque fois que cela était possible, il s'est empressé d'intégrer de nouvelles technologies dans sa palette, toujours dans le but de produire une image aussi complète que possible de la réaction qu'il étudiait. En plus de produire des connaissances importantes sur des réactions spécifiques, il a surtout élaboré une méthodologie que d'autres chercheurs ont pu appliquer à des réactions de surface complètement différentes.

Gerhard Ertl a été le premier à étudier le comportement de l'hydrogène sur les surfaces métalliques. L'hydrogène gazeux peut être produit à l'une des électrodes d'une cellule photovoltaïque électrochimique et peut ensuite être utilisé dans la réaction inverse pour produire de l'électricité dans une pile à combustible, pour ne citer que quelques cas où le comportement de l'hydrogène sur les surfaces solides est déterminant. Il existe de nombreux autres exemples. La catalyse est, comme nous le verrons, un autre domaine où ces connaissances sont importantes.

L'azote devient un engrais chimique

Ertl a ensuite décidé d'étudier le processus Haber-Bosch, qui est l'étape de base dans la production d'engrais chimiques, car il est utilisé pour capturer l'azote de l'air. Cette réaction est d'une importance commerciale considérable, car le manque d'azote est souvent ce qui limite

le rendement des cultures. La foudre et l'activité de certaines bactéries terrestres présentes dans les racines des légumineuses sont deux des rares mécanismes naturels capables de fixer l'azote. Fritz Haber a reçu le prix Nobel de chimie en 1918 pour l'invention du procédé Haber-Bosch en tant que tel. La contribution d'Ertl a été de fournir des connaissances détaillées sur le fonctionnement du processus. Mais surtout, son travail sur le procédé Haber-Bosch doit être considéré dans ce contexte comme un exemple de la méthodologie systématique qu'il a appliquée aux problèmes de chimie des surfaces. Il a ainsi établi une école de pensée expérimentale pour l'ensemble de la discipline.

Dans le processus Haber-Bosch, l'azote, qui est un constituant important de l'air ordinaire, réagit avec l'hydrogène pour former de l'ammoniac. C'est la première étape, la plus difficile, de la production d'engrais chimiques. Il est nécessaire d'utiliser un catalyseur pour que cette réaction ait lieu. C'est là que la chimie des surfaces joue un rôle. Le catalyseur utilisé dans le procédé Haber-Bosch est du fer finement dispersé. La réaction se produit en utilisant la surface des grains de fer comme support. L'azote et l'hydrogène se fixent tous deux à la surface du fer. Ils réagissent ainsi plus facilement l'un avec l'autre. L'une des questions cruciales abordées par Ertl est de savoir quelle est l'étape la plus lente de la réaction. Pour améliorer le processus dans son ensemble, c'est l'étape la plus lente qu'il faut accélérer, un peu comme dans la circulation urbaine, où un feu de circulation trop lent peut provoquer un embouteillage général.

Le procédé Haber-Bosch, étape par étape

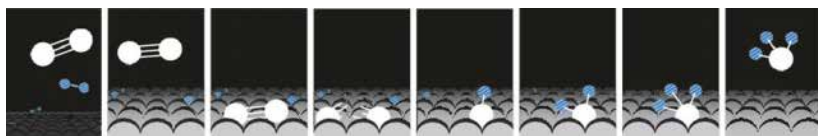


FIG. 61 – Dans le procédé Haber-Bosch, l'azote (en blanc) réagit avec l'hydrogène (en bleu) sur une surface de fer pour former des molécules d'ammoniac qui sont libérées de la surface. Cette réaction, qui extrait l'azote de l'air, est une étape importante dans la production d'engrais chimiques.

Ertl a mesuré la concentration d'atomes d'azote à la surface du

fer tout en ajoutant de l'hydrogène au système. Il a constaté que plus il ajoutait d'hydrogène, plus la concentration d'atomes d'azote à la surface diminuait. La conclusion d'Ertl était que les atomes d'azote à la surface disparaissent lorsqu'ils réagissent avec l'hydrogène. Cela montre que la première étape de la réaction de Haber-Bosch a lieu entre l'hydrogène et l'azote atomique. Si la réaction avait plutôt eu lieu entre l'hydrogène et l'azote moléculaire, de l'azote atomique se serait encore formé à la surface, mais n'aurait pas été perturbé par la quantité d'hydrogène ajoutée.

Difficultés de mesure pour les surfaces

La mesure de la concentration en azote à la surface du fer n'est cependant pas simple. Pour distinguer l'azote atomique de l'azote moléculaire, Ertl a utilisé différentes méthodes spectroscopiques. Toutes ces méthodes reposent sur le fait que la surface est bombardée par des particules, soit des particules de lumière c'est-à-dire des photons, soit des électrons libres. Les électrons des atomes de la surface sont forcés de se déplacer lorsqu'ils sont frappés par ce flux de particules, tout comme une boule de billard est mise en mouvement lorsqu'elle est frappée par une autre boule. Soit les électrons seront totalement retirés des atomes, auquel cas il est possible de mesurer directement leur énergie. Soit il est possible de mesurer l'énergie indirectement en enregistrant la lumière émise lorsque l'électron, après avoir été touché, revient rapidement à sa position initiale. Dans les deux cas, cette mesure révélera le type d'atome qui a été frappé et l'environnement chimique de cet atome, par exemple s'il est attaché à un autre atome pour former une molécule ou s'il se trouve seul à la surface. L'énergie des atomes varie en fonction de ces différentes circonstances.

Une autre façon d'étudier la concentration d'azote à la surface est d'étudier la structure de la surface elle-même, car cette structure est légèrement modifiée lorsque le fer se lie à l'azote. Dans ce cas, Ertl a utilisé une méthode qui consiste à bombarder la surface avec des électrons qui sont diffusés selon un motif spécifique. Ce motif révèle la structure de la surface du fer.

L'intérêt d'utiliser ces différentes méthodes ensemble est que dans ce type de chimie des surfaces, il est très difficile d'être vraiment sûr de ce que l'on voit. Toute impureté minuscule dans le système se fixera immédiatement à la surface. Elle ne sera pas diluée comme dans une solution. En d'autres termes, la surface doit être examinée de diffé-

rentes manières pour s'assurer que l'image n'est pas déformée par la contamination. Le signal de chaque technique expérimentale sera également très faible, car on n'observe qu'une seule couche atomique à la surface. Dans la chimie plus traditionnelle, la réaction a lieu simultanément dans toute la solution, avec plusieurs « couches » d'atomes et de molécules qui produisent des signaux beaucoup plus importants.

La dissociation de l'azote prend le plus de temps

En utilisant différentes méthodes pour déterminer quelles molécules sont présentes à la surface du fer au cours de la réaction, Ertl a également découvert que l'étape qui limite la vitesse de l'ensemble du processus Haber-Bosch est en fait la dissociation de la molécule d'azote en ses atomes constitutifs. Une fois que les atomes d'azote sont libérés les uns des autres, ils rassemblent rapidement suffisamment d'atomes d'hydrogène pour former de l'ammoniac. Si l'on veut améliorer le processus, il faut donc accélérer cette dissociation de l'azote. On savait déjà que l'ajout de potassium au catalyseur permettait d'améliorer le procédé Haber-Bosch. Ertl a pu montrer non seulement que l'ajout de potassium accélérerait effectivement la réaction, mais aussi pourquoi.

Quoi que l'on fasse, la dissociation des molécules d'azote sera toujours beaucoup plus lente que les autres étapes de la réaction. Il est donc difficile de trouver un moyen d'étudier les étapes suivantes. Une fois l'azote dissocié, tout le reste se déroule à une telle vitesse qu'il est impossible de « voir » quoi que ce soit jusqu'à ce que l'ammoniac soit formé et quitte la surface.

Mais Ertl n'a pas abandonné. Il voulait représenter toute la réaction. Une fois de plus, il a fait preuve de créativité et de persévérance pour atteindre son objectif : il s'est rendu compte qu'il pouvait étudier la réaction à l'envers. Le procédé Haber-Bosch est une réaction réversible, ce qui signifie que chaque étape est identique dans les deux sens. Le sens de la réaction dépend uniquement des gaz pompés dans le système, soit de l'ammoniac, soit de l'hydrogène et de l'azote. Ertl a donc commencé à étudier comment l'ammoniac se fixe à la surface du fer et comment il se dissocie ensuite progressivement en ses éléments constitutifs que sont l'azote et l'hydrogène. Il est ainsi parvenu à observer les deux étapes intermédiaires manquantes (5 et 6 dans la fig. 62). En ajoutant de l'hydrogène lourd, qui dans certaines mesures donnera un signal différent de celui de l'hydrogène ordinaire, il a pu mesurer la vitesse à laquelle la molécule d'ammoniac libère un de ses atomes d'hydrogène

ordinaire et recueille ensuite un nouvel hydrogène lourd. Il a ainsi trouvé un moyen d'étudier la vitesse de l'étape finale de la réaction (7).

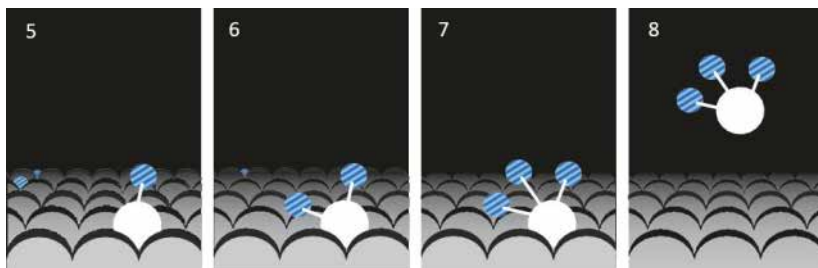


FIG. 62

L'étude d'Ertl sur le processus Haber-Bosch offre une image typique de sa méthodologie expérimentale. À l'aide d'un système modèle bien contrôlé, il parvient à mesurer les vitesses et les énergies d'activation pour chaque étape de la réaction. Ces valeurs peuvent ensuite servir de base pour calculer comment la réaction se déroule dans des applications plus réalistes, avec des pressions beaucoup plus élevées. C'est pourquoi la méthodologie d'Ertl revêt une grande importance non seulement pour la recherche fondamentale, mais aussi pour la modélisation des processus dans l'industrie.

Nettoyage des gaz d'échappement

L'oxydation du monoxyde de carbone sur le platine est une autre réaction de surface qui revêt une grande importance pratique. Un rôle important du catalyseur dans les tuyaux d'échappement des voitures est d'assurer l'efficacité de cette réaction. Le monoxyde de carbone est toxique et doit être transformé en dioxyde de carbone avant de quitter le tuyau d'échappement. Ertl a également étudié cette réaction en détail. Il a montré que les vitesses des différentes étapes de la réaction varient dans le temps. Certaines étapes oscillent entre différentes vitesses et la réaction se déroule différemment en fonction de la surface de platine couverte. Ces variations conduisent parfois à un déroulement chaotique : la réaction n'est donc pas réversible et est beaucoup plus difficile à étudier que le processus Haber-Bosch. Ertl a montré la grande complexité d'une réaction apparemment simple, où le monoxyde de carbone recueille un atome d'oxygène supplémentaire pour devenir

du dioxyde de carbone. Cela montre que sa méthodologie permet également de mettre en lumière des réactions de surface très complexes.

Ertl a récemment de nouveau choisi d'étudier l'hydrogène sur les surfaces métalliques afin d'utiliser les nouvelles techniques expérimentales qui émergent constamment. De cette manière, de nouveaux éléments sont progressivement incorporés dans sa méthodologie expérimentale afin de fournir une image de plus en plus complète des réactions de surface.

Repères biographiques

- Gerhard Ertl, né en 1936 à Bad Cannstadt en Allemagne, docteur en chimie physique en 1965 de l'université technique de Munich, professeur émérite à l'institut Fritz-Haber de la société Max-Planck à Berlin.

La protéine à fluorescence verte

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2008 à

- Osamu Shimomura, du laboratoire de biologie marine de Woods Hole et de l'école de médecine de l'université de Boston,
- Martin Chalfie, de l'université Columbia à New York,
- Roger Y. Tsien, de l'institut médical Howard Hughes de l'université de Californie à San Diego,

« pour la découverte et le développement de la protéine à fluorescence verte ».

Dans les années 1960, lorsque le scientifique japonais Osamu Shimomura a commencé à étudier la méduse bioluminescente *Aequorea victoria*, il ne se doutait pas de la révolution scientifique à laquelle il allait aboutir. Trente ans plus tard, Martin Chalfie a utilisé la protéine à fluorescence verte de la méduse pour étudier le plus petit élément constitutif de la vie, la cellule. Aujourd'hui, les scientifiques sont en mesure d'étudier des processus biologiques auparavant invisibles grâce aux protéines de Roger Y. Tsien, qui brillent de toutes les couleurs de l'arc-en-ciel.

Comment la lumière verte de la méduse a révolutionné les sciences de la vie

Lorsque les scientifiques développent des méthodes qui leur permettent de voir des choses autrefois invisibles, la recherche fait toujours un grand pas en avant. Par exemple, lorsque Antoni Van Leeuwenhoek a inventé le microscope au XVII^e siècle, un nouveau monde s'est ouvert. Les scientifiques ont soudain pu voir des bactéries, des spermatozoïdes et des cellules sanguines, des choses dont ils ignoraient jusqu'à l'existence.

Le prix Nobel de chimie de l'année 2008 récompense un effet similaire sur la science. Au cours de la dernière décennie, la protéine à fluorescence verte a servi d'étoile directrice pour les biochimistes, les biologistes, les médecins et d'autres chercheurs. La couleur verte intense de cette protéine apparaît sous la lumière bleue et ultraviolette. Elle peut par exemple éclairer des tumeurs cancéreuses en croissance, mon-

trer le développement de la maladie d'Alzheimer dans le cerveau ou la croissance de bactéries pathogènes.

Une utilisation encore plus intéressante de la protéine à fluorescence verte permet aux chercheurs de suivre des processus à l'intérieur de cellules individuelles. L'organisme est constitué de milliards de cellules, depuis les cellules du muscle cardiaque qui pompent et les cellules bêta productrices d'insuline jusqu'aux macrophages qui détruisent les bactéries indésirables. Plus les chercheurs en savent sur un type de cellules — comment elles se développent et fonctionnent — plus ils ont de chances de mettre au point des médicaments efficaces avec un minimum d'effets secondaires.

L'étude de la machinerie de ces cellules de 0,02 millimètre n'est pas facile. L'observation des éléments constitutifs d'une cellule (protéines, acides gras, glucides et autres molécules) dépasse la puissance d'un microscope ordinaire. Il est encore plus difficile de suivre les processus chimiques à l'intérieur d'une cellule, mais c'est à ce niveau de détail que les scientifiques doivent travailler. Lorsque les chercheurs comprendront par exemple comment les cellules commencent à construire de nouveaux vaisseaux sanguins, ils pourront peut-être empêcher les tumeurs cancéreuses de se doter d'un système de vaisseaux nourriciers et oxygénateurs. Cela empêchera leur croissance.

Les processus chimiques des cellules sont généralement régulés par des protéines. Il existe des dizaines de milliers de protéines différentes, chacune ayant des fonctions différentes. En associant la protéine à fluorescence verte à l'une de ces protéines, les chercheurs peuvent obtenir des informations vitales. Ils peuvent voir quelles cellules une protéine particulière occupe, ils peuvent suivre ses mouvements et observer ses interactions avec d'autres protéines. Grâce à la lumière verte de la protéine à fluorescence verte, les scientifiques peuvent désormais suivre une seule protéine au microscope.

Shimomura à la pêche aux matériaux luminescents

Aujourd'hui, la protéine à fluorescence verte est un outil standard pour des milliers de chercheurs dans le monde entier. L'histoire de sa découverte commence au Japon dans les années qui ont suivi la seconde guerre mondiale. Les études d'Osamu Shimomura ont été perturbées par la guerre et la dévastation causée par la bombe atomique. Malgré cela, il est engagé en 1955 comme assistant par le professeur Yashimasa Hirata à l'université de Nagoya. Le professeur Hirata lui confie un projet

apparemment impossible : découvrir ce qui fait briller les restes d'un mollusque écrasé, *Cypridina*, lorsqu'ils sont humidifiés avec de l'eau.

Il peut sembler étrange que Hirata ait confié une tâche aussi difficile à un assistant aussi inexpérimenté. Un groupe de recherche américain de premier plan avait essayé pendant longtemps d'isoler ce matériau. Hirata a donc décidé qu'il ne voulait pas confier ce travail à un étudiant qui devait réussir pour obtenir son doctorat.

En 1956, contre toute attente, Shimomura tenait le matériau dans sa main. Il s'agissait d'une protéine qui brille 37 000 fois plus que le mollusque écrasé. Après avoir publié ses résultats, Shimomura a été recruté par Frank Johnson à l'université de Princeton aux États-Unis. En guise de cadeau d'adieu, le professeur Hirata a veillé à ce que Shimomura reçoive un doctorat de l'université de Nagoya, un acte inhabituel puisqu'il n'était pas inscrit en tant que doctorant.

Après un long voyage à travers l'océan Pacifique et le continent américain, Shimomura a entrepris d'étudier un autre matériau naturellement luminescent. Il s'agissait cette fois de la méduse *Aequorea victoria*, dont le bord extérieur s'illumine en vert lorsqu'on agite la méduse.

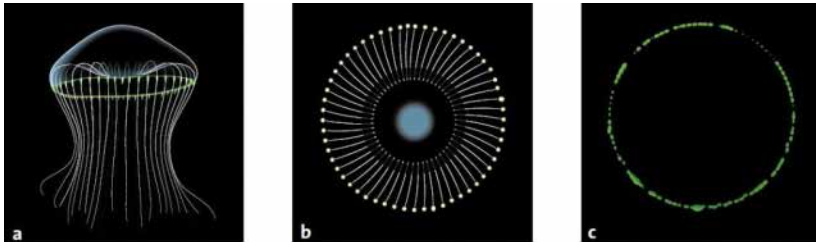


FIG. 63 – La méduse *Aequorea victoria* vit dans la mer au large de la côte ouest de l'Amérique du Nord (a). L'organe bioluminescent de la méduse est situé le long du bord de « l'ombrelle » (b et c).

Pendant tout l'été 1961, Shimomura et Johnson ont ramassé des méduses à Friday Harbor, sur la côte ouest de l'Amérique du Nord. Ils ont coupé les bords des méduses et les ont pressé à travers un filtre pour obtenir ce qu'ils appelaient un « broyat ». Un jour, lorsque Shimomura versa un peu de ce broyat dans l'évier, celui-ci se mit à briller. Shimomura se rendit compte qu'il y avait de l'eau de mer dans l'évier et que c'étaient les ions calcium de l'eau de mer qui avaient provoqué la réaction chimique. Curieusement, l'éclair de lumière n'était pas vert

comme les bords de la méduse. Il était bleu.

Johnson et Shimomura ont rassemblé de la matière première tout au long de l'été et ont ramené à Princeton le broyat d'environ dix mille méduses. Il leur a fallu quelques mois pour purifier quelques milligrammes seulement de la matière lumineuse bleue du liquide. Cette protéine a été baptisée « équorine ».

Elle fluoresce en vert à la lumière ultraviolette

Dans la publication scientifique de 1962, dans laquelle Shimomura et Johnson décrivaient le processus d'obtention de l'équorine, ils mentionnaient également qu'ils avaient isolé une protéine légèrement verdâtre à la lumière du soleil, jaunâtre à la lumière d'une ampoule et vert fluorescent à la lumière ultraviolette. C'était la première fois que l'on décrivait la protéine à fluorescence verte. Shimomura et Johnson l'ont d'abord appelée la protéine verte, mais elle a été renommée plus tard « protéine à fluorescence verte ».

Dans les années 1970, Shimomura a examiné de plus près la fluorescence de la protéine à fluorescence verte. Il a montré que la protéine à fluorescence verte contient un chromophore spécial, un groupe chimique qui absorbe et émet de la lumière. Lorsque la lumière ultraviolette ou la lumière bleue frappe le chromophore de la protéine à fluorescence verte, celui-ci absorbe l'énergie de la lumière, il est excité. Dans la phase suivante, le chromophore se débarrasse de l'énergie. Il émet de la lumière, qui est alors dans la longueur d'onde verte.

Fig. 64 – *La protéine à fluorescence verte est constituée de 238 acides aminés, liés pour former une longue chaîne. Cette chaîne se replie pour prendre la forme d'une canette de bière. À l'intérieur de la structure de la canette de bière, les acides aminés 65, 66 et 67 forment le groupe chimique qui absorbe les ultraviolets et la lumière bleue et qui fluoresce en vert.*



Chez la méduse, le chromophore de la protéine à fluorescence verte transforme simplement la lumière bleue de l'équorine en lumière verte. C'est pourquoi la méduse et l'équorine brillent de couleurs différentes.

Ce qui est révolutionnaire avec la protéine à fluorescence verte, c'est qu'elle n'a besoin d'aucun additif pour briller, contrairement à l'équorine et à d'autres protéines bioluminescentes, qui nécessitent un apport continu de molécules riches en énergie. Il suffit d'éclairer la protéine à fluorescence verte avec de la lumière ultraviolette ou de la lumière bleue. La lumière pénètre dans les cellules et rencontre la protéine à fluorescence verte, qui s'illumine en vert. Si les chercheurs avaient dû ajouter un produit chimique, ils auraient dû l'injecter dans la cellule, un processus qui peut perturber la cellule et qui est difficile à réaliser à des échelles aussi microscopiques.

Chalfie a une idée lumineuse

Le deuxième lauréat du prix Nobel de chimie de l'année 2008, Martin Chalfie, a entendu parler de la protéine à fluorescence verte pour la première fois en 1988, lors d'un séminaire consacré aux organismes bioluminescents à l'université Columbia de New York. Lorsque Chalfie a appris qu'il existait une protéine fluorescente, il a été ravi.

Dans son travail quotidien, Chalfie s'occupait du ver rond *Caenorhabditis elegans*, qui mesure un millimètre de long et qui est l'un des organismes les plus étudiés au monde. Bien qu'il ne soit constitué que de 959 cellules, il possède un cerveau, vieillit et s'accouple. En outre, un tiers des gènes de ce ver rond sont apparentés à des gènes humains. Enfin, *C. elegans* est transparent, ce qui permet aux chercheurs d'étudier facilement ses organes à l'aide d'un microscope ordinaire.

Au cours du séminaire de 1988, Chalfie a réalisé que la protéine à fluorescence verte serait un outil fantastique pour étudier ce ver rond. Elle agirait comme un signal vert lumineux pour diverses activités dans les cellules du ver.

Pour apprécier pleinement l'idée de Chalfie, nous devons connaître quelques éléments de base de la biologie cellulaire. Comme nous l'avons déjà mentionné, diverses protéines effectuent presque tout le travail dans une cellule et il y a des dizaines de milliers de protéines dans notre corps. Bien qu'elles remplissent des fonctions très différentes, toutes les protéines sont construites de la même manière. Elles sont constituées de vingt types d'acides aminés différents qui sont reliés entre eux en de longues chaînes. Ce qui distingue une protéine d'une autre, c'est la

longueur de la chaîne, la séquence des acides aminés et la façon dont la chaîne se plie.

En général, chaque gène décrit une protéine. Lorsqu'une protéine est nécessaire à une cellule, le gène est activé, ce qui permet à la cellule de produire la protéine requise.

Par exemple, lorsque vous avez mangé un gros paquet de sucreries et que votre taux de sucre dans le sang est trop élevé, le gène de l'insuline dans les cellules bêta du pancréas est activé. Toutes les cellules de l'organisme possèdent le gène de l'insuline en toute sécurité dans le noyau cellulaire, mais seules les cellules bêta réagissent au taux de sucre dans le sang et commencent à produire de l'insuline. L'interrupteur du gène, le promoteur, qui se trouve à proximité du gène dans l'ADN, est activé. Lorsque le promoteur est actif, le gène de l'insuline commence à être copié. C'est comme la copie d'un vieux livre de valeur conservé dans une réserve à l'épreuve du feu. Cette copie est nécessaire pour que la cellule puisse accéder au programme génétique et le lire.

La copie du gène de l'insuline est transférée du noyau de la cellule à l'atelier de la cellule, le cytoplasme. La copie du gène est ensuite utilisée comme modèle pour assembler les acides aminés et former ainsi l'insuline. L'insuline est libérée dans la circulation sanguine, où elle se fixe sur les cellules musculaires et adipeuses, qui absorbent et stockent le sucre du sang.

L'idée de Chalfie était qu'en associant le gène de la fluorescence verte à divers commutateurs de gènes ou à des gènes d'autres protéines, il pourrait observer l'activation des commutateurs de gènes des cellules et voir où les différentes protéines étaient produites. La lumière verte servirait de balise pour différents événements.

Une découverte inattendue

Pour tester ses idées, Chalfie devait localiser le gène de la protéine à fluorescence verte dans le génome d'*Aequorea victoria*. Après quelques recherches, Chalfie a découvert qu'un chercheur du nom de Douglas Prasher, à l'institut océanographique de Woods Hole dans le Massachusetts, avait déjà commencé à chercher le gène de la fluorescence verte. Chalfie a contacté Prasher et lui a demandé de le prévenir s'il parvenait à isoler le bon gène. Dans le langage de la recherche, cela s'appelle le clonage d'un gène. Le chercheur isole le gène du génome d'un organisme et, à l'aide du génie génétique, le place dans un organisme unicellulaire, plus facile à gérer. Les chercheurs utilisent généralement une bactérie

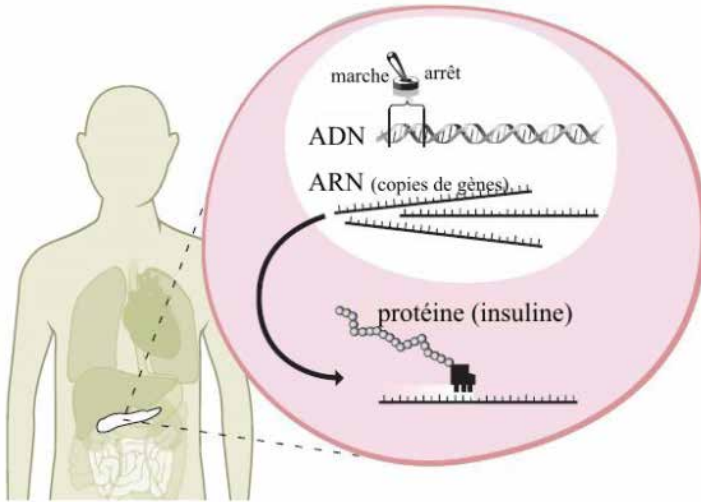


FIG. 65 – Le génome, l'ensemble de notre ADN, est bien protégé à l'intérieur du noyau de la cellule. Lorsqu'un gène est activé, son information est copiée. Cette copie est formée par une molécule appelée ARN. La copie du gène est transportée dans le cytoplasme, l'atelier de la cellule, où une machinerie complexe, le ribosome, lit l'information étape par étape. Sur la base de ce que le ribosome « lit », il relie les acides aminés pour former une protéine.

intestinale ordinaire, *Escherichia coli*. Ils peuvent ensuite transformer la bactérie en une usine à protéines en activant le gène étranger.

Quelques années plus tard, Prasher a envoyé le gène de la protéine à fluorescence verte à Chalfie. Ce dernier a alors montré à une étudiante de troisième cycle, Ghia Euskirchen, comment tenter de faire produire la protéine à fluorescence verte par *E. coli*.

Environ un mois plus tard, Euskirchen a appelé Chalfie. Elle avait réussi ! Ils ont pu voir au microscope que les bactéries brillaient en vert lorsqu'elles étaient éclairées par une lumière ultraviolette. Cette découverte est à la base de l'utilisation révolutionnaire de la protéine à fluorescence verte. Mais la découverte elle-même était tout à fait inattendue.

Au début des années 1990, les scientifiques supposaient généralement que les molécules et les pigments naturellement fluorescents (qui

donnent leur couleur aux fleurs, aux poissons et à d'autres organismes) étaient produits en plusieurs étapes dans les cellules. Chacune de ces étapes nécessite une protéine pour contrôler la production chimique. De nombreux experts pensaient qu'il fallait plusieurs protéines différentes pour produire le chromophore de la fluorescence verte, mais l'expérience de Chalfie et Euskirchen a montré que cette hypothèse était erronée. Aucune autre protéine que la fluorescence verte n'était nécessaire.

Dans l'étape suivante, Chalfie a placé le gène derrière un promoteur actif dans six neurones récepteurs du toucher chez *C. elegans*. Les résultats ont été publiés par Chalfie et ses collègues dans la revue *Science* en février 1994. Sur la couverture, les lecteurs pouvaient voir une image de *C. elegans* dans laquelle les neurones récepteurs du toucher brillaient d'un vert éclatant.

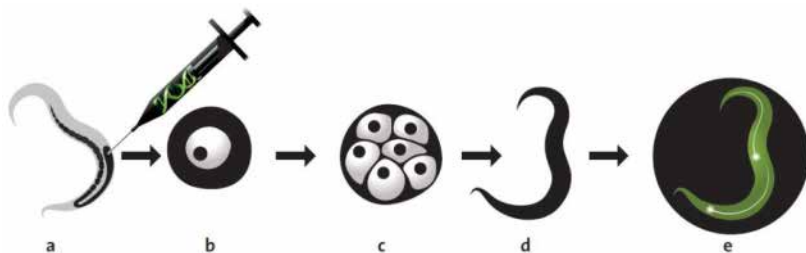


FIG. 66 – Grâce au génie génétique, Chalfie a placé le gène de la fluorescence verte derrière un commutateur de gènes actif dans les six neurones récepteurs du toucher de *C. elegans*. Il a ensuite injecté la structure d'ADN dans les gonades d'un ver mature (a). Le ver est hermaphrodite et peut se féconder lui-même. Le gène de la protéine à fluorescence verte était présent dans de nombreux œufs que le ver a pondus ensuite (b). Les œufs se sont divisés, formant de nouveaux individus dont les neurones récepteurs du toucher brillent en vert à la lumière ultraviolette (c et d). L'illustration montre deux de ces neurones (e).

Tsien crée une palette de toutes les couleurs de l'arc-en-ciel

C'est ici que Roger Tsien, troisième lauréat du prix Nobel, fait son entrée. Sa plus grande contribution à la révolution de la protéine à fluorescence verte a été d'élargir la palette des chercheurs avec de nombreuses nouvelles couleurs qui brillent plus longtemps et avec plus d'in-

tensité.

Pour commencer, Tsien a étudié la formation chimique du chromophore de la protéine à fluorescence verte, d'une longueur de 238 acides aminés. Les chercheurs avaient précédemment montré que trois acides aminés en position 65-67 réagissaient chimiquement entre eux pour former le chromophore. Tsien a montré que cette réaction chimique nécessite de l'oxygène et a expliqué comment elle peut se produire sans l'aide d'autres protéines.

À l'aide du génie génétique, Tsien est passé à l'étape suivante et a échangé divers acides aminés dans différentes parties de la protéine à fluorescence verte. Cela a permis à la protéine d'absorber et d'émettre de la lumière dans d'autres parties du spectre. En expérimentant la composition des acides aminés, Tsien a pu développer de nouvelles variantes de la protéine à fluorescence verte qui brillent plus fortement et dans des couleurs très différentes telles que le cyan, le bleu et le jaune. C'est ainsi que les chercheurs peuvent aujourd'hui marquer différentes protéines de différentes couleurs pour voir leurs interactions.

Il y a cependant une couleur que Tsien n'a pas pu produire avec la protéine à fluorescence verte : le rouge. La lumière rouge pénètre plus facilement les tissus biologiques et est donc particulièrement utile pour les chercheurs qui souhaitent étudier les cellules et les organes à l'intérieur du corps.

C'est alors que Mikhaïl Matz et Sergei Lukyanov, deux chercheurs russes, ont participé à la révolution de la protéine à fluorescence verte. Ils ont cherché des protéines à fluorescence verte dans les coraux fluorescents et ont trouvé six autres protéines, une rouge, une bleue et les autres vertes.

La protéine rouge souhaitée, DsRED, était malheureusement plus grande et plus lourde que la protéine à fluorescence verte. La protéine DsRED était constituée de quatre chaînes d'acides aminés au lieu d'une. Elle était moins utile en tant que marqueur fluorescent dans les processus biologiques. Le groupe de recherche de Tsien a résolu ce problème en modifiant la conception de la protéine DsRED de manière à ce qu'elle soit désormais stable et fluorescente sous la forme d'une seule chaîne d'acides aminés, qui peut facilement être reliée à d'autres protéines.

À partir de cette petite protéine, le groupe de recherche de Tsien a également mis au point des protéines portant des noms alléchants tels que mPrune, mCerise, mFraise, mOrange et mCitrine, selon la couleur à laquelle elles brillent. Plusieurs autres chercheurs et entreprises ont également apporté de nouvelles couleurs à cette palette croissante.

Ainsi, 46 ans après les premiers écrits de Shimomura sur la protéine à fluorescence verte, il existe un kaléidoscope de protéines à fluorescence qui brillent de toutes les couleurs de l'arc-en-ciel.

Un arc-en-ciel dans le cerveau

Trois de ces protéines ont été utilisées par des chercheurs dans le cadre d'une expérience spectaculaire. Des souris ont été génétiquement modifiées pour produire des quantités variables de couleurs jaune, cyan et rouge dans les cellules nerveuses de leur cerveau. Cette combinaison de couleurs est similaire à celle utilisée par les imprimantes d'ordinateur. Le résultat a été un cerveau de souris qui brillait des couleurs de l'arc-en-ciel. Les chercheurs ont pu suivre les fibres nerveuses des cellules individuelles dans le réseau dense du cerveau.

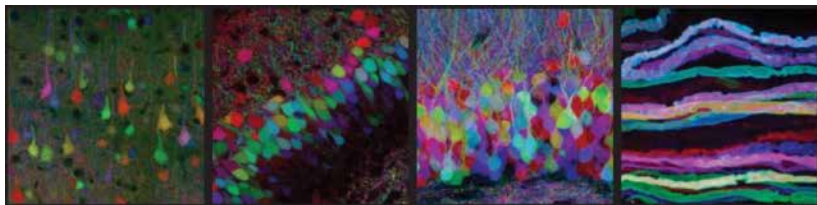


FIG. 67 – Des chercheurs de l'université Harvard ont coloré les cellules nerveuses du cerveau d'une souris de manière à ce qu'elles fluorescent dans toutes les couleurs de l'arc-en-ciel. Les cellules nerveuses produisent différentes quantités de trois protéines à fluorescence verte qui se colorent en jaune, cyan et rouge, imitant ainsi les couleurs utilisées dans une imprimante. Cela permet aux chercheurs de voir comment les cellules nerveuses individuelles du cerveau sont tissées en réseau. Photo : Livet et coll. (2007) *Nature* 450, p. 56-63.

Capteurs de protéines à fluorescence verte pour l'arsenic et les métaux lourds

La protéine à fluorescence verte peut également être utilisée pour des applications biotechnologiques, notamment pour la détection de l'arsenic dans les puits d'eau. Il s'agit d'un énorme problème dans certaines parties de l'Asie du Sud-Est, où l'arsenic naturel empoisonne des milliers de personnes. Les chercheurs ont modifié génétiquement

des bactéries résistantes à l'arsenic qui deviennent vertes en présence d'arsenic. Les scientifiques ont également modifié d'autres organismes pour qu'ils deviennent verts en présence de trinitrotoluène (TNT), un explosif, ou de métaux lourds tels que le cadmium ou le zinc. Aujourd'hui, on trouve même de la protéine à fluorescence verte dans des jouets qui brillent dans le noir.

Il reste un mystère à élucider

Lorsque Osamu Shimomura a commencé à étudier les organismes biofluorescents dans la mer, il a voulu comprendre ce qui les faisait briller. C'est un exemple typique de la façon dont la recherche fondamentale peut conduire à une révolution scientifique inattendue.

Cependant, un mystère reste à résoudre. Pourquoi la méduse *Aequorea victoria* brille-t-elle ? De nombreux organismes vivant dans la mer utilisent la lumière des protéines biofluorescentes pour confondre leurs ennemis, attirer la nourriture ou séduire un partenaire. Mais personne ne sait ce qui a poussé *Aequorea victoria* à évoluer jusqu'à former l'équorine et la protéine à fluorescence verte.

Repères biographiques

- Osamu Shimomura, né en 1928 à Kyoto au Japon, docteur en chimie organique en 1960 de l'université de Nagoya, professeur émérite au laboratoire de biologie marine de Woods Hole et à l'école de médecine de l'université de Boston ;
- Martin Chalfie, né en 1947 à Chicago, docteur en physiologie de l'université Harvard en 1977, professeur de biologie à l'université Columbia à New York depuis 1982 ;
- Roger Y. Tsien, né en 1952 à New York, docteur en physiologie en 1977 de l'université de Cambridge au Royaume-Uni, professeur et chercheur à l'institut médical Howard Hughes de l'université de Californie à San Diego depuis 1989.

Les ribosomes

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2009 à

— Venkatraman Ramakrishnan, du laboratoire de biologie moléculaire du Centre de recherche médicale à Cambridge au Royaume-Uni,

— Thomas A. Steitz, de l'Université Yale aux États-Unis,

— Ada E. Yonath, de l'institut Weizmann des sciences en Israël,
« pour l'étude de la structure et de la fonction du ribosome ».

Au début du xx^e siècle, les fondements chimiques de la vie étaient un mystère. Aujourd'hui, nous savons comment fonctionnent la plupart des processus les plus importants jusqu'au niveau atomique. Le prix Nobel de chimie 2009 récompense l'étude détaillée du ribosome, l'usine à protéines de la cellule. Le ribosome traduit les informations passives de l'ADN en forme et en fonction.

La clé de la vie au niveau atomique

La théorie générale de l'évolution, publiée par Charles Darwin en 1859, repose sur l'hypothèse que les propriétés d'un organisme sont héréditaires et que, de temps à autre, des changements aléatoires se produisent. Les changements réussis, qui augmentent les chances de survie de l'organisme en question, sont ainsi transmis aux générations futures.

Lorsque la communauté scientifique a digéré les réflexions de Darwin, de nouvelles questions se sont posées. Qu'est-ce qui se transmet exactement au fil des générations ? Où se produisent les changements aléatoires et comment peuvent-ils se manifester dans un organisme vivant ?

Le prix Nobel de chimie 2009 est le troisième d'une série de prix qui montrent comment les théories de Darwin fonctionnent réellement au niveau atomique. Les images produites à l'aide de différentes techniques de rayons X montrent comment le simple code de l'ADN peut se manifester non seulement sous forme d'audition, de sensation et de goût, ou de muscles, d'os et de peau, mais aussi sous forme de pensée et de parole.

La trilogie de prix a commencé par l'un des prix Nobel les plus célèbres, celui de 1962, lorsque James Watson, Francis Crick et Maurice Wilkins ont été récompensés pour leur élaboration d'un modèle atomique en double hélice de la molécule d'ADN. Le deuxième prix de la trilogie a été décerné en 2006 à Roger D. Kornberg pour des structures aux rayons X qui expliquent comment l'information est copiée dans la molécule d'ARN messenger.

Le ribosome traduit l'information génétique en action

Les trois lauréats du prix Nobel de chimie 2009, Ada E. Yonath, Thomas A. Steitz et Venkatraman Ramakrishnan, sont récompensés pour avoir étudié au niveau atomique le ribosome, l'une des machines les plus complexes de la cellule. Le ribosome lit les informations contenues dans l'ARN messenger. Sur la base de ces informations, il produit des protéines. C'est ce que les scientifiques appellent la traduction. C'est au cours de ce processus, lorsque le langage de l'ADN/ARN devient le langage des protéines, que la vie atteint sa pleine complexité.

Le corps contient des dizaines de milliers de protéines différentes qui contrôlent ce qui se passe dans le corps avec une précision étonnante. Voici quelques exemples de ces protéines : l'hémoglobine, qui transporte l'oxygène des poumons vers le reste du corps ; l'insuline, qui contrôle le taux de sucre dans le sang ; les anticorps, qui capturent les virus invasifs ; la kératine, qui fabrique les cheveux et les ongles.

Les ribosomes existent dans toutes les cellules de tous les organismes vivants, des bactéries aux êtres humains. Comme aucune créature vivante ne peut survivre sans ribosomes, ceux-ci constituent des cibles parfaites pour les médicaments. De nombreux antibiotiques actuels s'attaquent aux ribosomes des bactéries, mais ne touchent pas à ceux des humains. Les connaissances que les lauréats du prix Nobel 2009 nous apportent peuvent donc être d'une grande utilité pour le développement de nouveaux antibiotiques. Mais nous y reviendrons plus tard. Commençons par le mystère qui a fasciné chimistes et biologistes au milieu du XX^e siècle. Comment fonctionne la vie d'un point de vue chimique ?

Les protéines, « un chapelet de perles d'acides aminés »

Au début des années 1940, l'étude de la cellule avait tellement progressé que les scientifiques savaient que les caractères héréditaires

étaient portés par les chromosomes. Les chromosomes sont constitués d'acides nucléiques (ADN) et de protéines (fig. 68). La majorité de la communauté scientifique pensait que les protéines étaient les porteurs des caractères héréditaires, car elles sont plus complexes que l'ADN.

La communauté scientifique était fascinée par les protéines. On savait que certaines protéines servaient d'éléments de construction. D'autres, comme les enzymes, déclenchent et contrôlent des réactions chimiques. Cependant, même si elles remplissent des rôles si différents dans la cellule, toutes les protéines sont constituées des mêmes éléments de base, à savoir vingt types différents d'acides aminés. Comme des perles sur un fil, ils sont reliés entre eux en de longues chaînes. Les liaisons entre eux, appelées liaisons peptidiques, sont très stables. Une chaîne protéique peut comprendre de dix à plusieurs dizaines de milliers d'acides aminés. L'insuline par exemple est beaucoup plus courte que l'hémoglobine des cellules sanguines.

L'ADN, un support trop simple pour les caractères héréditaires

La molécule d'ADN ne présentait toutefois que peu d'intérêt pour les scientifiques des années 1940. En 1871, elle avait été isolée du noyau cellulaire par le scientifique suisse Friedrich Miescher. Il a baptisé la molécule nouvellement découverte « nucléine » (du latin *nucleus*).

Tout comme les protéines, l'ADN est constitué d'un chapelet de perles de molécules plus petites. L'ADN n'est toutefois constitué que de quatre perles différentes, les nucléotides (fig. 68). Ceux-ci sont porteurs de quatre groupes chimiques : l'adénine (A), la cytosine (C), la guanine (G) et la thymine (T).

Quatre éléments constitutifs semblaient toutefois trop peu pour accomplir la moindre tâche importante dans la cellule. On pensait donc que l'ADN servait principalement de squelette aux protéines du chromosome.

L'année 1944 a cependant vu le retour en force de la molécule d'ADN. Dans l'expérience d'Avery, MacLeod et McCarty, de l'ADN de bactéries mortes a été inséré dans des bactéries vivantes, ce qui a eu pour effet de transformer ces dernières. De non-virulentes, elles sont devenues virulentes (déclencheuses de maladies).

Bien que l'expérience elle-même ait été critiquée, l'ADN est devenu un nouveau centre d'intérêt pour la communauté scientifique. La compréhension de la manière dont l'ADN pouvait transmettre des carac-

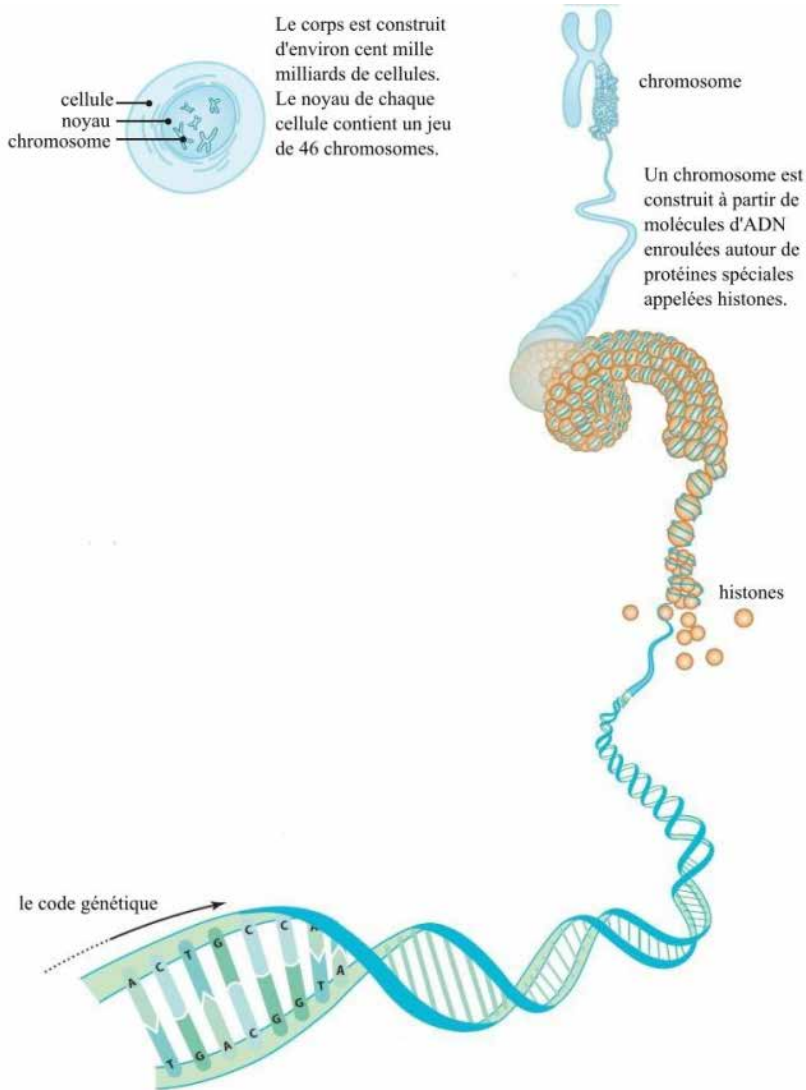


FIG. 68 – L'ADN est constitué de deux brins de nucléotides qui portent quatre groupes chimiques : l'adénine (A), la cytosine (C), la guanine (G) et la thymine (T). A est toujours relié à T et C à G. Le code génétique est contenu dans les séquences de nucléotides de chacun des brins. ACTGCCAT représente quelque chose de complètement différent de GCGTATAG.

tères héréditaires a été obtenue pour la première fois avec l'arrivée d'un modèle atomique de sa structure en double hélice.

L'élégante double hélice

Le 28 février 1953, au laboratoire Cavendish de l'université de Cambridge, James Watson et Francis Crick assemblèrent les pièces du puzzle de l'ADN. Pendant plusieurs années, ils avaient essayé de comprendre comment les quatre nucléotides de la molécule d'ADN pouvaient être assemblés en une structure tridimensionnelle.

Une image claire et nette obtenue par diffraction des rayons X par Rosalind Franklin au *King's College* de Londres avait montré notamment que l'ADN forme une spirale, une hélice, composée de deux chaînes. Les analyses du biochimiste Erwin Chargaff avaient montré que l'ADN, quels que soit la bactérie, l'insecte ou l'animal dont il provenait, contenait toujours la même quantité de A et T et la même quantité de C et G.

Watson et Crick avaient cependant travaillé avec les mauvaises formules chimiques des nucléotides. Une correction apportée par un collègue leur a permis de comprendre que A se connecte à T et G à C. Les paires de nucléotides, ou les paires de bases comme on les appelle plus communément, ont la même taille et s'emboîtent parfaitement en une double hélice.

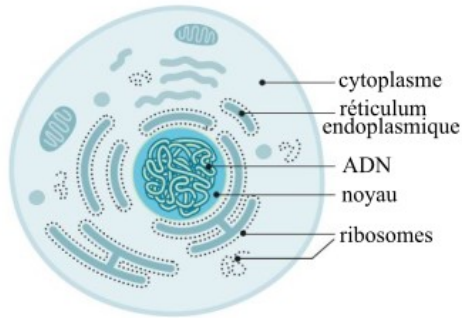
La communauté scientifique a alors réalisé que le code génétique est contenu dans les séquences de nucléotides sur chacun des brins. ATTGCCAT représente quelque chose de complètement différent de GCGTATAG. Les scientifiques ont compris que la séquence des nucléotides contrôle la séquence des acides aminés dans les protéines. Mais une question restait entière : comment ?

L'ARN, un cousin de l'ADN

Au moment où Watson et Crick faisaient leur grande découverte, la communauté scientifique s'intéressait de plus en plus à un autre acide nucléique, qui se trouve principalement dans le cytoplasme, la partie de la cellule située à l'extérieur du noyau. On savait depuis longtemps que l'ADN avait un parent, l'ARN, qui se compose également de quatre nucléotides différents. Cependant, au lieu de la thymine qui existe dans l'ADN, l'ARN contient de l'uracile (U).

Au début des années 1950, les scientifiques ont réalisé que la majeure partie de l'ARN se trouvait dans de petites particules dans le cytoplasme (fig. 69).

Fig. 69 – *Coupe transversale d'une cellule. Un ribosome a une taille d'environ 25 nanomètres (un millionième de millimètre). Certains ribosomes sont attachés au réseau du réticulum endoplasmique. Une cellule contient des dizaines de milliers de ribosomes.*



En outre, ils ont découvert que c'est également à cet endroit que les protéines sont produites. En 1958, ils ont baptisé la particule productrice de protéines « ribosome ». Le ribosome se compose de protéines et de molécules d'ARN (ARN ribosomal ou ARNr).

Le code génétique a été déchiffré dans les années 1960

Ainsi, cent ans après l'élaboration par Darwin de sa théorie de l'évolution, les scientifiques avaient identifié l'ADN comme étant la molécule porteuse des caractères héréditaires. La séquence des nucléotides contrôle la séquence des acides aminés dans les protéines, qui sont produites par les ribosomes dans le cytoplasme. Mais quel était le lien entre l'ADN et les ribosomes ? Ils sont situés de part et d'autre de l'enveloppe nucléaire et n'ont aucun contact entre eux.

La réponse a été apportée au début des années 1960. Les scientifiques ont réalisé que le message génétique était copié sur une molécule d'ARN (fig. 70), qu'ils ont appelée ARN messager (ARNm). L'ARNm se déplace hors du noyau et est capturé par le ribosome, qui utilise l'ARNm comme plan pour produire des protéines.

Lorsque ces faits ont été connus, les scientifiques ont rapidement déchiffré le code génétique à l'aide d'ARNm artificiels et de ribosomes dans des expériences en éprouvette. Le ribosome lit les nucléotides de l'ARNm en triplets, ou codons. Le premier codon connu des scientifiques fut UUU, que le ribosome traduit par l'acide aminé phénylalanine.

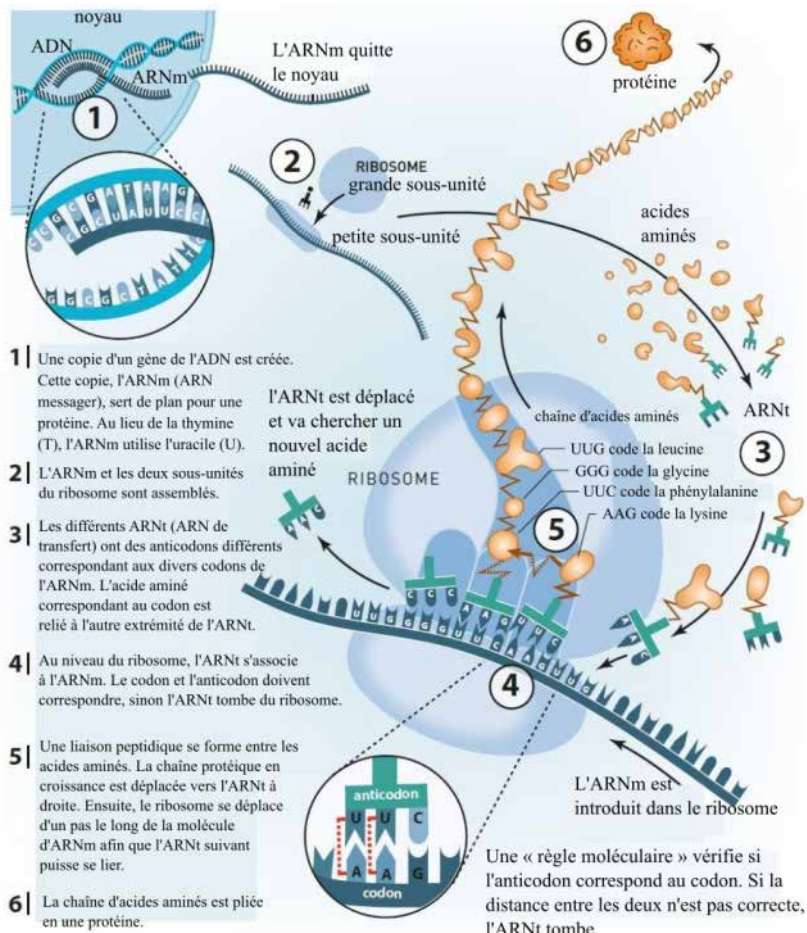


FIG. 70 – De l'ADN aux protéines, l'un des processus fondamentaux de la vie.

Il existe 64 codons différents et 20 acides aminés différents, de sorte que certains acides aminés sont codés par plus d'un codon.

La lecture elle-même est réalisée par une autre molécule d'ARN, l'ARN de transfert (ARNt). À l'une des extrémités de l'ARNt se trouve un anticodon qui est apparié à un codon correspondant sur la molécule d'ARNm dans le ribosome (fig. 70). À l'autre extrémité se trouve l'acide aminé spécifique qui correspond au codon.

C'est ainsi qu'est apparue une image du processus le plus fondamental de la vie : la manière dont l'information passe de l'ADN à l'ARN pour devenir des enzymes et d'autres protéines. Cette image restait cependant assez schématique. Comme l'a dit James Watson dans une revue en 1964 : « Malheureusement, nous ne pouvons pas décrire avec précision au niveau chimique le fonctionnement d'une molécule si nous ne connaissons pas d'abord sa structure. » Il a fallu attendre l'an 2000 pour que quelqu'un produise une structure montrant comment les atomes sont disposés dans le ribosome.

Ada Yonath, la pionnière au caractère bien trempé

Une découverte révolutionnaire est souvent le fait d'un pionnier qui explore des territoires inexplorés. Dans le cas présent, cette pionnière était Ada Yonath. À la fin des années 1970, elle a décidé d'essayer de produire des images cristallographiques aux rayons X du ribosome. À l'époque, la plupart des gens considéraient que c'était impossible.

En cristallographie aux rayons X, les scientifiques dirigent des rayons X vers un cristal, par exemple une protéine (fig. 71). Lorsque les rayons atteignent les atomes du cristal, ils sont diffusés. De l'autre côté du cristal, les scientifiques enregistrent la façon dont les rayons se sont diffusés. Auparavant, cette opération était réalisée à l'aide d'une pellicule photographique, qui était noircie par les rayons. Aujourd'hui, on utilise des capteurs DCC, que l'on trouve dans les appareils photo numériques (et qui ont été récompensés par le prix Nobel de physique 2009). En analysant le motif des points, les scientifiques peuvent déterminer exactement comment les atomes sont positionnés dans une protéine.

Pour que cela fonctionne, le cristal doit être presque parfait. Les molécules doivent former un motif précis, qui se répète à l'infini. Avec un peu de chance, lorsque l'on laisse l'eau salée s'évaporer lentement, de magnifiques cristaux de sel se forment. En revanche, si l'on laisse une casserole remplie d'eau salée bouillir à sec, le sel ne forme qu'une couche

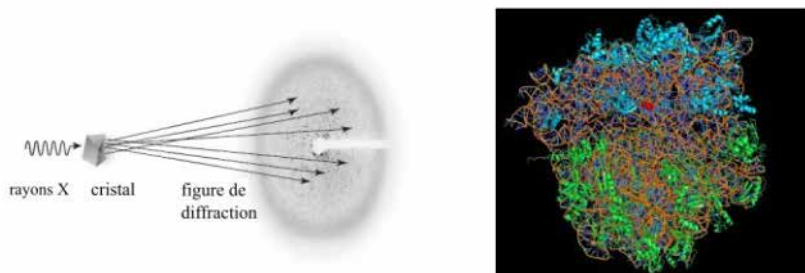


FIG. 71 – Cristallographie aux rayons X. *Les chercheurs créent des rayons X à l'aide de synchrotrons, des tunnels circulaires où les électrons sont accélérés à une vitesse proche de celle de la lumière. Lorsque les rayons atteignent le cristal du ribosome, ils diffusent des millions de points sur un capteur DCC. En analysant ce motif, les chercheurs peuvent déterminer la position de chaque atome dans le ribosome. Un logiciel spécial est utilisé pour visualiser le ribosome (image de droite).*

terne au fond de la casserole. Des conditions différentes permettent donc d'obtenir des cristaux plus ou moins utiles.

Dans une large mesure, cela s'applique également aux cristaux destinés à la cristallographie aux rayons X. Obtenir des cristaux de haute qualité à partir d'une protéine peut être une tâche très difficile. Plus le complexe protéique est grand, plus la tâche est ardue.

C'est pourquoi de nombreuses personnes étaient sceptiques quant à la vision d'Ada Yonath. Le ribosome est l'un des complexes protéine/ARN les plus compliqués. Il est divisé en deux parties, la « petite sous-unité » et la « grande sous-unité ». La petite sous-unité d'un ribosome humain se compose d'une grande molécule d'ARN et d'environ 32 protéines. La grande sous-unité se compose de trois molécules d'ARN et d'environ 46 protéines. Chacune des sous-unités est donc constituée de milliers de nucléotides et de milliers d'acides aminés, eux-mêmes constitués de centaines de milliers d'atomes. Ada Yonath a voulu déterminer l'emplacement exact de chacun de ces atomes dans le ribosome.

Sources chaudes et mer Morte : plus les conditions sont difficiles, plus le cristal est parfait

Lorsque Ada Yonath a décidé de cristalliser le ribosome, elle a choisi de travailler avec des bactéries vivant dans des conditions difficiles. *Geobacillus stearothermophilus* peut vivre dans des sources chaudes et survivre à des températures allant jusqu'à 75 °C. L'hypothèse d'Ada Yonath était que, pour y parvenir, le ribosome devait être extrêmement stable et former ainsi des cristaux plus parfaits.

En 1980, elle avait déjà réussi à produire les premiers cristaux tridimensionnels de la grande sous-unité du ribosome. C'était une grande réussite, même si les cristaux étaient loin d'être parfaits.

Il a fallu encore vingt ans de travail acharné pour qu'Ada Yonath parvienne à produire une image du ribosome qui lui permette de déterminer l'emplacement de chaque atome. Elle a essayé beaucoup de choses nouvelles. Par exemple, elle a stabilisé les cristaux en les congelant dans de l'azote liquide à -196 °C. Elle a également essayé de cristalliser des ribosomes d'autres micro-organismes résistants. L'un d'entre eux a été trouvé tout près de chez elle : *Haloarcula marismortui*, qui aime le sel et vit dans la mer Morte.

Pas à pas, Ada Yonath s'est rapprochée de son objectif. Finalement, on s'est rendu compte que la structure atomique du ribosome pouvait être cartographiée. D'autres scientifiques se sont joints à la course. Parmi eux, il y avait Thomas Steitz et Venkatraman Ramakrishnan.

Un motif de millions de points noirs très significatif

Au début des années 1990, les cristaux d'Ada Yonath étaient d'une qualité suffisante. Le motif des points noirs était suffisamment détaillé pour déterminer l'emplacement des atomes dans le cristal du ribosome. Il restait cependant un obstacle de taille : le « problème de phase » de la cristallographie aux rayons X. Pour déterminer une structure à partir du motif de points noirs, les scientifiques devaient connaître la « phase » de chaque point. Cette information mathématique est liée à l'emplacement des atomes dans le cristal.

Une astuce fréquemment employée par les scientifiques pour déterminer la phase consiste à immerger le cristal dans des atomes lourds, par exemple du mercure. Les atomes lourds se fixent à la surface des ribosomes du cristal. En comparant les motifs en pointillés des cristaux avec et sans atomes lourds, les scientifiques peuvent déterminer la

phase.

Cependant, comme les ribosomes sont très grands, trop d'atomes lourds s'attachent au ribosome et il est difficile de déterminer immédiatement la phase. Des informations supplémentaires étaient donc nécessaires pour résoudre le problème de la phase.

C'est Thomas Steitz qui a finalement résolu le problème. Il a utilisé des images du ribosome produites par Joachim Frank, un spécialiste de la microscopie électronique. Grâce à ces images, Thomas Steitz a pu déterminer comment les ribosomes étaient orientés et situés dans le cristal, mais la résolution ne lui permettait pas de voir les atomes individuels. Ces informations, associées à celles des atomes lourds, ont finalement permis de déterminer la phase.

Conclusion après vingt ans de travail

En 1998, Thomas Steitz a publié la première structure cristalline de la grande sous-unité du ribosome. Cette structure ressemblait à une photographie peu lumineuse et avait une résolution de 9 angströms (un angström équivaut à un dixième d'un millionième de millimètre). Il n'était pas possible de voir des atomes individuels, mais on pouvait détecter les longues molécules d'ARN du ribosome. C'était une avancée décisive.

Le problème de la phase étant enfin résolu, il ne restait plus qu'à améliorer les cristaux et à collecter davantage de données, afin d'accroître la netteté de l'image. Les lauréats du prix Nobel 2009 ont atteint la ligne d'arrivée presque simultanément. En août et septembre 2000, ils ont publié des structures cristallines dont la résolution permettait d'interpréter les positions atomiques. Thomas Steitz a réussi à obtenir la structure de la grande sous-unité de *Haloarcula marismortui*. Ada Yonath et Venkatraman Ramakrishnan ont obtenu la structure de la petite sous-unité de *Thermus thermophilus*. Il a ainsi été possible de cartographier la fonctionnalité des ribosomes au niveau atomique le plus élémentaire.

La « double vérification » de la petite sous-unité

Une propriété du ribosome, qui fascine les scientifiques depuis longtemps, est qu'il commet rarement des erreurs lorsqu'il traduit le langage de l'ADN/ARN en langage protéique. Si un acide aminé est mal incorporé, la protéine peut perdre totalement sa fonction ou, pire encore,

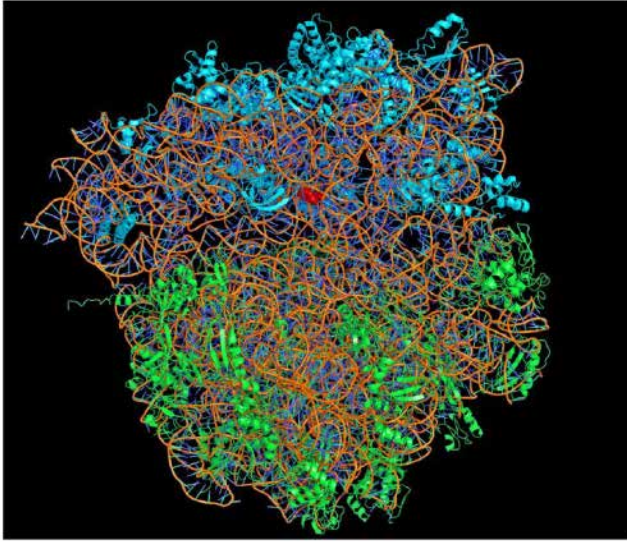


FIG. 72 – Structure aux rayons X d'un ribosome de bactérie. Les molécules d'ARNr sont colorées en orange, les protéines de la petite sous-unité en bleu et les protéines de la grande sous-unité en vert. Une molécule d'antibiotique (en rouge) est liée à la petite sous-unité. Les scientifiques étudient ces structures afin de concevoir de nouveaux antibiotiques plus efficaces.

commencer à fonctionner différemment.

La sélection du bon acide aminé dépend essentiellement des paires de bases formées entre l'ARNt et l'ARNm (fig. 70). Toutefois, ce processus d'appariement ne suffit pas à expliquer la précision du ribosome.

Les structures cristallines de la petite sous-unité du ribosome obtenues par Venkatraman Ramakrishnan ont été cruciales pour comprendre comment le ribosome atteint sa précision. Il a identifié quelque chose qui pourrait être décrit comme une règle moléculaire (fig. 70). Les nucléotides de l'ARNr de la petite sous-unité mesurent la distance entre le codon de l'ARNm et l'anticodon de l'ARNt. Si la distance n'est pas correcte, la molécule d'ARNt tombe du ribosome.

En utilisant deux fois la règle, le ribosome vérifie deux fois que tout est correct. Cela permet de s'assurer que les erreurs ne se produisent qu'une fois pour cent mille acides aminés.

La grande sous-unité place les perles sur la chaîne

Le rôle de la grande sous-unité du ribosome est principalement de synthétiser de nouvelles protéines. Elle déclenche la formation de la liaison peptidique entre les acides aminés. Il est très difficile d'obtenir une image de la réaction chimique étape par étape, car elle se produit au niveau atomique et à une vitesse stupéfiante. Dans un seul ribosome, environ vingt liaisons peptidiques peuvent être formées chaque seconde.

Thomas Steitz a néanmoins réussi à geler différents moments de la réaction chimique. Il a cristallisé la grande sous-unité avec des molécules ressemblant à celles qui interviennent dans la formation des liaisons peptidiques. Grâce à ces structures, les scientifiques ont pu déterminer quels atomes du ribosome sont importants pour la réaction et comment celle-ci se produit.

Les lauréats du prix Nobel de chimie 2009 ont réussi à comprendre, au niveau atomique, comment la nature peut transformer quelque chose d'aussi simple qu'un code de quatre lettres en quelque chose d'aussi compliqué que la vie elle-même, comme l'avait prédit James Watson en 1964. Et la recherche motivée par la curiosité peut aussi, comme tant d'autres fois, avoir une utilité pratique. Cette fois-ci, elle s'avère utile dans la recherche de nouveaux antibiotiques.

Le ribosome, une cible pour de nouveaux antibiotiques

Aujourd'hui, l'homme dispose d'un arsenal d'antibiotiques différents qui peuvent être utilisés dans la lutte contre les bactéries pathogènes. Nombre de ces antibiotiques tuent les bactéries en bloquant les fonctions de leurs ribosomes. Cependant, les bactéries sont devenues résistantes à la plupart de ces médicaments à un rythme inquiétant. Nous avons donc besoin de nouveaux antibiotiques.

Les trois lauréats du prix Nobel de chimie 2009 ont tous produit des structures qui montrent comment différents antibiotiques se lient au ribosome. Certains d'entre eux bloquent le tunnel par lequel les protéines en croissance quittent le ribosome, d'autres empêchent la formation de la liaison peptidique entre les acides aminés. D'autres encore altèrent la traduction du langage de l'ADN/ARN en langage protéique.

Plusieurs entreprises utilisent aujourd'hui les structures du ribosome pour développer de nouveaux antibiotiques (fig. 72). Certains d'entre eux font actuellement l'objet de tests cliniques, afin de résoudre le problème des bactéries multirésistantes (par exemple le staphylocoque doré

résistant à la pénicilline).

La compréhension de la structure et de la fonction du ribosome est d'une grande utilité immédiate pour l'humanité. Les découvertes faites par Ada Yonath, Thomas Steitz et Venkatraman Ramakrishnan sont importantes à la fois pour comprendre le fonctionnement des processus fondamentaux de la vie et pour sauver des vies.

Repères biographiques

- Venkatraman Ramakrishnan, né en 1952 à Chidambaram dans le Tamil Nadu en Inde, docteur en physique en 1976 à l'université de l'Ohio aux États-Unis, responsable scientifique et chef de groupe dans la division des études structurales au laboratoire de biologie moléculaire du Centre de recherche médicale à Cambridge au Royaume-Uni ;
- Thomas A. Steitz, né en 1940 à Milwaukee aux États-Unis, docteur en biologie moléculaire et en biochimie en 1966 de l'université Harvard, professeur de biophysique moléculaire et de biochimie et chercheur à l'institut médical Howard Hughes de l'université Yale ;
- Ada E. Yonath, née en 1939 à Jérusalem, docteur en cristallographie aux rayons X en 1968 à l'institut Weizmann des sciences, professeur de biologie structurale et directrice du centre pour les structures biomoléculaires dans le même institut.

Les réactions de couplage

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2010 à

— Richard F. Heck, de l'université du Delaware aux États-Unis,

— Ei-ichi Negishi, de l'université Purdue aux États-Unis,

— Akira Suzuki, de l'université de Hokkaido au Japon,

« pour les réactions de couplage catalysées par le palladium en synthèse organique ».

Les produits chimiques complexes sont de plus en plus demandés. L'humanité veut de nouveaux médicaments capables de guérir le cancer ou d'arrêter les effets dévastateurs de virus mortels dans le corps humain. L'industrie électronique recherche des substances capables d'émettre de la lumière et l'industrie agricole des substances capables de protéger les cultures. Le prix Nobel de chimie 2010 récompense un outil qui a amélioré la capacité des chimistes à satisfaire tous ces souhaits de manière très efficace : les réactions de couplage catalysées par le palladium.

Un outil puissant pour les chimistes

À la fin des années 1980, des plongeurs sous-marins ont ramassé l'éponge *Discodermia dissoluta* dans la mer des Caraïbes. À une profondeur de 33 mètres, ils ont trouvé une petite créature dépourvue d'yeux, de bouche, d'estomac et d'os. À première vue, elle semblait primitive, mais son incapacité à échapper à ses ennemis a transformé *Discodermia dissoluta* et d'autres éponges en maîtres de la chimie. Elles ont une capacité remarquable à produire des molécules chimiques complexes et de grande taille qui sont toxiques et qui empêchent les autres organismes de les exploiter.

Les chercheurs ont découvert que nombre de ces poisons ont des propriétés thérapeutiques. Ils peuvent servir d'antibiotiques ou de médicaments antiviraux ou anti-inflammatoires. Dans le cas de *Discodermia dissoluta*, les premiers tests en laboratoire ont révélé que le discodermolide pourrait à l'avenir être utilisé comme médicament pour la chimiothérapie. Il a notamment empêché la croissance de cellules cancéreuses dans des tubes à essai.

Levée d'un obstacle important au progrès

Après des études plus approfondies, les scientifiques ont pu démontrer comment le discodermolide tue les cellules cancéreuses de la même manière que le paclitaxel, l'un des médicaments anticancéreux les plus couramment utilisés dans le monde. La découverte d'une substance au potentiel aussi considérable est une expérience passionnante en soi. Mais à part le fait de voir cette découverte récompensée par le prix Nobel de chimie 2010, l'histoire du discodermolide aurait pu s'arrêter là (fig. 73). Les progrès se seraient arrêtés faute de matière, car il n'est pas possible de développer des médicaments à partir d'une substance que l'on ne trouve qu'en petites quantités dans les profondeurs de la mer des Caraïbes. Cependant, grâce à l'ajout par Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki des réactions de couplage catalysées par le palladium à la boîte à outils du chimiste, les scientifiques peuvent désormais produire artificiellement du discodermolide. La variante de la réaction mise au point par Negishi a été utilisée comme étape centrale dans la synthèse du discodermolide. D'autres scientifiques ont ensuite optimisé le processus et sont parvenus à obtenir des quantités suffisantes de discodermolide pour commencer les tests cliniques sur des personnes qui souffraient d'un cancer.

Seul l'avenir nous dira si le discodermolide s'avère être un médicament salvateur. Quoi qu'il en soit, il s'agit d'un des nombreux exemples de la façon dont les produits chimiques naturels inspirent le travail des chimistes. Toutes les molécules des organismes vivants, appelées molécules organiques, ont en commun d'être constituées d'un squelette plus ou moins complexe d'atomes de carbone. Les liaisons carbone-carbone sont à la base de la chimie de la vie elle-même. Leur importance pour les chimistes est bien illustrée par le fait que ce sujet a été récompensé par un total de cinq prix Nobel. Les quatre précédents sont : la réaction de Grignard (1912), la réaction de Diels-Alder (1950), la réaction de Wittig (1979) et la métathèse des oléfines (2005).

Le palladium, point de rendez-vous des atomes de carbone

La réaction de couplage catalysée par le palladium est unique, car elle peut être réalisée dans des conditions douces et avec une très grande précision. Les chimistes devaient auparavant lancer la réaction chimique entre deux atomes de carbone à l'aide de substances très réactives. Ces substances sont efficaces, mais le carbone réagit souvent avec

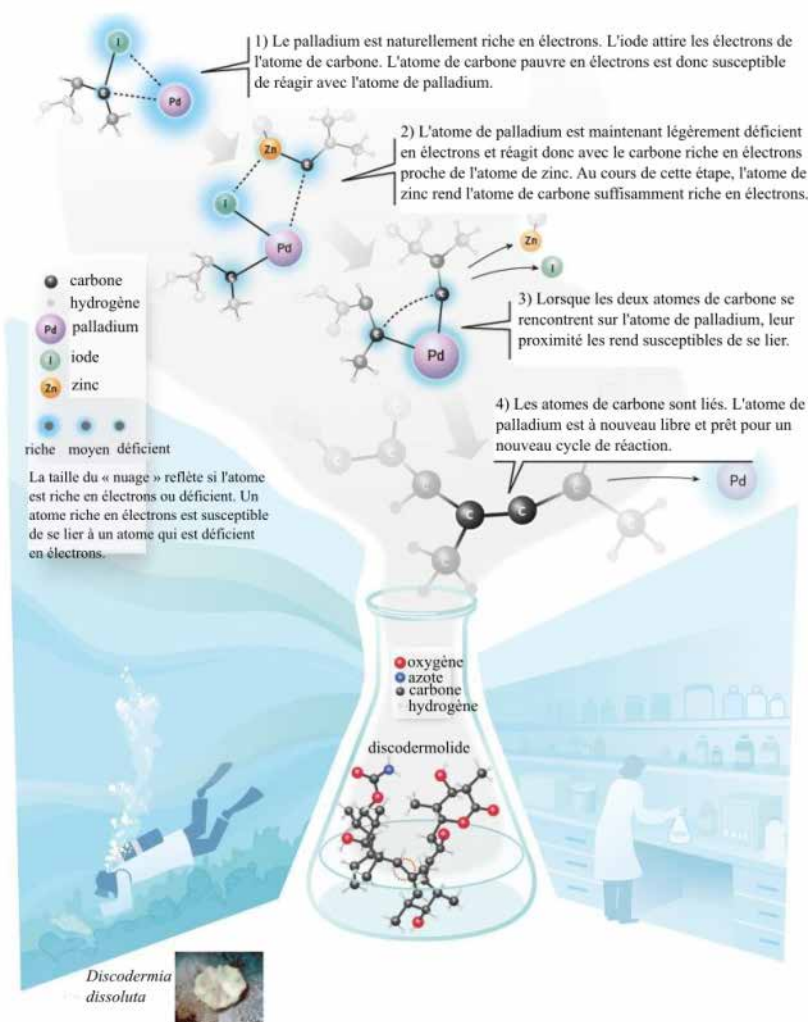


FIG. 73 – Les scientifiques ont d'abord isolé le discodermolide d'une éponge vivant dans la mer des Caraïbes. Par la suite, ils ont recréé la substance dans des tubes à essai. Dans l'une des étapes critiques de cette méthode, ils ont utilisé la variante due à Negishi de la réaction de couplage catalysée par le palladium. Le discodermolide attaque les cellules cancéreuses de la même manière que le paclitaxel, l'un des médicaments anticancéreux les plus utilisés au monde.

d'autres atomes, ce qui entraîne la création de sous-produits indésirables. Lorsque les chimistes souhaitent créer de grandes molécules telles que le discodermolide, ils construisent la molécule en plusieurs étapes. Si la production inutile de sous-produits dans chaque réaction est trop importante, il n'y aura finalement presque plus de matière à utiliser.

Dans la réaction catalysée par le palladium, les scientifiques utilisent l'élément palladium comme point de rendez-vous pour les atomes de carbone. Ceux-ci s'attachent à l'atome de palladium et sont ainsi suffisamment proches les uns des autres pour que la réaction puisse commencer. Le palladium fonctionne comme un catalyseur. Il participe au processus et le facilite, mais n'est pas lui-même consommé.

Inspiré par le progrès industriel

La possibilité d'utiliser le palladium comme catalyseur a commencé à susciter de l'intérêt dans les années 1950. À cette époque, une entreprise chimique allemande, Wacker Chemie AG, a commencé à utiliser le palladium pour transformer l'éthylène en acétaldéhyde, une matière première importante utilisée dans les liants pour peintures, les assouplisseurs de plastique et dans la production d'acide acétique.

Richard Heck travaillait pour une entreprise chimique américaine dans le Delaware. Comme l'industrie chimique était de plus en plus curieuse du succès du procédé Wacker, il a commencé à expérimenter l'utilisation du palladium comme catalyseur. En 1968, il a publié ses travaux fructueux dans une série d'articles scientifiques. Il a notamment réussi à relier un anneau d'atomes de carbone à un fragment de carbone plus court afin d'obtenir du styrène (fig. 74), un composant majeur du polystyrène. Quatre ans plus tard, il a perfectionné sa réaction. Aujourd'hui, la réaction dite de Heck est l'une des plus importantes pour créer des liaisons simples entre atomes de carbone. Elle est utilisée par exemple dans la production à grande échelle du naproxène, un anti-inflammatoire, du montélukast, un médicament contre l'asthme, et dans la production d'une substance utilisée dans l'industrie électronique.

Huit : un chiffre magique en chimie organique

Pour comprendre l'importance de la découverte de Richard Heck, il faut se plonger dans le monde des atomes, dans le nuage d'électrons qui

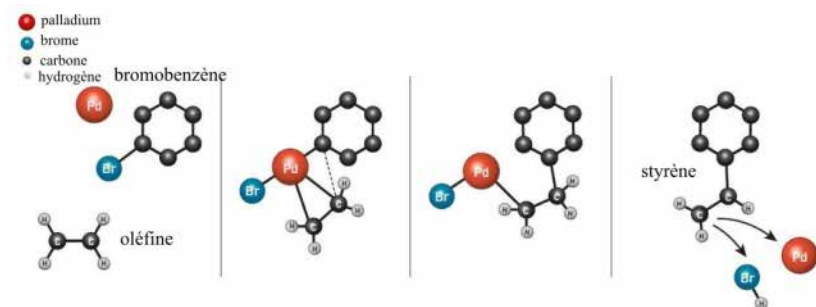


FIG. 74 – Richard Heck a expérimenté le palladium comme catalyseur et a lié une oléfine courte à un anneau d'atomes de carbone. Lorsque les deux se rencontrent sur l'atome de palladium, ils réagissent ensemble. Le résultat de cette réaction est le styrène, un composant fondamental des plastiques.

tourne autour du noyau atomique. Les électrons sont souvent représentés comme de petites particules tournant autour du noyau d'un atome. En réalité, l'électron s'apparente davantage à un nuage chargé négativement qui enveloppe le noyau chargé positivement.

Autour du noyau, il y a plusieurs couches différentes de nuages d'électrons et plus l'atome est gros, plus le nombre de couches est élevé. Les chimistes s'intéressent au nombre d'électrons présents dans la couche la plus externe, car toutes les réactions chimiques sont essentiellement liées à la nécessité pour l'atome de compléter cette couche. Dans les petits atomes essentiels à la chimie organique, tels que le carbone, l'oxygène et l'azote, il devrait toujours y avoir huit électrons dans la couche externe. Huit est le chiffre magique en chimie organique.

Dans sa forme naturelle, l'atome de carbone ne possède que quatre électrons dans sa couche externe. Il s'efforce donc de s'attacher à d'autres atomes afin de partager des électrons par le biais de liaisons chimiques. Par exemple, dans la molécule organique la plus simple, le méthane, l'atome de carbone partage des électrons avec quatre atomes d'hydrogène différents. De cette manière, sa couche externe devient complète et l'atome est satisfait.

Duper un atome satisfait

Lorsque les chimistes construisent des molécules complexes telles que le discodermolide, ils prennent un raccourci et utilisent des molécules plus petites préexistantes comme éléments de construction. Cependant, relier ces petites molécules est plus facile à dire qu'à faire. Les atomes de carbone des petites molécules partagent déjà des électrons avec d'autres atomes de la molécule. Ils ont déjà huit électrons dans leur nuage électronique le plus externe et sont donc stables. Ils n'ont aucune raison de réagir avec un atome de carbone d'une autre molécule.

La tâche du chimiste est d'essayer de réveiller l'atome de carbone et de le rendre plus enclin à réagir avec un autre atome de carbone. Victor Grignard, lauréat du prix Nobel de chimie en 1912, a trouvé une solution à ce problème. À l'aide de diverses astuces chimiques, il a lié un atome de magnésium à un atome de carbone qu'il souhaitait rendre plus réactif. Le magnésium possède deux électrons dans sa couche externe et préférerait s'en débarrasser. Dans la substance appelée réactif de Grignard, l'atome de magnésium pousse donc les deux électrons de la liaison de manière à ce qu'ils se retrouvent principalement sur l'atome de carbone. Des électrons sont ainsi ajoutés au nuage électronique le plus externe de l'atome de carbone, mais en même temps, un déséquilibre est créé entre le noyau atomique chargé positivement et ses nuages électroniques chargés négativement. Le carbone devient instable et cherche donc un autre atome avec lequel se lier.

La précision, clé des constructions moléculaires gigantesques

La méthode de Grignard, qui consiste à lier des atomes de carbone, a joué un rôle très important en chimie. Mais lorsqu'il s'agit de créer des molécules complexes et de grande taille, cette méthode a ses limites. L'atome de carbone instable du réactif de Grignard ne se comporte pas de manière prévisible. Lorsque le réactif réagit avec plusieurs atomes de carbone différents, trop de sous-produits indésirables sont créés.

La réaction de couplage catalysée par le palladium résout ce problème et apporte de la précision dans le processus. Lorsque les atomes de carbone se rencontrent sur un atome de palladium, les chimistes n'ont pas besoin d'activer l'atome de carbone dans la même mesure. Il y a donc moins de sous-produits et la réaction est plus efficace.

Au lieu du réactif de Grignard, Richard Heck a commencé à utiliser

des composés chimiques appelés oléfines. Dans une oléfine, l'atome de carbone est naturellement légèrement activé et lorsqu'il se lie à l'atome de palladium, il devient encore plus susceptible de réagir avec un autre atome de carbone.

En 1977, Ei-ichi Negishi a mis au point une variante du réactif de Grignard en remplaçant le magnésium par le zinc. Le carbone devient moins réactif avec le zinc, mais l'atome de zinc transfère l'atome de carbone à l'atome de palladium. Lorsque l'atome de carbone rencontre ensuite un autre atome de carbone sur l'atome de palladium, ils sont alors susceptibles de se lier (fig. 73).

Deux ans plus tard, Akira Suzuki a utilisé le bore. Il s'agit de l'activateur le plus doux à ce jour et il est même moins toxique que le zinc, ce qui est un avantage pour les applications à grande échelle. Par exemple, la réaction de Suzuki est utilisée dans la synthèse commerciale (de milliers de tonnes) d'une substance qui protège les cultures agricoles contre les champignons.

Aujourd'hui, la réaction de Heck, la réaction de Negishi et la réaction de Suzuki revêtent une importance considérable pour les chimistes. L'un des exemples les plus spectaculaires d'utilisation de la réaction de couplage catalysée par le palladium est la création en éprouvette de la palytoxine, un dinosaure dans le monde chimique (fig. 75). Il s'agit d'un poison naturel qui a été isolé pour la première fois à partir d'un corail à Hawaï en 1971. La palytoxine est composée de 129 atomes de carbone, 223 atomes d'hydrogène, trois atomes d'azote et 54 atomes d'oxygène. En 1994, des scientifiques ont réussi à recréer cette énorme molécule, en partie grâce à la réaction de Suzuki.

Des créations très difficiles, comme la palytoxine, obligent les chimistes à affiner leurs outils. En outre, il est important de recréer, à des fins de recherche, des molécules naturelles dans des tubes à essai. Lorsque les scientifiques découvrent une nouvelle molécule, ils utilisent différentes méthodes chimiques pour déterminer comment ses atomes sont positionnés les uns par rapport aux autres. Cependant, la seule façon de vérifier cette structure est de recréer la molécule artificiellement et de faire une comparaison.

Un outil dans la recherche de nouveaux médicaments

Comme le montre le récit introductif sur l'éponge, la réaction de couplage catalysée par le palladium est un outil important dans la recherche de nouveaux médicaments. Aujourd'hui, les scientifiques du

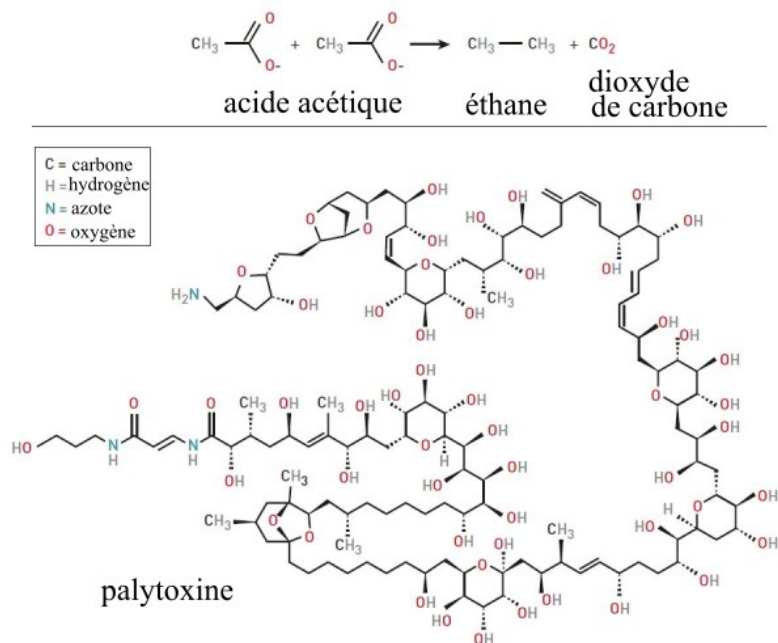


FIG. 75 – La chimie organique a commencé à se développer au milieu du XIX^e siècle. Dans l'une des premières réactions, le chimiste allemand Hermann Kolbe a obtenu la molécule toute simple d'éthane (C₂H₆) à partir de l'acide acétique (en haut). Environ 150 ans plus tard, les scientifiques ont réussi à créer la palytoxine, l'une des molécules les plus complexes au monde. Afin de simplifier les illustrations, les scientifiques ne représentent pas tous les atomes de carbone et d'hydrogène. Dans l'illustration, chaque intersection représente un atome de carbone. La palytoxine est composée de 129 atomes de carbone, 223 atomes d'hydrogène, trois atomes d'azote et 54 atomes d'oxygène.

monde entier utilisent les océans comme une grande pharmacie. Ils ont isolé des milliers de substances à partir d'organismes vivant dans la mer, et ces substances ont inspiré d'autres progrès scientifiques. Outre le discodermolide, la réaction de couplage catalysée par le palladium a également aidé les chimistes à synthétiser artificiellement le diazonamide A, une substance provenant d'une ascidie des Philippines. Lors d'expériences en laboratoire, le diazonamide A s'est avéré efficace contre les cellules cancéreuses du côlon. Un autre exemple est la dragmacidine F, qui a été isolée à partir d'une éponge vivant au large des côtes italiennes. Des tests préliminaires en laboratoire montrent que la dragmacidine F agit à la fois sur le virus de l'herpès et sur le VIH.

Les chimistes utilisent également la réaction de couplage catalysée par le palladium pour modifier des substances médicinales d'origine naturelle afin d'en accroître l'efficacité. La vancomycine, un antibiotique isolé pour la première fois dans les années 1950 à partir d'un échantillon de sol prélevé dans la jungle de Bornéo, en est un exemple. Aujourd'hui, la vancomycine est utilisée contre le staphylocoque doré résistant à la méthicilline et contre l'entérocoque, des bactéries devenues résistantes aux antibiotiques les plus couramment utilisés. Ces deux bactéries sont généralement inoffensives, mais elles peuvent infecter les plaies et causer des problèmes après les transplantations. Face à cette évolution alarmante, les scientifiques tentent de modifier la vancomycine afin qu'elle soit également efficace contre les souches résistantes à la vancomycine. En utilisant la réaction de couplage catalysée par le palladium, ils ont créé des variantes de la vancomycine qui sont efficaces contre les bactéries résistantes.

Des écrans d'ordinateur plus fins

L'industrie électronique utilise également la réaction de couplage catalysée par le palladium, par exemple lorsqu'il s'agit de trouver de meilleures sources lumineuses pour les diodes. Les diodes électroluminescentes organiques (DELO) sont constituées de molécules organiques qui émettent de la lumière. Elles sont utilisées dans l'industrie électronique pour la production d'écrans extrêmement fins, de quelques millimètres d'épaisseur seulement. Les scientifiques ont utilisé la réaction de couplage catalysée par le palladium afin d'optimiser la lumière bleue dans les DELO.

Des progrès sans fin

La réaction de Heck, la réaction de Suzuki et la réaction de Negishi étant toutes d'une importance vitale pour la création de produits chimiques de plus en plus complexes, d'autres chimistes les ont optimisées et modifiées. L'une de ces modifications est liée au prix Nobel de physique de l'année 2010. Au printemps 2010, des scientifiques ont annoncé qu'ils avaient fixé des atomes de palladium sur du graphène et qu'ils avaient utilisé le matériau solide ainsi obtenu pour réaliser la réaction de Suzuki dans l'eau.

La réaction de couplage catalysée par le palladium est toujours en cours de développement, bien que plus de quarante ans se soient écoulés depuis que Richard Heck a commencé ses premières expériences dans son laboratoire du Delaware. Les découvertes de Richard Heck, Ei-ichi Negishi et Akira Suzuki sont déjà d'une grande importance pour l'humanité. Toutefois, compte tenu des développements en cours dans les laboratoires du monde entier, leurs réactions sont susceptibles de devenir encore plus importantes à l'avenir.

Repères biographiques

- Richard F. Heck, né en 1931 à Springfield dans le Massachusetts, docteur en 1954 de l'université de Californie à Los Angeles, professeur émérite de l'université du Delaware ;
- Ei-ichi Negishi, né en 1935 à Changchun en Chine, docteur en 1963 de l'université de Pennsylvanie à Philadelphie, professeur de chimie à l'université Purdue ;
- Akira Suzuki, né en 1930 à Mukawa au Japon, docteur en 1959 et professeur émérite de l'université de Hokkaido à Sapporo.

Les quasi-cristaux

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2011 à Dan Shechtman, de l'institut de technologie d'Israël (Technion) à Haïfa,

« pour la découverte des quasi-cristaux ».

Lorsque Dan Shechtman a inscrit dans son carnet la découverte récompensée par le prix Nobel de chimie 2011, il a noté trois points d'interrogation à côté. Les atomes du cristal qu'il avait sous les yeux présentaient une symétrie interdite. C'était tout aussi impossible qu'un ballon de football (une sphère) composé uniquement de polygones à six angles. Depuis, des mosaïques aux motifs intrigants et le nombre d'or dans les mathématiques et l'art ont aidé les scientifiques à expliquer l'observation déconcertante de Shechtman.

Des cristaux liés au nombre d'or

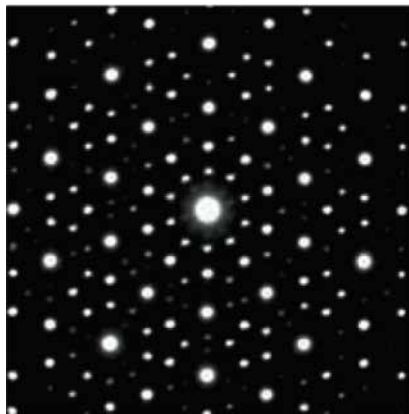
« *Eyn chaya kazo* », se dit Dan Shechtman. « Une telle créature ne peut pas exister » en hébreu. C'était le matin du 8 avril 1982. Le matériau qu'il étudiait, un composé d'aluminium et de manganèse, était étrange. Il se tourna vers le microscope électronique pour l'observer au niveau atomique. Mais l'image qu'il obtint au microscope était contraire à toute logique : il vit des cercles concentriques, chacun composé de dix points brillants situés à la même distance les uns des autres (fig. 76).

Shechtman avait rapidement refroidi le métal en fusion incandescent. Le changement soudain de température aurait dû créer un désordre complet parmi les atomes. Mais le schéma qu'il observait racontait une tout autre histoire : les atomes étaient disposés d'une manière contraire aux lois de la nature. Shechtman compta et recompta les points. Quatre ou six points dans les cercles étaient possibles, mais dix absolument pas. Il inscrivit une note dans son carnet : « D'ordre 10 ??? »

Des hauts et des bas dans la coopération

Pour comprendre l'expérience de Shechtman et la raison de sa surprise, imaginez l'expérience suivante réalisée en classe. Un professeur

Fig. 76 – *La figure de diffraction de Dan Shechtman était d'ordre 10 : en tournant l'image d'un dixième de tour (36 degrés), on obtenait la même figure.*



de physique fait passer de la lumière à travers une plaque métallique perforée, appelée réseau de diffraction (fig. 77). Lorsque les ondes lumineuses traversent le réseau, elles sont diffractées de la même manière qu'une vague de l'océan qui traverse une brèche dans une digue.

De l'autre côté du réseau, les ondes se propagent en demi-cercle et croisent d'autres ondes. Les crêtes et les creux des ondes se renforcent ou se neutralisent mutuellement. Sur un écran situé derrière le réseau de diffraction, un motif apparaît, composé de zones claires ou sombres : c'est la figure de diffraction.

C'est une figure de diffraction de ce type (fig. 76) que Dan Shechtman obtint un matin d'avril 1982. Cependant, son expérience était différente : il utilisait des électrons au lieu de la lumière, son réseau était constitué des atomes du métal rapidement refroidi, et il menait son expérience en trois dimensions.

La figure de diffraction montrait que les atomes à l'intérieur du métal étaient disposés en un cristal ordonné. En soi, cela n'avait rien d'extraordinaire. Presque tous les matériaux solides, de la glace à l'or, sont constitués de cristaux ordonnés. Cependant, la figure de diffraction avec dix points lumineux disposés en cercle était quelque chose qu'il n'avait jamais vu auparavant, malgré sa grande expérience de l'utilisation des microscopes électroniques. En outre, un tel cristal n'était pas représenté dans les *Tables internationales de cristallographie*, le principal guide de référence en matière de cristallographie. À l'époque, la science stipulait clairement qu'un motif composé de dix points disposés en cercle était impossible, et la preuve en était aussi simple qu'évidente.

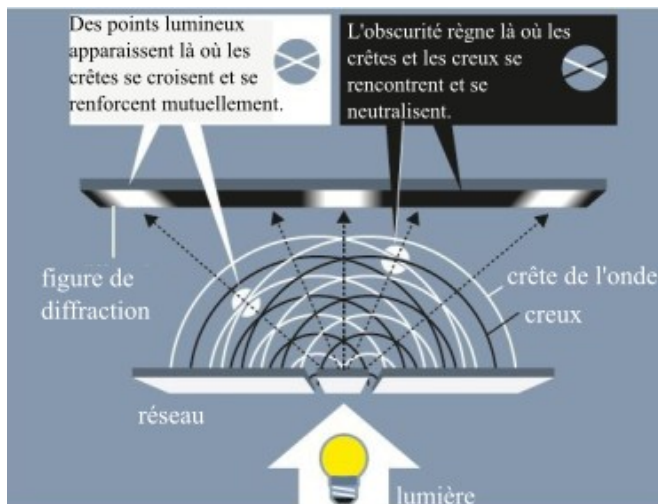


FIG. 77 – La lumière qui traverse un réseau est diffractée. Les ondes résultantes interfèrent les unes avec les autres, ce qui produit une figure de diffraction.

Une figure contraire à toute logique

À l'intérieur d'un cristal, les atomes sont ordonnés selon des motifs répétitifs. En fonction de la composition chimique, ils présentent différentes symétries. Dans la figure 78a, nous voyons que chaque atome est entouré de trois atomes identiques dans un motif répétitif, ce qui donne une symétrie d'ordre 3. Faites pivoter l'image de 120 degrés et le même motif apparaîtra.

Le même principe s'applique aux symétries d'ordre 4 (fig. 78b) et d'ordre 6 (fig. 78c). Le motif se répète : si vous faites pivoter l'image respectivement de 90 degrés et de 60 degrés, le même motif apparaîtra.

Cependant, avec la symétrie d'ordre 5 (fig. 78d), cela n'est pas possible, car les distances entre certains atomes seront plus courtes qu'entre d'autres. Le motif ne se répète pas, ce qui a suffi à prouver aux scientifiques qu'il n'était pas possible d'obtenir des symétries d'ordre 5 dans les cristaux. Il en va de même pour les symétries d'ordre 7 ou plus.

Shechtman, cependant, pouvait faire pivoter sa figure de diffraction d'un dixième de tour (36 degrés) et obtenir toujours la même figure. Il s'agissait donc d'une symétrie d'ordre 10, considérée comme impossible.

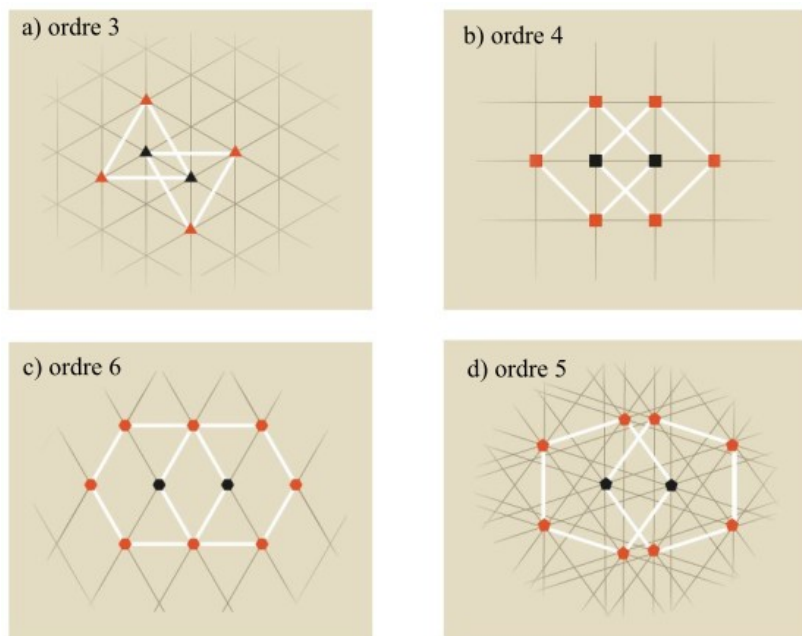


FIG. 78 – Différents types de symétries dans les cristaux. Le motif à l'intérieur du cristal à symétrie d'ordre 5 ne se répétera jamais.

Il n'est donc pas surprenant qu'il ait inscrit pas moins de trois points d'interrogation dans son carnet.

Faux d'après le manuel

Dan Shechtman jeta un coup d'œil dans le couloir de l'Institut américain des normes et de la technologie (NIST) depuis son bureau, désireux de trouver quelqu'un avec qui il pourrait partager sa découverte. Le couloir étant vide, il est retourné au microscope pour effectuer d'autres expériences sur ce cristal particulier. Il a notamment vérifié qu'il n'avait pas obtenu une macle : deux cristaux superposés dont le bord commun donne lieu à d'étranges figures de diffraction. Mais il n'a pu déceler aucun signe indiquant qu'il s'agissait d'une macle.

En outre, il a fait tourner le cristal dans le microscope électronique pour voir jusqu'où il pouvait le faire tourner avant que la figure de

diffraction d'ordre 10 ne réapparaisse. Cette expérience a montré que le cristal lui-même ne présentait pas une symétrie d'ordre 10 comme la figure de diffraction, mais qu'il avait une symétrie d'ordre 5 tout aussi impossible. Dan Shechtman en a conclu que la communauté scientifique devait se tromper dans ses hypothèses.

Lorsque Shechtman a fait part de sa découverte aux scientifiques, il s'est heurté à une opposition totale, certains collègues allant même jusqu'à se moquer de lui. Beaucoup affirmaient que ce qu'il avait observé était en fait une macle. Le chef du laboratoire lui donna un manuel de cristallographie et lui suggéra de le lire. Bien sûr, Shechtman savait déjà ce qu'il y avait dans ce livre, mais il faisait plus confiance à ses expériences qu'au manuel. Tout ce remue-ménage a finalement conduit son patron à lui demander de quitter le groupe de recherche, comme Schechtman lui-même le racontera plus tard. La situation était devenue trop embarrassante.

Combattre les connaissances établies

Dan Shechtman avait obtenu son doctorat à l'institut de technologie d'Israël (Technion). En 1983, il a réussi à intéresser Ilan Blech, un collègue de son université d'origine, à ses résultats de recherche si particuliers. Ensemble, ils ont tenté d'interpréter le schéma de diffraction et de le traduire en un schéma atomique de cristal. Ils ont soumis un article au *Journal of Applied Physics* au cours de l'été 1984. Mais l'article est revenu apparemment par retour du courrier. Le rédacteur en chef l'avait immédiatement refusé.

Shechtman a alors demandé à John Cahn, un physicien renommé qui l'avait attiré au NIST, d'examiner ses données. Le chercheur, par ailleurs très occupé, a fini par le faire. Cahn a consulté à son tour un cristallographe français, Denis Gratias, afin de voir si Shechtman n'avait pas raté quelque chose. Mais selon Gratias, les expériences de Shechtman étaient fiables. Gratias aurait procédé de la même manière s'il avait mené les expériences lui-même.

En novembre 1984, avec Cahn, Blech et Gratias, Shechtman a finalement pu faire publier ses résultats dans la revue *Physical Review Letters*. L'article a fait l'effet d'une bombe parmi les cristallographes. Il remettait en question la vérité la plus fondamentale de leur science, à savoir que tous les cristaux sont constitués de motifs périodiques répétitifs.

Enlever le bandeau

La découverte a alors atteint un public plus large et Dan Shechtman est devenu la cible d'encore plus de critiques. Dans le même temps, les cristallographes du monde entier ont eu un sentiment de déjà-vu. Nombre d'entre eux avaient obtenu des diagrammes de diffraction similaires lors de l'analyse d'autres matériaux, mais avaient interprété ces diagrammes comme la preuve de l'existence de macles. Ils ont alors commencé à fouiller dans leurs tiroirs pour y trouver de vieilles notes de laboratoire. Très vite, d'autres cristaux ont commencé à apparaître avec des motifs apparemment impossibles, tels que des symétries d'ordre 8 ou 12.

Lorsque Shechtman a publié sa découverte, il ne savait toujours pas exactement à quoi ressemblait l'intérieur de cet étrange cristal. La symétrie était manifestement d'ordre 5, mais comment les atomes étaient-ils disposés ? La réponse à cette question allait venir d'une source inattendue : les jeux mathématiques avec les mosaïques.

Les mosaïques de l'explication

Les mathématiciens aiment se lancer des défis avec des énigmes et des problèmes de logique. Dans les années 1960, ils ont commencé à se demander s'il était possible de poser une mosaïque avec un nombre limité de carreaux de manière à ce que le motif ne se répète jamais, afin de créer ce que l'on appelle une mosaïque apériodique. La première tentative réussie a été rapportée en 1966 par un mathématicien américain, mais elle nécessitait plus de 20 000 carreaux différents. Elle était donc loin de satisfaire le penchant des mathématiciens pour la parcimonie. Au fur et à mesure que de plus en plus de personnes relevaient le défi, le nombre de carreaux requis diminuait régulièrement.

Enfin, au milieu des années 1970, un professeur de mathématiques britannique, Roger Penrose, a apporté une solution très élégante au problème. Il a créé des mosaïques apériodiques avec seulement deux carreaux différents, par exemple un gros losange et un losange mince (fig. 79-1).

Les mosaïques de Penrose ont inspiré la communauté scientifique de différentes manières. Entre autres, ses découvertes ont depuis été utilisées pour analyser les motifs islamiques médiévaux appelés « girih ». Nous avons appris que les artistes arabes produisaient des mosaïques apériodiques à partir de cinq carreaux uniques dès le XIII^e siècle. Ces

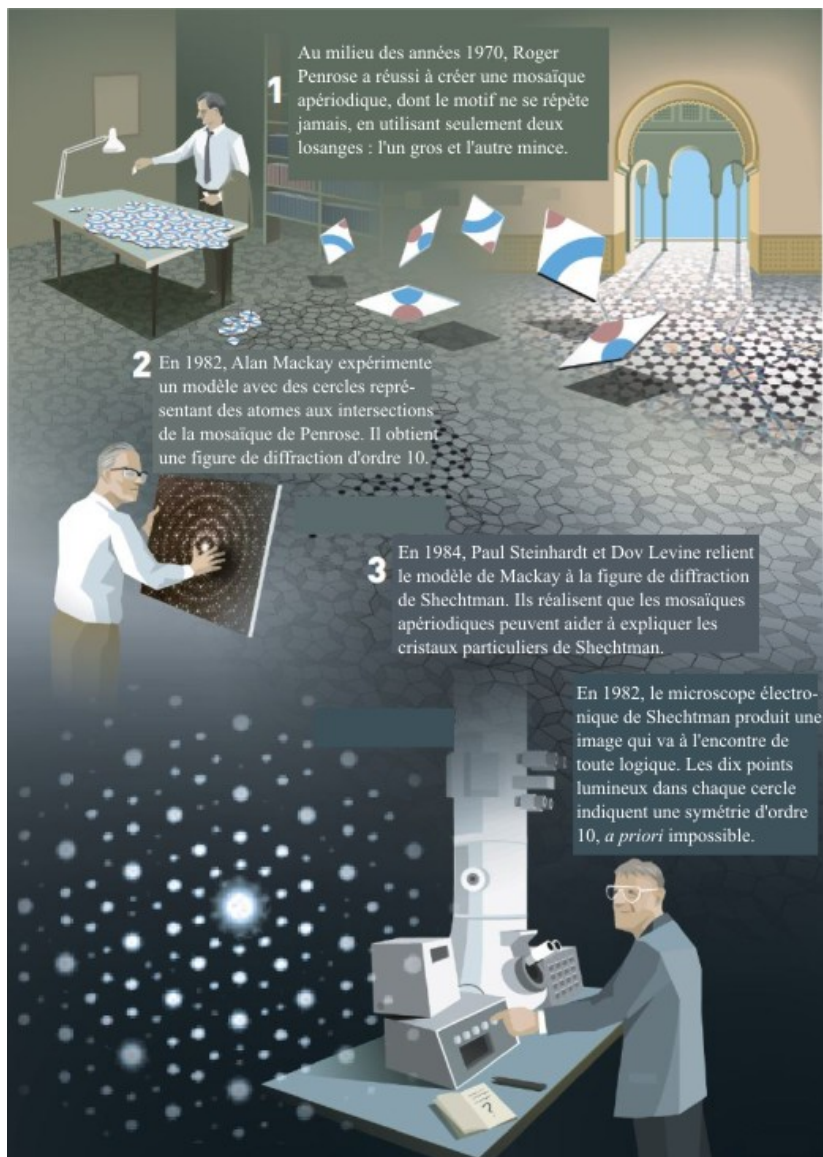


FIG. 79

mosaïques décorent par exemple l'extraordinaire palais de l'Alhambra en Espagne, ainsi que les portails et les voûtes du sanctuaire de Darb-e Emam en Iran.

Le cristallographe Alan Mackay a utilisé la mosaïque de Penrose d'une autre manière. Il était curieux de savoir si les atomes, les éléments constitutifs de la matière, pouvaient former des motifs apériodiques comme les mosaïques. Il a mené une expérience au cours de laquelle il a remplacé les intersections de la mosaïque de Penrose par des cercles qui représentaient les atomes (fig. 79-2). Il a ensuite utilisé ce motif comme un réseau de diffraction afin de voir quel type de motif de diffraction cela produirait. Le résultat fut une symétrie d'ordre 10 : dix points lumineux dans un cercle.

Le lien entre le modèle de Mackay et la figure de diffraction de Shechtman a ensuite été établi par les physiciens Paul Steinhardt et Dov Levine. Avant que l'article de Shechtman ne soit publié dans la revue *Physical Review Letters*, le rédacteur en chef l'a envoyé à d'autres scientifiques pour qu'ils l'examinent. Au cours de ce processus, Steinhardt a eu l'occasion de le lire. Il connaissait déjà le modèle de Mackay et s'est rendu compte que la symétrie théorique d'ordre 10 de Mackay existait réellement dans le laboratoire de Shechtman au NIST.

Le jour de Noël 1984, cinq semaines seulement après la parution de l'article de Shechtman, Steinhardt et Levine ont publié un article qui décrit les quasi-cristaux et leurs mosaïques apériodiques. C'est dans cet article que les quasi-cristaux ont reçu leur nom.

Le nombre d'or apporte une clé

Un aspect fascinant des quasi-cristaux et des mosaïques apériodiques est que le nombre d'or des mathématiques et de l'art, la constante mathématique τ (tau), apparaît très souvent. Par exemple, le rapport entre le nombre de gros losanges et de losanges minces dans la mosaïque de Penrose est τ . De même, le rapport entre les différentes distances entre les atomes dans les quasi-cristaux est toujours relié à τ .

La constante mathématique τ est liée à une suite de nombres entiers que le mathématicien italien du XIII^e siècle Fibonacci a trouvée à partir d'une expérience hypothétique portant sur la reproduction des lapins. Dans cette suite bien connue, chaque nombre est la somme des deux nombres précédents : 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, 144, etc. Si l'on divise l'un des nombres les plus grands de la suite de Fibonacci par le nombre précédent, par exemple 144/89, on obtient un nombre proche

du nombre d'or.

La suite de Fibonacci et le nombre d'or sont tous deux importants pour les scientifiques lorsqu'ils souhaitent utiliser une figure de diffraction pour décrire des quasi-cristaux au niveau atomique. La suite de Fibonacci peut également expliquer comment la découverte récompensée par le prix Nobel de chimie 2011 a modifié la conception qu'avaient les chimistes de la régularité dans les cristaux.

Une régularité sans répétition

Auparavant, les chimistes interprétaient la régularité des cristaux comme un motif périodique et répétitif. Cependant, la suite de Fibonacci est également régulière, même si elle ne se répète jamais, parce qu'elle suit une règle mathématique. Les distances interatomiques dans un quasi-cristal sont liées à la suite de Fibonacci. Les atomes sont disposés de manière ordonnée et les chimistes peuvent prédire à quoi ressemble l'intérieur d'un quasi-cristal. Toutefois, cette régularité n'est pas la même que celle d'un cristal périodique.

En 1992, cette prise de conscience a conduit l'Union internationale de cristallographie à modifier sa définition d'un cristal. Auparavant, un cristal était défini comme « une substance dans laquelle les atomes, les molécules ou les ions constitutifs sont disposés selon un schéma tridimensionnel régulièrement ordonné et répétitif ». La nouvelle définition est « tout solide ayant un diagramme de diffraction essentiellement discret ». Cette définition est plus large et permet d'envisager la découverte d'autres types de cristaux.

Les quasi-cristaux dans la nature

Depuis leur découverte en 1982, des centaines de quasi-cristaux ont été synthétisés dans des laboratoires du monde entier. Ce n'est toutefois qu'au cours de l'été 2009 que des scientifiques ont fait état pour la première fois de la présence de quasi-cristaux dans la nature. Ils ont découvert un nouveau type de minéral dans des échantillons prélevés dans la rivière Khatyrka, dans l'est de la Russie. Le minéral en question est composé d'aluminium, de cuivre et de fer et présente une figure de diffraction à symétrie d'ordre 10. On l'appelle « icosaoédrite », en référence à l'icosaèdre, un solide géométrique dont la surface est constituée de vingt triangles équilatéraux et dont la géométrie fait intervenir le nombre d'or.

Les quasi-cristaux dans un acier à haute résilience

Des quasi-cristaux ont également été découverts dans l'un des types d'acier les plus robustes au monde. En essayant différents mélanges de métaux, une entreprise suédoise est parvenue à créer un acier aux caractéristiques étonnamment bonnes. L'analyse de sa structure atomique a montré qu'il se compose de deux phases différentes : des quasi-cristaux d'acier dur noyés dans un type d'acier plus tendre. Les quasi-cristaux fonctionnent comme une sorte d'armure. Cet acier est aujourd'hui utilisé dans des produits tels que les lames de rasoir et les fines aiguilles spécialement conçues pour la chirurgie oculaire.

Bien qu'ils soient très durs, les quasi-cristaux peuvent se fracturer facilement, comme le verre. En raison de leur structure atomique unique, ils sont également de mauvais conducteurs de chaleur et d'électricité et présentent des surfaces antiadhésives. Leurs mauvaises propriétés de transport thermique peuvent les rendre utiles en tant que matériaux thermoélectriques, qui convertissent la chaleur en électricité. L'objectif principal du développement de ces matériaux est de réutiliser la chaleur perdue, par exemple celle des voitures et des camions. Aujourd'hui, les scientifiques expérimentent également les quasi-cristaux dans les revêtements de surface des poêles à frire, dans les composants des diodes électroluminescentes (DEL) à faible consommation d'énergie et dans l'isolation thermique des moteurs, entre autres.

Une leçon importante pour la science

L'histoire de Dan Shechtman est loin d'être unique. À maintes reprises dans l'histoire des sciences, des chercheurs ont été contraints de se battre contre des « vérités » établies qui, avec le recul, se sont révélées n'être que de simples hypothèses. L'un des plus féroces critiques de Dan Shechtman et de ses quasi-cristaux a été Linus Pauling, lui-même lauréat du prix Nobel à deux reprises. Cela montre clairement que même les plus grands scientifiques ne sont pas à l'abri des préjugés. Garder l'esprit ouvert et oser remettre en question les connaissances établies sont des traits de caractère importants pour un scientifique.

Repères biographiques

- Dan Shechtman, né en 1941 à Tel Aviv en Israël, docteur en 1972 de l'institut de technologie d'Israël (Technion) à Haïfa, professeur émérite dans ce même institut.

Les récepteurs couplés aux protéines G

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2012 à

- Robert J. Lefkowitz, de l'institut médical Howard Hughes et du centre médical de l'université Duke en Caroline du Nord,
- Brian K. Kobilka, de l'école de médecine de l'université Stanford en Californie,

« pour l'étude des récepteurs couplés aux protéines G ».

Dans nos yeux, notre nez et notre bouche, nous avons des capteurs de lumière, d'odeurs et de saveurs. Dans le corps, les cellules ont des capteurs similaires pour les hormones et les molécules de signalisation, telles que l'adrénaline, la sérotonine, l'histamine et la dopamine. Au cours de l'évolution de la vie, les cellules ont toujours utilisé le même mécanisme de base pour lire leur environnement : les récepteurs couplés aux protéines G. Mais ils sont restés longtemps cachés aux chercheurs.

Les cellules et la sensibilité

Vous avez travaillé bien trop tard. La lune éclaire le ciel alors que vous rentrez à pied de l'arrêt de bus isolé. Soudain, vous entendez des pas derrière vous. Ils se rapprochent rapidement. « Il n'y a pas lieu de s'inquiéter », essayez-vous de vous dire, « encore un pauvre employé qui s'acharne au travail ». Mais un sentiment de terreur s'installe. Quelqu'un en a vraiment après vous...

Vous fuyez vers votre maison. Au moment où vous ouvrez la porte d'entrée, votre corps entier tremble, votre cœur bat la chamade et vous êtes à bout de souffle.

Au moment même où votre œil a enregistré la silhouette qui s'approchait, votre corps tout entier s'est mis en mode de fuite (fig. 80 et 81). Les signaux nerveux du cerveau ont envoyé un premier avertissement à l'organisme. L'hypophyse libère dans le sang des hormones qui réveillent la glande surrénale. Celle-ci se met à produire du cortisol, de l'adrénaline et de la noradrénaline qui émettent un deuxième avertissement : il est temps de fuir ! Les adipocytes, les cellules musculaires, le foie, le cœur, les poumons et les vaisseaux sanguins ont réagi immédiatement. Le sang est inondé de sucre et de graisse, les bronches se

dilatent et le rythme cardiaque s'accélère, tout cela pour que les muscles reçoivent plus d'énergie et d'oxygène. L'objectif est de vous faire courir le plus vite possible pour sauver votre vie.



Fig. 80 – *Il est temps de fuir !*

Chez l'homme, des dizaines de milliers de milliards de cellules interagissent. La plupart d'entre elles ont développé des rôles distincts. Certaines stockent les graisses, d'autres enregistrent les impressions visuelles, produisent des hormones ou construisent le tissu musculaire. Pour que nous puissions fonctionner, il est essentiel que nos cellules travaillent à l'unisson, qu'elles puissent percevoir leur environnement et savoir ce qui se passe autour d'elles. Pour cela, elles ont besoin de capteurs.

Les capteurs à la surface des cellules sont appelés récepteurs. Robert J. Lefkowitz et Brian K. Kobilka ont reçu le prix Nobel de chimie 2012 pour avoir cartographié le fonctionnement d'une famille de récepteurs appelés récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Dans cette famille, on trouve des récepteurs pour l'adrénaline (également connue sous le nom d'épinéphrine), la dopamine, la sérotonine, la lumière, les saveurs et les odeurs. La plupart des processus physiologiques dépendent des RCPG. Environ la moitié des médicaments agissent par l'intermédiaire de ces récepteurs, notamment les bêta-bloquants, les antihistaminiques et divers types de médicaments pour les troubles psychiatriques.

La connaissance des RCPG est donc d'une grande utilité pour l'humanité. Cependant, ces récepteurs ont longtemps échappé aux scientifiques.

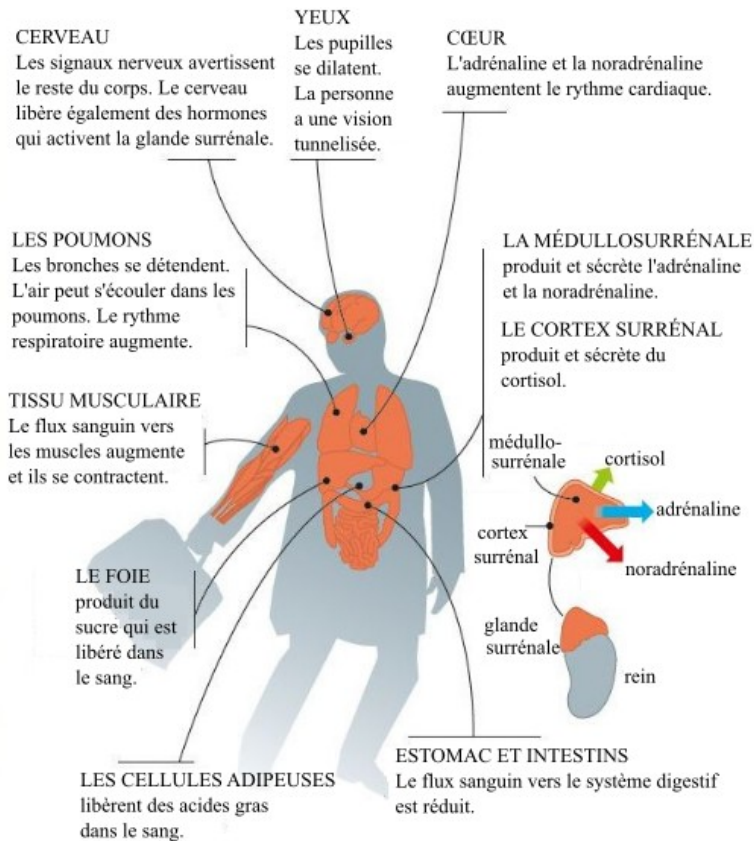


FIG. 81 – Les signaux nerveux et les hormones du cerveau alertent le corps. La glande surrénale libère des hormones de stress dans le sang. Les cellules de l'ensemble du corps sentent que quelque chose se passe grâce à leurs récepteurs.

Le récepteur, une énigme insaisissable

À la fin du XIX^e siècle, lorsque les scientifiques ont commencé à expérimenter les effets de l'adrénaline sur le corps, ils ont découvert qu'elle augmentait le rythme cardiaque et la tension artérielle et qu'elle dilatait les pupilles. Comme ils pensaient que l'adrénaline agissait par l'intermédiaire des nerfs du corps, ils ont paralysé le système nerveux d'animaux de laboratoire. L'effet de l'adrénaline s'est néanmoins manifesté. Leur conclusion fut que les cellules devaient posséder une sorte de récepteur qui leur permet de détecter les substances chimiques (hormones, poisons et médicaments) présentes dans leur environnement.

Mais lorsque les chercheurs ont tenté de trouver ces récepteurs, ils se sont heurtés à un mur. Ils voulaient comprendre à quoi ressemblaient les récepteurs et comment ils transmettaient les signaux à la cellule. L'adrénaline était administrée à l'extérieur de la cellule, ce qui entraînait des changements dans son métabolisme qu'ils pouvaient mesurer à l'intérieur de la cellule. Chaque cellule possède une membrane, faite de molécules de lipides, qui la sépare de son environnement. Comment le signal a-t-il pu traverser la paroi ? Comment l'intérieur de la cellule a-t-il pu savoir ce qui se passait à l'extérieur ?

Ces récepteurs sont restés non identifiés pendant des décennies. Malgré cela, les scientifiques ont réussi à mettre au point des médicaments qui agissent spécifiquement sur l'un de ces récepteurs. Dans les années 1940, le scientifique américain Raymond Ahlquist a examiné comment différents organes réagissaient à diverses substances similaires à l'adrénaline. Ses travaux l'ont amené à conclure qu'il devait exister deux types de récepteurs différents pour l'adrénaline : l'un qui fait principalement se contracter les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, et l'autre qui stimule principalement le cœur. Il a appelé ces récepteurs alpha et bêta. Peu après, les scientifiques ont mis au point les premiers bêta-bloquants, qui figurent actuellement parmi les médicaments cardiaques les plus utilisés.

Ces médicaments produisaient sans aucun doute des effets dans les cellules, mais la manière dont ils le faisaient restait un mystère. Nous savons aujourd'hui pourquoi les récepteurs étaient si difficiles à trouver : ils sont relativement peu nombreux et sont pour la plupart encapsulés dans la paroi cellulaire, à l'extérieur de la membrane. Après quelques décennies, même Ahlquist a commencé à se sentir perdu dans sa théorie sur les deux récepteurs distincts. Il a écrit : « Pour moi, il s'agit d'un concept abstrait conçu pour expliquer les réponses observées des tissus

à des produits chimiques de structures diverses. »

C'est ici, à la fin des années 1960, que Robert Lefkowitz, l'un des lauréats du prix Nobel 2012, entre dans l'histoire de ces récepteurs.

Faire sortir les récepteurs de leur cachette

Le jeune étudiant de haut niveau se destinait à devenir cardiologue. Cependant, il obtint son diplôme en pleine guerre du Viêt Nam et effectua son service militaire dans le service de santé publique des États-Unis, au sein d'un institut de recherche fédéral, l'Institut national de la santé. Là, il fut confronté à un défi de taille : trouver les récepteurs.

Le responsable de Lefkowitz avait déjà un plan. Il proposa de fixer de l'iode radioactif à une hormone. Ensuite, lorsque l'hormone se lie à la surface d'une cellule, le rayonnement de l'iode devrait permettre de suivre le récepteur. En outre, pour renforcer son argumentation, Lefkowitz devait montrer que le couplage de l'hormone à l'extérieur de la cellule déclenche bien un processus connu à l'intérieur de la cellule. S'il y parvenait, personne ne pourrait douter qu'il avait découvert un récepteur biologiquement fonctionnel.

Lefkowitz commença à travailler avec l'adrénocorticotrope, une hormone qui stimule la production d'adrénaline dans les glandes surrénales. Mais rien ne semblait fonctionner. Une année s'écoula sans qu'aucun progrès ne soit réalisé. Lefkowitz, qui n'avait pas vraiment envie de faire de la recherche à l'origine, commençait à désespérer. Il poursuivit ses recherches mais rêvait de devenir médecin.

Alors que le projet entraît dans sa deuxième année, Lefkowitz progressa enfin. En 1970, il publia des articles dans deux revues prestigieuses, *Proceedings of the National Academy of Sciences* et *Science*, dans lesquels il décrivait la découverte d'un récepteur actif. Cette réussite lui fit apprécier le plaisir de faire de la recherche et il finit par être recruté par l'université Duke en Caroline du Nord. Il n'était pas particulièrement enthousiaste à l'idée de s'y installer, mais l'université lui fit une offre qu'il ne pouvait pas refuser.

Dans des laboratoires flambant neufs, Lefkowitz forma sa propre équipe de recherche. Même s'il ne devenait jamais cardiologue, il souhaitait toujours travailler sur les maladies cardiaques. Il commença donc à s'intéresser aux récepteurs de l'adrénaline et de la noradrénaline, appelés récepteurs adrénergiques. En utilisant des substances marquées par de la radioactivité, notamment des bêta-bloquants, son groupe de recherche examina le fonctionnement de ces récepteurs. Après avoir

peaufiné leurs outils, ils parvinrent avec beaucoup d'habileté à extraire une série de récepteurs d'un tissu biologique.

Entre-temps, les connaissances sur ce qui se passe à l'intérieur des cellules avaient progressé. Des chercheurs avaient découvert ce qu'ils appelaient les protéines G (prix Nobel de physiologie ou médecine en 1994), qui sont activées par un signal émis par le récepteur. La protéine G, à son tour, déclenche une chaîne de réactions qui modifie le métabolisme de la cellule. Au début des années 1980, les scientifiques commençaient à comprendre le processus par lequel les signaux sont transmis de l'extérieur à l'intérieur de la cellule (fig. 82).

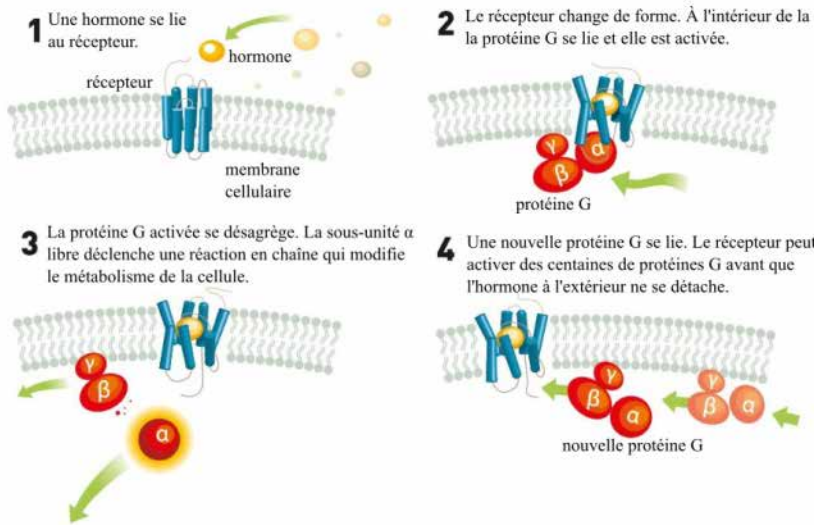


FIG. 82 – Lorsque'une hormone, une molécule olfactive ou une molécule gustative se couple avec un récepteur à la surface de la cellule, une chaîne de réactions à l'intérieur de la cellule se déclenche.

Le gène, une clé pour de nouvelles découvertes

Dans les années 1980, Lefkowitz décida que son groupe de recherche devait essayer de trouver le gène qui code pour le récepteur bêta. Cette décision s'avéra cruciale pour l'attribution du prix Nobel en 2012. Un gène est semblable à un plan. Il contient un code qui est lu par la

cellule lorsqu'elle réunit des acides aminés pour créer une protéine, par exemple un récepteur. L'idée était que si le groupe de recherche pouvait isoler le gène et lire le plan du récepteur bêta, il pourrait obtenir des indices sur le fonctionnement du récepteur.

À peu près au même moment, Lefkowitz engagea un jeune médecin, Brian Kobilka. Sa fascination pour les récepteurs adrénergiques était née de son expérience aux soins intensifs d'un hôpital. Une injection d'adrénaline pouvait faire la différence entre la vie et la mort. L'hormone libère le système respiratoire lorsqu'il est obstrué et accélère le rythme cardiaque. Kobilka voulait étudier le pouvoir de l'adrénaline dans ses moindres détails moléculaires et a donc contacté Lefkowitz et son équipe de chercheurs.

Kobilka se lança dans la chasse au gène. Cependant, dans les années 1980, essayer de trouver un gène particulier dans l'énorme génome humain était un peu comme essayer de trouver une aiguille dans une botte de foin. Le projet, techniquement difficile, fut lent à avancer. Kobilka eut cependant une idée ingénieuse qui permit d'isoler le gène. Avec beaucoup d'impatience, les chercheurs commencèrent à analyser son code. Celui-ci révéla que le récepteur était constitué de sept longues chaînes lipidiques (hydrophobes) en forme de spirales, appelées hélices (fig. 83). Cela indiquait aux scientifiques que le récepteur s'enroule et se déroule probablement sept fois à travers la paroi cellulaire.

Sept fois ! C'était le même nombre de chaînes et la même forme de spirale qu'un autre récepteur qui avait déjà été découvert ailleurs dans le corps : le récepteur de la lumière, la rhodopsine, dans la rétine de l'œil. Une idée germa alors : ces deux récepteurs pourraient-ils être apparentés, même s'ils ont des fonctions totalement différentes ?

Lefkowitz décrivit plus tard ce moment comme un « véritable *eurêka* ». Il savait que les récepteurs adrénergiques et la rhodopsine interagissaient avec les protéines G à l'intérieur de la cellule. Il connaissait également une trentaine d'autres récepteurs fonctionnant par l'intermédiaire de protéines G. Il devait donc exister une famille complète de récepteurs qui se ressemblent et fonctionnent de la même manière !

Depuis cette découverte révolutionnaire, le puzzle s'est assemblé petit à petit et les scientifiques disposent désormais de connaissances détaillées sur les récepteurs couplés aux protéines G, leur fonctionnement et leur régulation au niveau moléculaire. Lefkowitz et Kobilka ont été à l'avant-garde de toute cette aventure scientifique. En 2011, Kobilka et son équipe de chercheurs ont fait état d'une découverte qui a couronné leur travail.

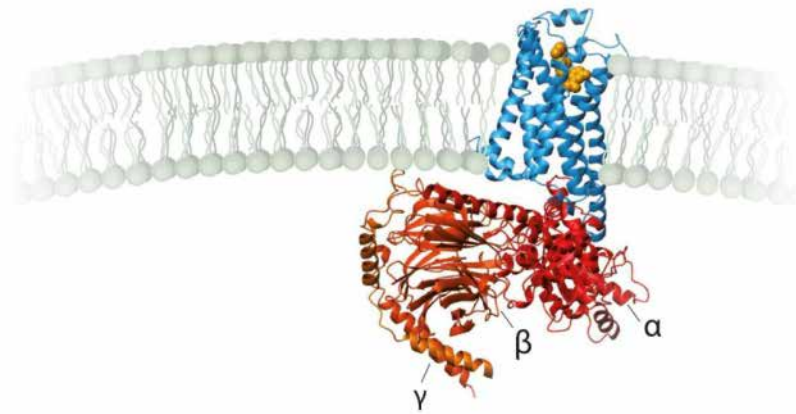


FIG. 83 – *Illustration de la structure cristalline d'un récepteur β -adrénergique activé (bleu) obtenue par Kobilka. Une hormone (orange) se fixe à l'extérieur et une protéine G (rouge) se fixe à l'intérieur.*

L'imagerie des effets de l'adrénaline

Après avoir réussi à isoler le gène, Kobilka rejoignit l'école de médecine de l'université Stanford en Californie. C'est là qu'il entreprit de créer une image du récepteur, un objectif inatteignable de l'avis de la majorité de la communauté scientifique. Pour Kobilka, ce fut un long voyage.

L'imagerie d'une protéine est un processus qui comporte de nombreuses étapes complexes. Les protéines sont trop petites pour être distinguées dans les microscopes ordinaires. C'est pourquoi les scientifiques utilisent une méthode appelée cristallographie aux rayons X. Ils commencent par produire un cristal, où les protéines sont étroitement serrées selon un motif symétrique, comme les molécules d'eau dans un cristal de glace ou le carbone dans un diamant. Les chercheurs font ensuite passer des rayons X à travers le cristal de la protéine. Lorsque les rayons atteignent les protéines, ils sont diffractés. À partir de la figure de diffraction, les scientifiques peuvent dire à quoi ressemblent les protéines au niveau atomique.

La première image de la structure cristalline d'une protéine a été produite dans les années 1950. Depuis, les scientifiques ont radiographié et visualisé des milliers de protéines. Cependant, la majorité d'entre

elles sont solubles dans l'eau, ce qui facilite le processus de cristallisation. Peu de chercheurs ont réussi à visualiser des protéines situées dans la membrane adipeuse de la cellule. Dans l'eau, ces protéines se dissolvent aussi mal que l'huile et sont susceptibles de former des amas grassex. De plus, les récepteurs couplés aux protéines G sont par nature très mobiles (ils transmettent des signaux en se déplaçant). Mais à l'intérieur d'un cristal, ils doivent rester presque immobiles. Les faire cristalliser est donc un défi considérable.

Il a fallu à Kobilka plus de deux décennies pour trouver une solution à tous ces problèmes. Mais à force de détermination, de créativité et de tours de passe-passe en biologie moléculaire, Kobilka et son groupe de recherche ont finalement atteint leur objectif ultime en 2011 : ils ont obtenu une image du récepteur au moment même où il transfère le signal de l'hormone située à l'extérieur de la cellule vers la protéine G située à l'intérieur de la cellule (fig. 83).

L'image, publiée dans la revue *Nature*, révèle de nouveaux détails sur les récepteurs couplés aux protéines G, par exemple l'aspect du récepteur activé lorsqu'il ouvre un espace vide où la protéine G aime se lier (fig. 84). Ces connaissances seront très utiles à l'avenir pour le développement de nouveaux médicaments.

La vie a besoin de flexibilité

Le séquençage du génome humain a révélé près d'un millier de gènes qui codent des récepteurs couplés aux protéines G. Environ la moitié de ces récepteurs reçoivent des odeurs et font partie du système olfactif. Un tiers d'entre eux sont des récepteurs d'hormones et de molécules de signalisation, telles que la dopamine, la sérotonine, la prostaglandine, le glucagon et l'histamine. Certains récepteurs captent la lumière qui frappe l'œil, tandis que d'autres sont situés sur la langue et nous donnent le sens du goût. Plus d'une centaine de récepteurs posent encore des problèmes aux scientifiques, car leur fonction n'a pas encore été élucidée.

En plus de découvrir les nombreuses variations des récepteurs, les chercheurs, Lefkowitz et Kobilka en tête, ont constaté qu'ils sont multifonctionnels. Un seul récepteur peut reconnaître plusieurs hormones différentes à l'extérieur de la cellule. De plus, à l'intérieur, ils interagissent non seulement avec les protéines G, mais aussi par exemple avec des protéines appelées arrestines. Le fait que ces récepteurs ne soient pas toujours couplés à des protéines G a conduit les scientifiques

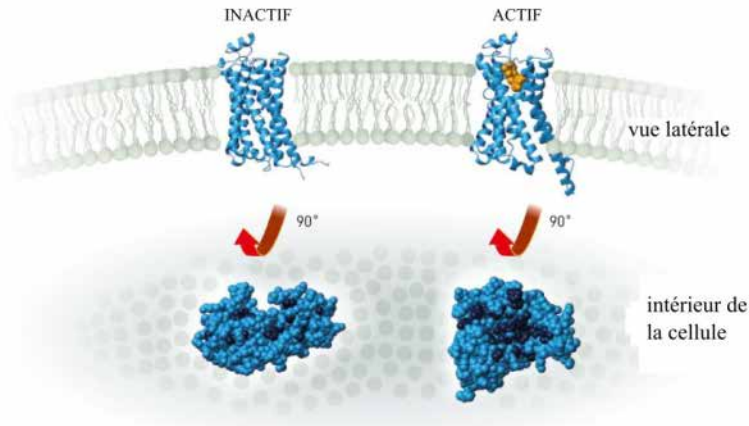


FIG. 84 – Le récepteur β -adrénergique change de forme lorsqu'il est activé. Lorsque l'hormone (orange) se fixe à l'extérieur, l'intérieur s'ouvre comme un bouquet de fleurs. Dans les images du bas, le récepteur est tourné de façon à ce que la partie orientée vers l'intérieur soit visible. Les atomes sont représentés par des boules. Les parties solubles dans l'eau sont en bleu clair. Les parties lipidiques (hydrophobes) sont en bleu foncé. Lorsque l'hormone se fixe (à droite), un espace hydrophobe s'ouvre là où la sous-unité α de la protéine G s'attache.

à les appeler des récepteurs transmembranaires à sept hélices, d'après les sept chaînes en forme de spirale qui s'enroulent à travers la paroi cellulaire.

Le nombre et la flexibilité des récepteurs permettent la régulation fine des cellules nécessaire à la vie. Revenons à la scène du vol à l'arrêt de bus. Lorsque le sang est rempli d'adrénaline, les tissus réagissent différemment. Le flux sanguin vers les organes digestifs diminue, tandis que le flux vers les muscles augmente. Les différents effets de l'adrénaline dépendent du fait qu'il existe au moins neuf récepteurs différents pour cette hormone dans notre corps. Certains récepteurs déclenchent l'activité cellulaire, tandis que d'autres ont un effet tranquillisant.

Alors la prochaine fois que vous aurez peur, que vous savourerez le goût d'un bon plat ou que vous regarderez simplement les étoiles dans le ciel, pensez à vos récepteurs couplés aux protéines G. Sans eux, vos cellules s'efforceraient d'atteindre des objectifs contradictoires et le chaos régnerait dans votre corps.

Repères biographiques

- Robert J. Lefkowitz, né en 1943 à New York, docteur en médecine en 1966 de l'université Columbia, chercheur à l'institut médical Howard Hughes, professeur de médecine et de biochimie au centre médical de l'université Duke ;
- Brian K. Kobilka, né en 1955 à Little Falls dans le Minnesota, docteur en médecine en 1981 de l'université Yale, professeur titulaire de la chaire de physiologie moléculaire et cellulaire et d'une chaire en cardiologie à l'école de médecine de l'université Stanford.

Les modèles multi-échelles

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2013 à

- Martin Karplus, de l'université de Strasbourg et de l'université Harvard,
- Michael Levitt, de l'université Stanford,
- Arieh Warshel, de l'université de Californie du Sud,

« pour le développement de modèles multi-échelles pour les systèmes chimiques complexes ».

Les réactions chimiques se produisent à la vitesse de l'éclair. Les électrons sautent entre les atomes à l'abri des regards indiscrets des scientifiques. Les lauréats du prix Nobel de chimie 2013 ont rendu possible la description des voies mystérieuses de la chimie à l'aide d'ordinateurs. La connaissance détaillée des processus chimiques permet d'optimiser les catalyseurs, les médicaments et les cellules photovoltaïques.

Des chimistes du monde entier conçoivent et réalisent quotidiennement des expériences sur leur ordinateur. Grâce aux méthodes que Martin Karplus, Michael Levitt et Arieh Warshel ont commencé à développer dans les années 1970, ils examinent chaque petite étape des processus chimiques complexes invisibles à l'œil nu.

Pour que vous, lecteur, puissiez vous faire une idée de la manière dont l'humanité peut en bénéficier, commençons par un exemple. Mettez votre blouse de laboratoire, car nous avons un défi à vous lancer : créer une photosynthèse artificielle. La réaction chimique qui se produit dans les feuilles vertes remplit l'atmosphère d'oxygène et constitue l'une des conditions de la vie sur Terre. Mais elle est également intéressante d'un point de vue environnemental. Si vous parvenez à imiter la photosynthèse, vous pourrez créer des cellules photovoltaïques plus efficaces. Lorsque les molécules d'eau sont décomposées, de l'oxygène se forme, mais aussi de l'hydrogène qui pourrait être utilisé pour alimenter nos véhicules. Vous avez donc toutes les raisons de vous engager dans ce projet. Si vous réussissez, vous pourriez contribuer à résoudre le problème de l'effet de serre.



FIG. 85 – *Aujourd'hui, les chimistes font autant d'expériences sur leurs ordinateurs que dans leurs laboratoires. Les résultats théoriques des ordinateurs sont confirmés par des expériences réelles qui fournissent de nouveaux indices sur le fonctionnement du monde des atomes. La théorie et la pratique s'enrichissent mutuellement.*

Une image en dit plus que mille mots, mais ne dit pas tout

Dans un premier temps, vous irez probablement en ligne pour trouver une image tridimensionnelle des protéines qui régissent la photosynthèse. De telles images sont librement accessibles dans de grandes bases de données sur Internet. Dans votre ordinateur, vous pouvez tourner et retourner l'image à votre guise. Elle dévoile de gigantesques protéines, des molécules composées de dizaines de milliers d'atomes. Quelque part au milieu, il y a une petite région appelée centre de réaction. C'est là que les molécules d'eau sont dissociées. Cependant, seuls quelques atomes sont directement impliqués dans la réaction. On y trouve notamment quatre ions manganèse, un ion calcium et plusieurs atomes d'oxygène. L'image montre clairement comment les atomes et les ions sont positionnés les uns par rapport aux autres, mais elle ne dit rien sur ce que font ces atomes et ces ions. C'est ce que vous devez découvrir. D'une manière ou d'une autre, les électrons doivent être extraits de l'eau et quatre protons doivent être pris en charge. Comment cela se passe-t-il ?

Les détails de ce processus sont pratiquement impossibles à cerner à l'aide des méthodes traditionnelles de la chimie. Beaucoup de choses se passent en une fraction de milliseconde, un rythme qui exclut la plu-

part des expériences en éprouvette. Il est également difficile de deviner le processus réactionnel à partir de l'image que vous avez sur votre ordinateur, car elle a été prise alors que les protéines étaient au repos. Cependant, lorsque la lumière du soleil frappe les feuilles vertes, les protéines sont remplies d'énergie et la structure atomique entière est modifiée. Pour comprendre la réaction chimique, il faut savoir à quoi ressemble cet état rempli d'énergie.

C'est ici que vous ferez appel aux programmes informatiques dont les lauréats du prix Nobel de chimie 2013 ont jeté les bases.

Théorie et pratique : une fertilisation croisée réussie

Ce type de logiciel permet de calculer différentes voies de réaction plausibles. C'est ce qu'on appelle la simulation ou la modélisation. Vous pouvez ainsi vous faire une idée du rôle que jouent certains atomes à différents stades de la réaction chimique. Lorsque vous disposez d'un chemin de réaction plausible, il est plus facile de réaliser des expériences réelles qui peuvent confirmer si l'ordinateur a raison ou non. Ces expériences, à leur tour, peuvent fournir de nouveaux indices qui conduisent à des simulations encore meilleures. La théorie et la pratique s'enrichissent mutuellement. En conséquence, les chimistes passent aujourd'hui autant de temps devant leur ordinateur que devant des éprouvettes.

Qu'ont donc de si particulier les programmes informatiques qui sont récompensés par le prix Nobel de chimie 2013 ?

Combiner le meilleur des deux mondes

Auparavant, lorsque les scientifiques voulaient simuler des molécules sur ordinateur, ils disposaient de logiciels basés soit sur les théories physiques classiques de Newton, soit sur la physique quantique. Ces deux types de logiciels avaient leurs forces et leurs faiblesses. Les programmes classiques pouvaient calculer et traiter de grosses molécules chimiques. Ils n'affichaient que les molécules au repos, mais donnaient aux chimistes une bonne représentation de la position des atomes dans les molécules. Toutefois, ces programmes ne permettaient pas de simuler des réactions chimiques. Au cours de la réaction, les molécules sont remplies d'énergie : elles sont excitées. La physique classique ne comprend tout simplement pas ces états, ce qui constitue une grave limitation.

Lorsque les scientifiques ont voulu simuler des réactions chimiques, ils ont dû se tourner vers la physique quantique, cette théorie dualiste où les électrons peuvent être à la fois des particules et des ondes et où le célèbre chat de Schrödinger, caché dans sa boîte, peut être à la fois vivant et mort. La force de la physique quantique est qu'elle est impartiale et que le modèle n'inclura aucune des idées préconçues du scientifique. Ces simulations sont donc plus réalistes. L'inconvénient est qu'elles nécessitent une énorme puissance de calcul. L'ordinateur doit traiter chaque électron et chaque noyau atomique de la molécule. On peut comparer cela au nombre de pixels d'une image numérique. Un grand nombre de pixels permet d'obtenir une haute résolution, mais nécessite davantage de ressources informatiques. De même, les calculs de physique quantique permettent d'obtenir des descriptions détaillées des processus chimiques, mais nécessitent des ordinateurs puissants. Dans les années 1970, cela signifiait que les scientifiques ne pouvaient effectuer ces calculs que pour de petites molécules. Lors de la modélisation, ils étaient également contraints d'ignorer les interactions avec le milieu environnant, bien que les réactions chimiques dans la vie réelle se produisent le plus souvent en solution. Cependant, si les scientifiques avaient voulu que l'ordinateur inclue le solvant dans le calcul, ils auraient dû attendre les résultats pendant des décennies.

La chimie classique et la chimie quantique étaient donc deux mondes fondamentalement différents et, à certains égards, rivaux. Mais les lauréats du prix Nobel de chimie 2013 ont ouvert une porte entre ces deux mondes. Dans leurs modèles informatiques, Newton et sa pomme collaborent avec Schrödinger et son chat.

La chimie quantique collabore avec la physique classique

La première étape de cette collaboration a été franchie au début des années 1970 dans le laboratoire de Martin Karplus à l'université Harvard. Karplus était fermement ancré dans le monde quantique. Son groupe de recherche a développé des programmes informatiques capables de simuler des réactions chimiques à l'aide de la physique quantique. Il a également mis au point l'« équation de Karplus », utilisée dans la résonance magnétique nucléaire (RMN), une méthode bien connue des chimistes qui s'appuie sur les propriétés quantiques des molécules. Après avoir obtenu son doctorat, Arieh Warshel est arrivé au laboratoire de Karplus en 1970. Il avait suivi sa formation doctorale à l'institut Weizmann des sciences, à Rehovot en Israël. L'institut dis-



FIG. 86 – *Newton et le chat de Schrödinger. Auparavant, la physique classique et la chimie quantique appartenaient à des mondes rivaux. Les lauréats du prix Nobel de chimie 2013 ont ouvert une porte entre ces deux mondes et ont suscité une collaboration florissante.*

posait d'un puissant ordinateur, le Golem, nommé d'après une créature du folklore juif. Avec l'aide du Golem, Arie Warshel et Michael Levitt avaient développé un programme informatique révolutionnaire basé sur les théories classiques. Ce programme permettait de modéliser toutes sortes de molécules, y compris de très grosses molécules biologiques.

Lorsque Arie Warshel a rejoint Martin Karplus à Harvard, il a apporté son programme informatique classique. À partir de ce programme, Karplus et lui ont commencé à développer un nouveau type de programme permettant d'effectuer différents types de calculs sur différents électrons. Dans la plupart des molécules, chaque électron est en orbite autour d'un noyau atomique particulier. Mais dans certaines molécules, certains électrons peuvent se déplacer librement entre plusieurs noyaux atomiques. Ces « électrons libres » se trouvent par exemple dans le rétinale, une molécule intégrée dans la rétine de l'œil. Karplus s'intéressait depuis longtemps au rétinale car les propriétés quantiques de la molécule affectaient une certaine fonction biologique. Lorsque la lumière frappe la rétine, les électrons libres du rétinale reçoivent de l'énergie, ce qui modifie la forme de la molécule. C'est la première étape de la vision humaine.

Karplus et Warshel ont finalement réussi à modéliser le rétinale.

Cependant, ils ont commencé par des molécules similaires de structure plus simple. Ils ont développé un programme informatique qui s'inspire de la physique quantique lorsqu'il effectue des calculs sur les électrons libres, et applique des théories classiques plus simples pour tous les autres électrons et tous les noyaux atomiques. En 1972, ils ont publié leurs résultats. C'était la première fois que quelqu'un parvenait à faire collaborer la physique classique et la physique quantique dans le domaine de la chimie. Le programme était révolutionnaire, mais il avait une limite. Il ne pouvait traiter que les molécules qui présentaient un plan de symétrie comme un miroir.

Un programme universel pour calculer la chimie du vivant

Après deux ans passés à Harvard, Arieh Warshel a retrouvé Michael Levitt. Levitt venait de terminer sa formation doctorale à l'université de Cambridge au Royaume-Uni, alors un pôle mondial dans l'étude des molécules biologiques telles que l'ADN, l'ARN et les protéines. Il avait utilisé son programme informatique classique pour mieux comprendre à quoi ressemblaient les molécules biologiques. Une limite subsistait cependant : il n'était possible d'examiner les molécules qu'à l'état de repos.

Levitt et Warshel visaient haut. Ils voulaient développer un programme qui pourrait être utilisé pour étudier les enzymes, des protéines qui régissent et simplifient les réactions chimiques dans les organismes vivants. Dès son plus jeune âge, Warshel s'est intéressé au fonctionnement des enzymes. C'est la coopération entre les enzymes qui rend la vie possible. Elles contrôlent pratiquement toute la chimie du vivant. Pour comprendre la vie, il faut comprendre les enzymes.

Pour pouvoir simuler les réactions enzymatiques, Levitt et Warshel devaient faire collaborer plus harmonieusement la physique classique et la physique quantique. Il leur a fallu plusieurs années pour surmonter tous les obstacles. Ils ont commencé leurs explorations à l'institut Weizmann à Rehovot, mais lorsque Levitt a terminé sa formation post-doctorale quelques années plus tard, il est retourné à Cambridge où Warshel l'a rejoint. En 1976, ils atteignirent leur objectif et publièrent le premier modèle informatisé d'une réaction enzymatique. Leur programme était révolutionnaire, car il pouvait être utilisé pour n'importe quel type de molécule. La taille des molécules n'était plus un problème pour simuler des réactions chimiques.

Au cœur de l'action

Lorsque les chimistes modélisent des processus chimiques aujourd'hui, ils appliquent la puissance là où elle est nécessaire. Ils effectuent des calculs de physique quantique exigeants sur les électrons et les noyaux atomiques qui ont un impact direct sur le processus chimique. Ils obtiennent ainsi la meilleure résolution possible là où c'est important. Les autres parties des molécules sont modélisées à l'aide d'équations classiques.

Afin de ne pas gaspiller la puissance de calcul, Michael Levitt et Arieh Warshel ont encore réduit la charge de calcul. L'ordinateur ne doit pas toujours tenir compte de chaque atome dans les parties les moins intéressantes de la molécule. Ils ont montré qu'il est possible de fusionner plusieurs atomes au cours des calculs.

Dans les calculs modernes, les scientifiques ajoutent une troisième couche à la simulation. En simplifiant quelque peu, l'ordinateur peut, dans des zones très éloignées du processus chimique, regrouper les atomes et les molécules en une seule masse homogène. Dans la communauté scientifique, on parle dans ce cas de « milieu diélectrique ».

C'est à l'avenir de décider jusqu'où les simulations nous mèneront

Le fait que les scientifiques puissent aujourd'hui utiliser des ordinateurs pour réaliser des expériences a permis de mieux comprendre le déroulement des processus chimiques. La force des méthodes développées par Martin Karplus, Michael Levitt et Arieh Warshel réside dans leur universalité. Elles peuvent être utilisées pour étudier tous les types de chimie, des molécules de la vie aux processus chimiques industriels. Les scientifiques peuvent optimiser les cellules photovoltaïques, les catalyseurs des véhicules à moteur ou même les médicaments, pour ne citer que quelques exemples.

Mais les progrès ne s'arrêteront pas là. Dans l'une de ses publications, Michael Levitt évoque l'un de ses rêves : simuler un organisme vivant au niveau moléculaire. L'idée est séduisante. Les modèles informatiques développés par les lauréats du prix Nobel de chimie 2013 sont des outils puissants. C'est à l'avenir qu'il appartiendra de déterminer dans quelle mesure ils peuvent faire progresser nos connaissances.

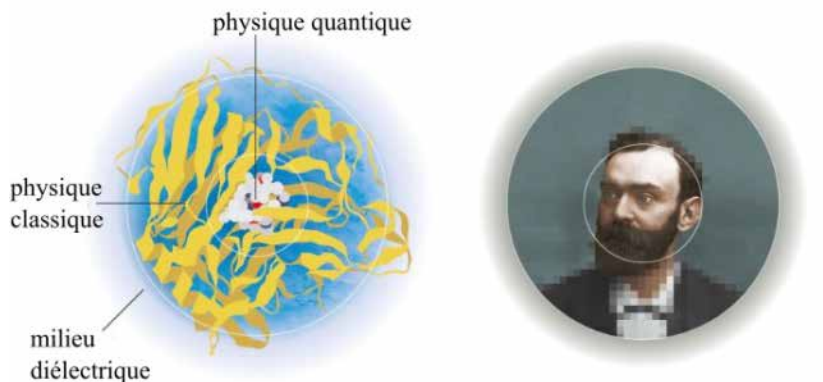


FIG. 87 – Aujourd’hui, lorsque les scientifiques modélisent des processus moléculaires, ils appliquent la puissance informatique là où elle est nécessaire. Au cœur du système, les calculs sont basés sur la physique quantique. Plus loin de l’action, ils sont basés sur la physique classique. Dans les couches les plus externes, les atomes et les molécules sont même regroupés en une masse homogène. Ces simplifications permettent d’effectuer des calculs sur de très grands systèmes chimiques.

Repères biographiques

- Martin Karplus, né en 1930 à Vienne en Autriche, docteur en 1953 de l’institut de technologie de Californie, professeur conventionné de l’université de Strasbourg et professeur de chimie émérite de l’université Harvard ;
- Michael Levitt, né en 1947 à Pretoria en Afrique du Sud, docteur en 1971 de l’université de Cambridge au Royaume-Uni, professeur en recherche sur le cancer à l’école de médecine de l’université Stanford ;
- Arieh Warshel, né en 1940 dans le kibboutz de Sdé-Nahum (actuellement en Israël), docteur en 1969 de l’institut Weizmann des sciences, professeur émérite de l’université de Californie du Sud à Los Angeles.

La microscopie à fluorescence à très haute résolution

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2014 à

- Eric Betzig, de l'institut médical Howard-Hughes à Ashburn en Virginie,
- Stefan W. Hell, de l'institut Max-Planck de chimie biophysique à Göttingen et du Centre allemand de recherche sur le cancer à Heidelberg,
- William E. Moerner, de l'université Stanford,

« pour le développement de la microscopie à fluorescence à très haute résolution ».

Les lauréats ont reçu ce prix pour avoir contourné une limitation scientifique présumée stipulant qu'un microscope optique ne peut jamais donner une résolution meilleure que 0,2 micromètre. En utilisant la fluorescence des molécules, les scientifiques peuvent désormais surveiller les interactions entre les molécules individuelles à l'intérieur des cellules, observer l'agrégation des protéines liées aux maladies et suivre la division cellulaire au niveau nanométrique.

Globules rouges, bactéries, cellules de levure et spermatozoïdes. Lorsque les scientifiques du XVII^e siècle ont étudié pour la première fois des organismes vivants au microscope optique, un nouveau monde s'est ouvert devant leurs yeux. Ce fut la naissance de la microbiologie. Depuis lors, le microscope optique est l'un des outils les plus importants de la boîte à outils des sciences de la vie. D'autres méthodes de microscopie, comme la microscopie électronique, nécessitent des mesures préparatoires qui finissent par tuer la cellule.

Des molécules lumineuses qui dépassent une limite physique

Pendant longtemps, la microscopie optique a cependant été freinée par une restriction physique quant à la taille des structures qu'il est possible de distinguer. En 1873, le microscopiste Ernst Abbe a publié une équation qui démontre que la résolution d'un microscope est limitée, entre autres, par la longueur d'onde de la lumière. Pendant la majeure partie du XX^e siècle, cette équation a conduit les scientifiques à penser

que, dans les microscopes optiques, ils ne pourraient jamais observer des objets plus petits que la moitié environ de la longueur d'onde de la lumière, soit 0,2 micromètre (fig. 88). Les contours de certains organites des cellules comme les mitochondries, véritables centrales énergétiques, étaient visibles. Mais il était impossible de discerner des objets plus petits et de suivre par exemple les interactions entre les protéines individuelles dans la cellule. C'est un peu comme si l'on pouvait voir les bâtiments d'une ville sans pouvoir discerner la façon dont les citoyens y vivent et y mènent leur vie. Pour bien comprendre le fonctionnement d'une cellule, il faut pouvoir suivre le travail des molécules individuelles.

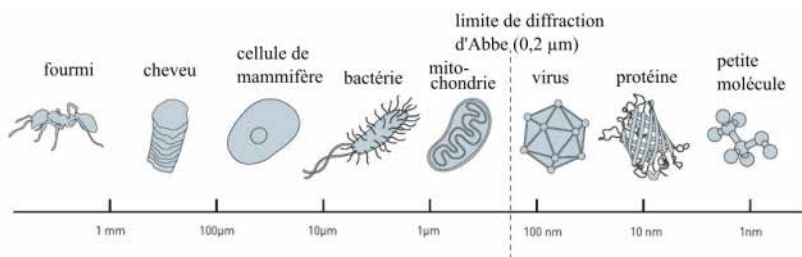


FIG. 88 – À la fin du XIX^e siècle, Ernst Abbe a défini la limite de la résolution des microscopes optiques à environ la moitié de la longueur d'onde de la lumière, soit environ 0,2 micromètre. Cela signifie que les scientifiques pouvaient distinguer des cellules entières, ainsi que certaines parties de la cellule appelées organites. Cependant, ils ne seraient jamais en mesure de discerner quelque chose d'aussi petit qu'un virus de taille normale ou des protéines individuelles.

L'équation d'Abbe est toujours valable, mais elle a tout de même été contournée. Eric Betzig, Stefan W. Hell et William E. Moerner ont reçu le prix Nobel de chimie 2014 pour avoir fait entrer la microscopie optique dans une nouvelle dimension en utilisant des molécules fluorescentes. Théoriquement, il n'existe plus de structure trop petite pour être étudiée. La microscopie est ainsi devenue la nanoscopie.

L'histoire du contournement de la limite de diffraction d'Abbe suit des voies parallèles. Deux principes différents sont récompensés, qui ont été développés indépendamment l'un de l'autre. Nous commençons en 1993, dans un appartement d'étudiant du sud-ouest de la Finlande, où Stefan Hell a eu une idée brillante en feuilletant un manuel d'optique quantique.

La révolte de la jeunesse contre la limite de diffraction d'Abbe est accueillie avec scepticisme

Depuis qu'il a obtenu son doctorat à l'université de Heidelberg en 1990, Stefan Hell cherche un moyen de contourner la limitation définie par Ernst Abbe plus d'un siècle auparavant. L'idée de remettre en question un principe aussi bien établi était séduisante. Mais en Allemagne, des scientifiques de haut niveau avaient répondu à son enthousiasme par le scepticisme. Stefan Hell s'était donc réfugié dans le froid du Nord. Un professeur de l'université de Turku, qui travaillait sur la microscopie à fluorescence, lui a proposé de faire partie de son équipe de recherche. Hell était convaincu qu'il devait y avoir un moyen de contourner la limite de diffraction d'Abbe. Lorsqu'il a lu les mots « émission stimulée » dans le livre sur l'optique quantique, une nouvelle piste de réflexion s'est dessinée dans son esprit : « À ce moment-là, je me suis rendu compte que j'avais enfin trouvé un concept concret à poursuivre, un véritable fil conducteur. » C'est ce qu'il a déclaré en 2009. Penchons-nous sur son idée.

La solution : une lampe de poche de taille nanométrique qui balaie l'échantillon

À Turku, Stefan Hell a travaillé sur la microscopie à fluorescence, une technique dans laquelle les scientifiques utilisent des molécules fluorescentes pour obtenir des images de certaines parties de la cellule. Ils peuvent par exemple utiliser des anticorps fluorescents qui se fixent spécifiquement sur l'ADN cellulaire. Les scientifiques excitent les anticorps à l'aide d'une brève impulsion lumineuse, ce qui les fait briller pendant un court instant. Si les anticorps se fixent sur l'ADN, ils rayonnent à partir du centre de la cellule, où l'ADN est emballé dans le noyau cellulaire. De cette manière, les scientifiques peuvent voir où se trouve une certaine molécule. Mais ils n'avaient pu localiser que des groupes de molécules, tels que des brins d'ADN enchevêtrés. La résolution était trop faible pour discerner les chaînes d'ADN individuelles. Imaginez que vous puissiez voir un rouleau de fil sans pouvoir suivre le fil lui-même.

Lorsque Stefan Hell lut un article sur l'émission stimulée, il se rendit compte qu'il serait possible de concevoir une sorte de nanolampe de poche qui pourrait balayer l'échantillon, un nanomètre à la fois. En utilisant l'émission stimulée, les scientifiques peuvent éteindre les molécules fluorescentes. Ils dirigent un faisceau laser vers les molécules qui

perdent immédiatement leur énergie et deviennent sombres. En 1994, Stefan Hell a publié un article exposant ses idées. Dans la méthode proposée, dite de déperdition par émission stimulée (STED en anglais), une impulsion lumineuse excite toutes les molécules fluorescentes, tandis qu'une autre impulsion lumineuse éteint la fluorescence de toutes les molécules, à l'exception de celles qui se trouvent dans un volume de taille nanométrique situé au milieu (fig. 89). Seul ce volume est alors enregistré. En balayant l'échantillon et en mesurant continuellement les niveaux de lumière, il est possible d'obtenir une image complète. Plus le volume de fluorescence est petit à un moment donné, plus la résolution de l'image finale est élevée. En principe, il n'y a donc plus de limite à la résolution des microscopes optiques.

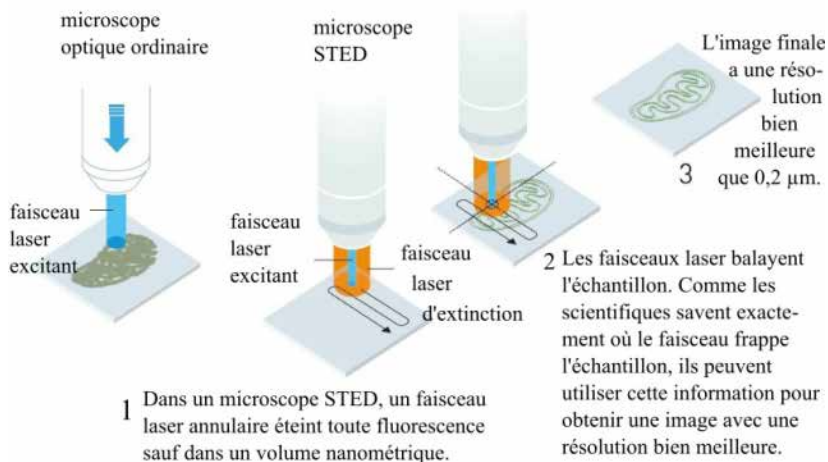


FIG. 89 – *Le principe de la microscopie STED*

Développement de la première nanolampe de poche en Allemagne

L'article théorique de Stefan Hell n'a pas suscité d'émoi immédiat, mais il était suffisamment intéressant pour que Stefan Hell se voie offrir un poste à l'institut Max-Planck de chimie biophysique de Göttingen. Dans les années qui ont suivi, il a concrétisé ses idées en mettant au point un microscope STED. En 2000, il a pu démontrer que ses idées

fonctionnaient réellement dans la pratique, notamment en obtenant l'image d'une bactérie *E. coli* à une résolution jamais atteinte auparavant dans un microscope optique (fig. 90).

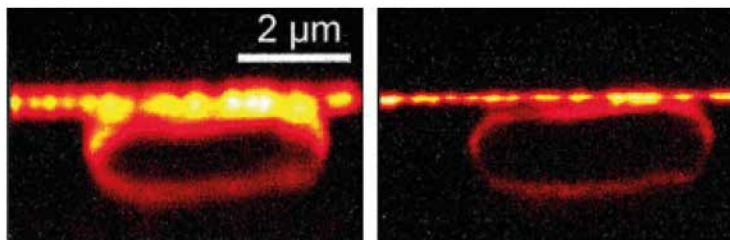


FIG. 90 – L'une des premières images prises par Stefan Hell à l'aide d'un microscope STED. À gauche, une bactérie *E. coli* photographiée en microscopie conventionnelle ; à droite, la même bactérie photographiée en STED. La résolution de l'image STED est trois fois meilleure. Image tirée de Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 97, p. 8206–8210.

Le microscope STED recueille la lumière d'une multitude de petits volumes pour créer un grand ensemble. En revanche, le second principe récompensé, la microscopie à molécule unique, implique la superposition de plusieurs images. Eric Betzig et W. E. Moerner (qui a toujours été appelé par ses initiales W. E.) ont indépendamment l'un de l'autre apporté différentes idées fondamentales à son développement. Les bases ont été posées lorsque Moerner a réussi à détecter une seule petite molécule fluorescente.

Moerner, premier à détecter une seule molécule fluorescente

Dans la plupart des méthodes chimiques, par exemple pour la mesure de l'absorption et de la fluorescence, les scientifiques étudient des millions de molécules simultanément. Les résultats de ces expériences représentent une sorte de molécule typique moyenne. Les scientifiques ont dû accepter cette situation puisque rien d'autre n'était possible, mais ils ont longtemps rêvé de mesurer des molécules individuelles, car plus les connaissances sont riches et détaillées, plus il est possible de comprendre par exemple comment les maladies se développent.

C'est pourquoi, en 1989, lorsque Moerner a été le premier scientifique au monde à mesurer l'absorption de la lumière par une molécule

unique, ce fut une réussite capitale. À l'époque, il travaillait au centre de recherche d'IBM à San José en Californie. Cette expérience a ouvert la voie à un nouvel avenir et a incité de nombreux chimistes à s'intéresser aux molécules uniques. L'un d'entre eux était Eric Betzig, dont les réalisations seront abordées ci-dessous.

Huit ans plus tard, Moerner a franchi l'étape suivante vers la microscopie à molécule unique, en s'appuyant sur la découverte de la protéine à fluorescence verte, déjà récompensée par le prix Nobel.

Des lampes de taille moléculaire qui s'allument et s'éteignent

En 1997, Moerner a rejoint l'université de Californie à San Diego, où Roger Tsien, futur lauréat du prix Nobel, essayait de faire en sorte que la protéine à fluorescence verte soit fluorescente dans toutes les couleurs de l'arc-en-ciel. La protéine verte a été isolée à partir d'une méduse fluorescente. Sa force réside dans sa capacité à rendre visibles d'autres protéines à l'intérieur des cellules vivantes. Grâce au génie génétique, les scientifiques fixent la protéine à fluorescence verte à d'autres protéines. La lumière verte révèle ensuite exactement l'emplacement de la protéine marquée dans la cellule.

Moerner a découvert que la fluorescence d'une variante de la protéine à fluorescence verte pouvait être activée et désactivée à volonté. Lorsqu'il excitait la protéine avec une lumière d'une longueur d'onde de 488 nanomètres, la protéine commençait à devenir fluorescente, mais la fluorescence s'estompait au bout d'un certain temps. Quelle que soit la quantité de lumière qu'il dirigeait ensuite sur la protéine, la fluorescence était perdue. Il s'est avéré que la lumière d'une longueur d'onde de 405 nanomètres pouvait ramener la protéine à la vie. Lorsque la protéine était réactivée, elle produisait à nouveau une fluorescence à 488 nanomètres.

Moerner a dispersé ces protéines excitables dans un gel, de sorte que la distance entre chaque protéine soit supérieure à la limite de diffraction d'Abbe de 0,2 micromètre. Comme elles étaient peu dispersées, un microscope optique ordinaire pouvait discerner la lueur des molécules individuelles. Elles étaient comme de minuscules lampes avec des interrupteurs. Les résultats ont été publiés dans la revue scientifique *Nature* en 1997.

Cette découverte a permis à Moerner de démontrer qu'il est possible de contrôler optiquement la fluorescence de molécules uniques. Il résolvait ainsi un problème que Betzig avait formulé deux ans plus tôt.

Fatigué de la vie universitaire, mais obsédé par la limite de diffraction d'Abbe

Tout comme Stefan Hell, Eric Betzig était obsédé par l'idée de contourner la limite de diffraction d'Abbe. Au début des années 1990, il travaillait sur un nouveau type de microscopie optique appelé microscopie en champ proche aux laboratoires Bell dans le New Jersey. Dans la microscopie en champ proche, le rayon lumineux est émis par une pointe extrêmement fine placée à quelques nanomètres seulement de l'échantillon. Ce type de microscopie permet également de contourner la limite de diffraction d'Abbe, mais la méthode présente d'importantes faiblesses. Par exemple, la lumière émise a une portée si courte qu'il est difficile de visualiser les structures situées sous la surface des cellules.

En 1995, Betzig a conclu que la microscopie en champ proche ne pouvait plus être améliorée. En outre, il ne se sentait pas à l'aise dans le monde universitaire et a décidé de mettre fin à sa carrière de chercheur. Sans savoir où aller ensuite, il a quitté les laboratoires Bell. Mais la limite de diffraction d'Abbe est restée dans son esprit. Au cours d'une promenade par une froide journée d'hiver, une nouvelle idée lui vint à l'esprit : serait-il possible de contourner la limite de diffraction en utilisant des molécules ayant des propriétés différentes, des molécules fluorescentes de couleurs différentes ?

Inspiré par Moerner, entre autres, Betzig avait déjà détecté la fluorescence de molécules uniques à l'aide de la microscopie en champ proche. Il a commencé à se demander si un microscope ordinaire pouvait produire la même résolution élevée si les différentes molécules brillaient avec des couleurs différentes, comme le rouge, le jaune et le vert. L'idée était de faire en sorte que le microscope enregistre une image par couleur. Si toutes les molécules d'une même couleur sont dispersées et ne sont jamais plus proches les unes des autres que les 0,2 micromètres stipulés par la limite de diffraction d'Abbe, leur position peut être déterminée très précisément. Lorsque ces images sont ensuite superposées, l'image complète obtient une résolution bien supérieure à la limite de diffraction d'Abbe. Les molécules rouges, jaunes et vertes peuvent être distinguées même si leur distance n'est que de quelques nanomètres. La limite de diffraction d'Abbe pourrait ainsi être contournée. Cependant, des problèmes pratiques se sont posés, par exemple le manque de molécules présentant un nombre suffisant de propriétés optiques distinguables.

En 1995, Betzig a publié ses idées théoriques dans la revue *Optics*

Letters, puis a quitté le monde universitaire pour rejoindre l'entreprise de son père.

Les protéines à fluorescence verte le ramènent à la microscopie

Pendant de nombreuses années, Betzig a été totalement déconnecté de la communauté des chercheurs. Mais un jour, il a repris goût à la science. En se replongeant dans la littérature scientifique, il est tombé pour la première fois sur la protéine à fluorescence verte. La découverte d'une protéine capable de rendre d'autres protéines visibles à l'intérieur des cellules a ravivé les réflexions de Betzig sur la manière de contourner la limite de diffraction d'Abbe.

La véritable percée a eu lieu en 2005, lorsqu'il est tombé sur des protéines fluorescentes pouvant être activées à volonté, semblables à celles que Moerner avait détectées en 1997 au niveau d'une seule molécule. Betzig a compris qu'une telle protéine était l'outil nécessaire pour mettre en œuvre l'idée qui lui était venue dix ans plus tôt. Les molécules fluorescentes n'ont pas besoin d'être de couleurs différentes, elles peuvent tout aussi bien être fluorescentes à des moments différents.

Dépasser la limite d'Abbe en superposant des images

Un an plus tard, Betzig a démontré, en collaboration avec des scientifiques travaillant sur les protéines fluorescentes excitables, que son idée tenait la route. Les scientifiques ont notamment fixé la protéine fluorescente sur la membrane enveloppant le lysosome, la station de recyclage de la cellule. En utilisant une impulsion lumineuse, les protéines ont été activées pour la fluorescence, mais comme l'impulsion était très faible, seule une fraction d'entre elles s'est mise à briller. En raison de leur petit nombre, elles se trouvaient presque toutes à une distance supérieure à la limite de diffraction d'Abbe de 0,2 micromètre. La position de chaque protéine lumineuse a donc pu être enregistrée très précisément dans le microscope. Au bout d'un certain temps, lorsque leur fluorescence s'est éteinte, les scientifiques ont activé un nouveau sous-groupe de protéines. Là encore, l'impulsion était si faible que seule une fraction des protéines s'est mise à briller, ce qui a permis d'enregistrer une autre image. Cette procédure a ensuite été répétée encore et encore.

En superposant les images, Betzig a obtenu une image de haute résolution de la membrane du lysosome. Sa résolution était bien meilleure

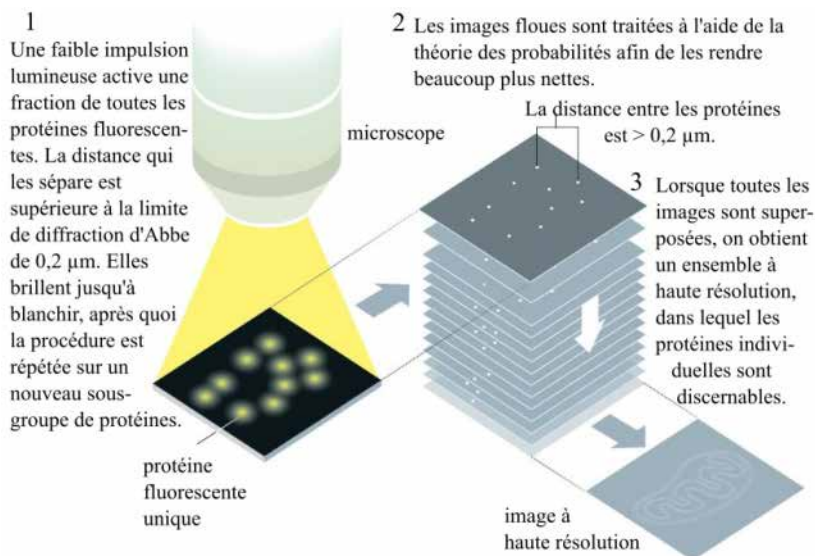


FIG. 91 – *Le principe de la microscopie à molécule unique.*

que la limite de diffraction d'Abbe. Un article publié dans la revue *Science* en 2006 a ensuite présenté ce travail révolutionnaire.

Les lauréats continuent de percer les secrets les plus intimes de la vie

Les méthodes développées par Betzig, Hell et Moerner ont donné naissance à plusieurs techniques de nanoscopie et sont actuellement utilisées dans le monde entier. Les trois lauréats sont toujours des chercheurs actifs au sein de la communauté importante et croissante de scientifiques qui sont le fer de lance de l'innovation dans le domaine de la nanoscopie. Lorsqu'ils dirigent leurs puissants nanoscopes vers les plus petits éléments de la vie, ils produisent également des connaissances de pointe. Hell a scruté l'intérieur de cellules nerveuses vivantes afin de mieux comprendre les synapses du cerveau. Moerner a étudié les protéines en relation avec la maladie de Huntington. Betzig a suivi la division cellulaire à l'intérieur d'embryons. Ce ne sont là que quelques exemples parmi tant d'autres. Une chose est sûre, les lauréats du prix Nobel de chimie 2014 ont jeté les bases du développement de connais-

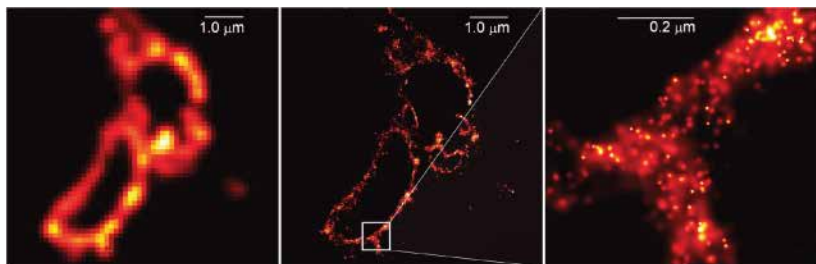


FIG. 92 – *L'image centrale montre des membranes de lysosomes. C'est l'une des premières images prises par Betzig en utilisant la microscopie à molécule unique. À gauche, la même image prise en microscopie conventionnelle. À droite, l'image des membranes a été agrandie. Notez l'échelle de 0,2 micromètre, équivalente à la limite de diffraction d'Abbe. La résolution est nettement améliorée. Image tirée de Science, vol. 313, p. 1642–1645.*

sances de la plus haute importance pour l'humanité.

Repères biographiques

- Eric Betzig, né en 1960 à Ann Arbor dans le Michigan, docteur en 1988 de l'université Cornell, chef de groupe à l'institut médical Howard-Hughes à Ashburn en Virginie ;
- Stefan W. Hell, né en 1962 à Arad en Roumanie, docteur en 1990 de l'université de Heidelberg, directeur à l'institut Max-Planck de chimie biophysique à Göttingen et chef de division au Centre allemand de recherche sur le cancer à Heidelberg ;
- William E. Moerner, né en 1953 à Pleasanton en Californie, docteur en 1982 de l'université Cornell, professeur de chimie et de physique appliquée à l'université Stanford.

Les mécanismes de réparation de l'ADN

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2015 à

- Tomas Lindahl, de l'institut Francis-Crick et des laboratoires de Clare Hall dans le Hertfordshire au Royaume-Uni,
 - Paul Modrich, de l'institut médical Howard-Hughes et de l'école de médecine de l'université Duke à Durham en Caroline du Nord,
 - Aziz Sancar, de l'université de Caroline du Nord à Chapel Hill,
- « pour des études sur les mécanismes de réparation de l'ADN ».

D'une cellule à l'autre, d'une génération à l'autre, l'information génétique qui régit la formation de l'être humain circule dans notre corps depuis des centaines de milliers d'années. Elle est constamment soumise aux agressions de l'environnement, et pourtant elle reste étonnamment intacte. Tomas Lindahl, Paul Modrich et Aziz Sancar ont reçu le prix Nobel de chimie en 2015 pour avoir identifié et expliqué comment la cellule répare son ADN et protège l'information génétique.

La base de votre identité a été créée lorsque 23 chromosomes d'un spermatozoïde se sont combinés avec 23 chromosomes d'un ovule. Ensemble ils ont formé la version originale de votre génome, votre matériel génétique. Toutes les informations génétiques nécessaires à votre création étaient présentes dans cette fusion. Si quelqu'un avait retiré les molécules d'ADN de cette première cellule et les avait alignées, elles auraient fait deux mètres de long.

Lorsque l'ovule fécondé s'est ensuite divisé, les molécules d'ADN ont été copiées et la cellule fille a également obtenu un ensemble complet de chromosomes. Les cellules se sont ensuite à nouveau divisées : deux sont devenues quatre, quatre sont devenues huit. Après la première semaine, vous étiez composé de 128 cellules, chacune avec son propre matériel génétique. La longueur totale de votre ADN commençait à approcher les 300 mètres.

Aujourd'hui, après des milliards et des milliards de divisions cellulaires, votre ADN pourrait s'étendre jusqu'au Soleil et revenir environ 250 fois. Bien que votre matériel génétique ait été copié autant de fois, la copie la plus récente est remarquablement similaire à l'original qui a été créé dans l'œuf fécondé. C'est là que les molécules de la vie font preuve de leur grandeur, car cela devrait être impossible d'un

point de vue chimique. Tous les processus chimiques sont sujets à des erreurs aléatoires. En outre, votre ADN est soumis quotidiennement à des radiations nocives et à des molécules réactives. En fait, vous auriez dû être un chaos chimique bien avant de devenir un fœtus.

Votre ADN est surveillé par un essaim de protéines

Notre ADN reste étonnamment intact, année après année, grâce à une foule de mécanismes de réparation moléculaire : un essaim de protéines qui surveillent les gènes. Elles relisent continuellement le génome et réparent les dommages survenus. Le prix Nobel de chimie 2015 a été décerné à Tomas Lindahl, Paul Modrich et Aziz Sancar pour avoir cartographié ces processus fondamentaux au niveau moléculaire. Leur travail systématique a apporté une contribution décisive à la compréhension du fonctionnement de la cellule vivante, ainsi que des connaissances sur les causes moléculaires de plusieurs maladies héréditaires et sur les mécanismes à l'origine du développement du cancer et du vieillissement.

Tomas Lindahl, Paul Modrich et Aziz Sancar ont, indépendamment les uns des autres, cartographié plusieurs processus de réparation de l'ADN pertinents pour l'homme. L'histoire commence avec Tomas Lindahl, né dans le même pays qu'Alfred Nobel.

La vie existe : l'ADN doit donc être réparable

« À quel point l'ADN est-il stable ? » s'est interrogé Tomas Lindahl à la fin des années 1960. À l'époque, la communauté scientifique pensait que la molécule d'ADN, le fondement de toute vie, était extrêmement résistante. Il ne pouvait en être autrement. L'évolution nécessite des mutations, mais seulement un petit nombre par génération. Si l'information génétique était trop instable, aucun organisme pluricellulaire n'existerait. Pendant son postdoctorat à l'université de Princeton aux États-Unis, Tomas Lindahl a travaillé sur la molécule d'ARN, une cousine moléculaire de l'ADN. Cela ne s'est pas bien passé. Dans son expérience, il a dû chauffer l'ARN, ce qui a inévitablement entraîné une dégradation rapide des molécules. On savait que l'ARN était plus sensible que l'ADN, mais si l'ARN était détruit si rapidement sous l'effet de la chaleur, les molécules d'ADN pouvaient-elles vraiment être stables pendant toute une vie ? Lindahl s'est penché sur cette question.

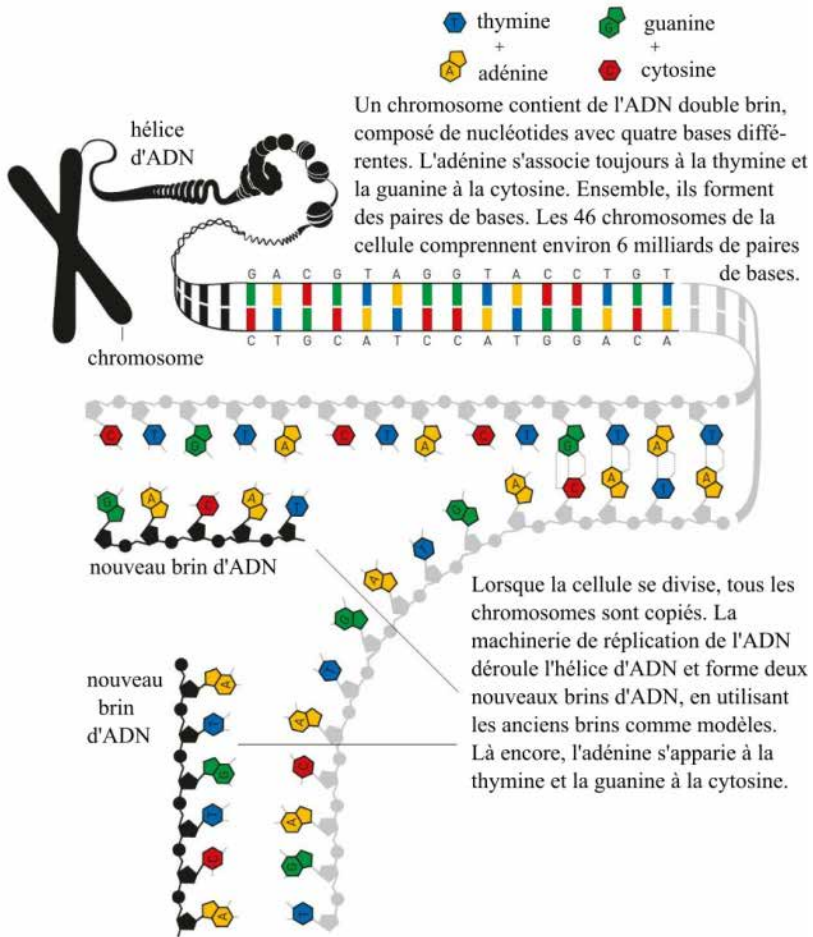


FIG. 93 – Un chromosome contient de l'ADN à double brin, composé de nucléotides avec quatre bases différentes. L'adénine s'associe toujours à la thymine et la guanine à la cytosine. Ensemble, ils forment des paires de bases. Les 46 chromosomes de la cellule comprennent environ 6 milliards de paires de bases.

Il faudra attendre quelques années avant qu'il ne commence à chercher une réponse à cette question. Il était alors retourné en Suède, à l'institut Karolinska de Stockholm. Quelques expériences simples ont confirmé la justesse de ses soupçons : l'ADN subit une dégradation lente mais perceptible. Lindahl a estimé que le génome subissait chaque jour des milliers de dégradations potentiellement dévastatrices, une fréquence manifestement incompatible avec l'existence de l'homme sur Terre. Il en a conclu qu'il devait exister des systèmes moléculaires pour réparer tous ces défauts de l'ADN. Avec cette idée, Tomas Lindahl a ouvert la porte à un champ de recherche entièrement nouveau.

Des enzymes spéciales éliminent les altérations de l'ADN

En utilisant l'ADN bactérien qui, tout comme l'ADN humain, se compose de nucléotides avec les bases adénine, guanine, cytosine et thymine, Tomas Lindahl a commencé à chercher des enzymes de réparation. L'une des faiblesses chimiques de l'ADN est que la cytosine perd facilement un groupe aminé, ce qui peut entraîner une altération de l'information génétique. Dans la double hélice de l'ADN, la cytosine s'apparie toujours avec la guanine, mais lorsque le groupe aminé disparaît, les restes endommagés ont tendance à s'apparier avec l'adénine. Par conséquent, si ce défaut persiste, une mutation se produira lors de la prochaine réplication de l'ADN. Lindahl a compris que la cellule devait disposer d'une protection contre ce phénomène et a pu identifier une enzyme bactérienne qui élimine les restes endommagés de cytosines de l'ADN. En 1974, il a publié ses découvertes.

Tomas Lindahl rassemble les éléments de la réparation par excision de base

Ce fut le début de 35 années de travail fructueux, au cours desquelles Tomas Lindahl a découvert et examiné de nombreuses protéines de la boîte à outils de la cellule pour la réparation de l'ADN. Au début des années 1980, une relation l'a conduit en Grande-Bretagne, où il a pris un poste au Fonds impérial de recherche sur le cancer à Londres. En 1986, il est devenu directeur des tout nouveaux laboratoires de Clare Hall, connus par la suite pour leur créativité scientifique. Petit à petit, Lindahl a reconstitué une image moléculaire du fonctionnement de la réparation par excision de base, un processus dans lequel les glycosylases, des enzymes similaires à celle qu'il avait découverte en 1974,

constituent la première étape du processus de réparation de l'ADN. La réparation par excision de bases existe également chez l'homme. En 1996, Tomas Lindahl a réussi à recréer *in vitro* le processus de réparation chez l'homme.

Le facteur décisif pour Tomas Lindahl a été la prise de conscience que l'ADN subit inévitablement des changements, même lorsque la molécule se trouve dans l'environnement protecteur de la cellule. Or on sait depuis longtemps que l'ADN peut être endommagé par des agressions environnementales telles que les rayons UV. Le mécanisme utilisé par la majorité des cellules pour réparer les dommages causés par les UV, la réparation par excision de nucléotides, a été mis en évidence par Aziz Sancar, né à Savur en Turquie et professionnellement actif aux États-Unis.

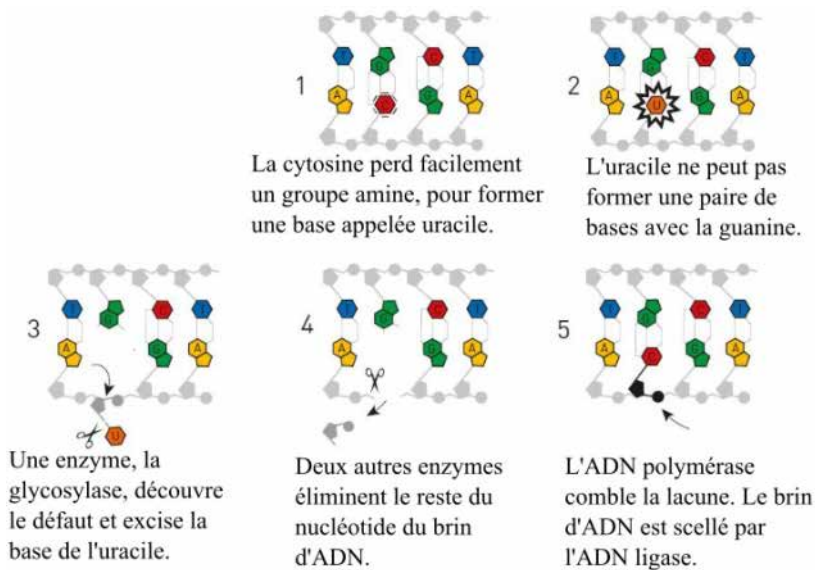


FIG. 94 – Réparation par excision de base. *L'excision de base répare l'ADN lorsque une base d'un nucléotide est endommagée, par exemple la cytosine.*

La biochimie est préférable à la vie de médecin

La fascination d’Aziz Sancar pour les molécules de la vie s’est développée alors qu’il étudiait la médecine à Istanbul. Après avoir obtenu son diplôme, il a travaillé quelques années comme médecin dans la campagne turque, mais en 1973 il décida d’étudier la biochimie. Un phénomène en particulier a éveillé son intérêt : lorsque des bactéries sont exposées à des doses mortelles de rayons UV, elles se rétablissent soudainement si elles sont éclairées par une lumière bleue dans le domaine du visible. Sancar s’est interrogé sur cet effet presque magique : comment fonctionnait-il chimiquement ?

L’Américain Claud Rupert avait étudié ce phénomène. Aziz Sancar a rejoint son laboratoire à l’université du Texas à Dallas. En 1976, en utilisant les outils de biologie moléculaire de l’époque, il réussit à cloner le gène de l’enzyme qui répare l’ADN endommagé par les UV, la photolyase, et à obtenir une surproduction de l’enzyme par les bactéries. Ce travail a fait l’objet d’une thèse de doctorat, mais les gens n’ont guère été impressionnés. Trois candidatures à des postdoctorats se sont soldées par autant de refus. Ses études sur la photolyase ont dû être mises de côté. Afin de poursuivre ses travaux sur la réparation de l’ADN, Aziz Sancar a accepté un poste de technicien de laboratoire à l’école de médecine de l’université Yale, une institution de premier plan dans ce domaine. C’est là qu’il a commencé les travaux qui allaient lui permettre d’obtenir le prix Nobel de chimie.

Aziz Sancar : comment les cellules réparent les dommages causés par les UV

À l’époque, il était clair que les bactéries disposaient de deux systèmes pour réparer les dommages causés par les UV : outre la photolyase dépendante de la lumière, un second système fonctionnant dans l’obscurité avait été découvert. Les nouveaux collègues d’Aziz Sancar à Yale avaient étudié ce système dans l’obscurité depuis le milieu des années 1960, en utilisant trois souches de bactéries sensibles aux UV et porteuses de trois mutations génétiques différentes : *uvrA*, *uvrB* et *uvrC*.

Comme pour ses études précédentes sur la photolyase, Sancar a commencé à étudier la machinerie moléculaire du système dans l’obscurité. En quelques années, il est parvenu à identifier, isoler et caractériser les enzymes codées par les gènes *uvrA*, *uvrB* et *uvrC*. Lors d’expériences

in vitro révolutionnaires, il a montré que ces enzymes peuvent identifier un dommage causé par les UV, en pratiquant deux incisions dans le brin d'ADN, une de chaque côté de la partie endommagée. Un fragment de 12 à 13 nucléotides, comprenant la lésion, est alors éliminé.

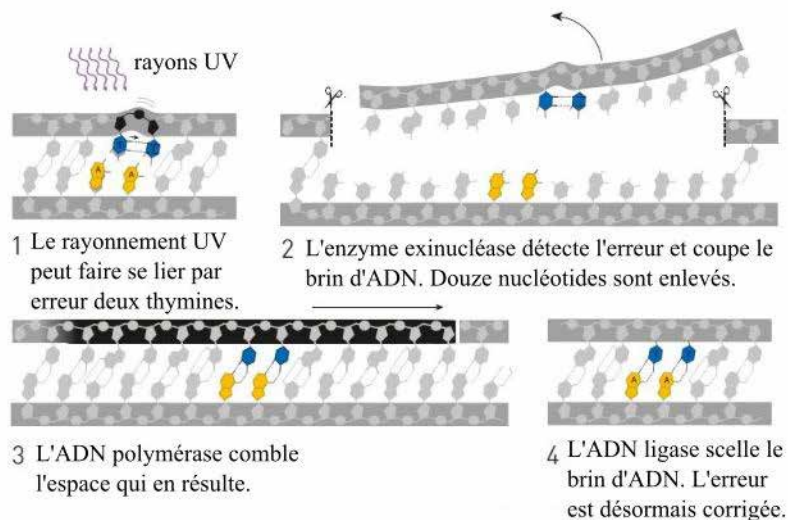


FIG. 95 – Réparation par excision de nucléotide. *L'excision de nucléotides répare les altérations de l'ADN causées par les rayons UV ou par des substances cancérogènes comme celles contenues dans la fumée de cigarette.*

Des mécanismes similaires de réparation des dommages causés par les UV chez l'homme et les bactéries

La capacité d'Aziz Sancar à produire des connaissances sur les détails moléculaires du processus a modifié l'ensemble du domaine de la recherche. Il a publié ses résultats en 1983. Ses réalisations lui ont permis d'obtenir un poste de professeur associé en biochimie à l'université de Caroline du Nord à Chapel Hill. C'est là, et avec la même précision, qu'il a décrit les étapes suivantes de la réparation par excision des nucléotides. Parallèlement, avec d'autres chercheurs parmi lesquels Tomas Lindahl, Sancar a étudié la réparation par excision des

nucléotides chez l'homme. La machinerie moléculaire qui élimine les dommages causés par les UV sur l'ADN humain est plus complexe que son homologue bactérien, mais, en termes chimiques, la réparation par excision des nucléotides fonctionne de la même manière dans tous les organismes.

Qu'est-il advenu de l'intérêt initial de Sancar pour la photolyase ? Il est finalement revenu sur cette enzyme et a découvert le mécanisme responsable de la réanimation de la bactérie. En outre, il a contribué à démontrer qu'un équivalent humain de la photolyase nous aide à régler l'horloge circadienne.

Passons maintenant aux travaux de Paul Modrich. Lui aussi est parti d'une vague idée de mécanisme de réparation, qu'il a ensuite ciselée avec d'élégants détails moléculaires.

Cela vaut la peine d'apprendre les secrets de l'ADN

Paul Modrich a grandi dans une petite ville du nord du Nouveau-Mexique aux États-Unis. La diversité des vastes paysages a éveillé son intérêt pour la nature, mais son père, professeur de biologie, lui a dit un jour : « Tu devrais t'intéresser à cette histoire d'ADN. » C'était en 1963, l'année où James Watson et Francis Crick avaient reçu le prix Nobel pour avoir découvert la structure de l'ADN.

Quelques années plus tard, cet ADN est devenu un élément central de la vie de Paul Modrich. Au début de sa carrière de chercheur, en tant que doctorant à Stanford, pendant son stage post-doctoral à Harvard et en tant que professeur assistant à l'université Duke, il a examiné une série d'enzymes qui affectent l'ADN : l'ADN ligase, l'ADN polymérase et l'enzyme de restriction EcoRI. Lorsque vers la fin des années 1970 il s'est intéressé à la « méthylase Dam », il est tombé sur un autre élément de l'ADN qui allait l'occuper pendant une grande partie de sa carrière scientifique.

L'imbrication de deux courants de recherche

La méthylase Dam associe des groupes méthyles à l'ADN. Paul Modrich a montré que ces groupes méthyles pouvaient fonctionner comme des panneaux de signalisation, aidant une enzyme de restriction particulière à couper le brin d'ADN au bon endroit. Cependant, quelques années auparavant, Matthew Meselson, biologiste moléculaire

à l'université Harvard, avait suggéré une autre fonction de signalisation pour les groupes méthyles de l'ADN.

En recourant à la biologie moléculaire, Meselson avait construit un virus de bactérie dont l'ADN présentait plusieurs occurrences de bases non concordantes. Par exemple, A pouvait être placé en face de C, au lieu de T. Lorsqu'il a laissé ces virus infecter des bactéries, celles-ci ont corrigé les déséquilibres. Personne ne savait pourquoi les bactéries avaient développé cette fonction. Mais en 1976, Meselson a notamment émis l'hypothèse qu'il pouvait s'agir d'un mécanisme de réparation qui corrigeait les correspondances erronées qui se produisent parfois lors de la réplication de l'ADN. Si tel était le cas, a poursuivi Meselson, les groupes méthyles sur l'ADN aidaient peut-être la bactérie à identifier le brin à utiliser comme modèle lors de la correction. Comme le nouveau brin d'ADN (la réplique défectueuse) n'était pas encore méthylé, c'est peut-être ainsi qu'il a pu être identifié et corrigé ?

C'est ici, dans le cadre de la méthylation de l'ADN, que les chemins de Paul Modrich et de Matthew Meselson se sont croisés. Ensemble ils ont créé un virus dont l'ADN présentait un certain nombre de défauts de concordance. Cette fois, la méthylase Dam de Modrich a également été utilisée pour ajouter des groupes méthyles à l'un des brins d'ADN. Lorsque ces virus ont infecté des bactéries, celles-ci ont systématiquement corrigé le brin d'ADN dépourvu de groupes méthyles. La conclusion de Modrich et Meselson était que la réparation des erreurs d'appariement de l'ADN est un processus naturel qui corrige les erreurs qui se produisent lorsque l'ADN est copié, en reconnaissant le brin défectueux par son état non méthylé.

Paul Modrich illustre la réparation des erreurs d'appariement de l'ADN

Pour Paul Modrich, cette découverte a donné le coup d'envoi d'une décennie de travail systématique, de clonage et de cartographie d'une enzyme après l'autre dans le processus de réparation des erreurs d'appariements. Vers la fin des années 1980, il a pu recréer le mécanisme moléculaire complexe de réparation *in vitro* et l'étudier en détail. Ces travaux ont été publiés en 1989.

Paul Modrich, tout comme Tomas Lindahl et Aziz Sancar, a également étudié la version humaine du système de réparation. Nous savons aujourd'hui que toutes les erreurs qui surviennent lors de la copie du génome humain, sauf une sur mille, sont corrigées par le système de

réparation. Cependant, nous ne savons toujours pas avec certitude comment le brin d'origine est identifié dans le cas de la réparation des erreurs d'appariement chez l'homme. La méthylation de l'ADN a d'autres fonctions dans notre génome que dans celui des bactéries, de sorte que quelque chose d'autre doit régir le choix du brin qui est corrigé. Ceci reste à élucider.

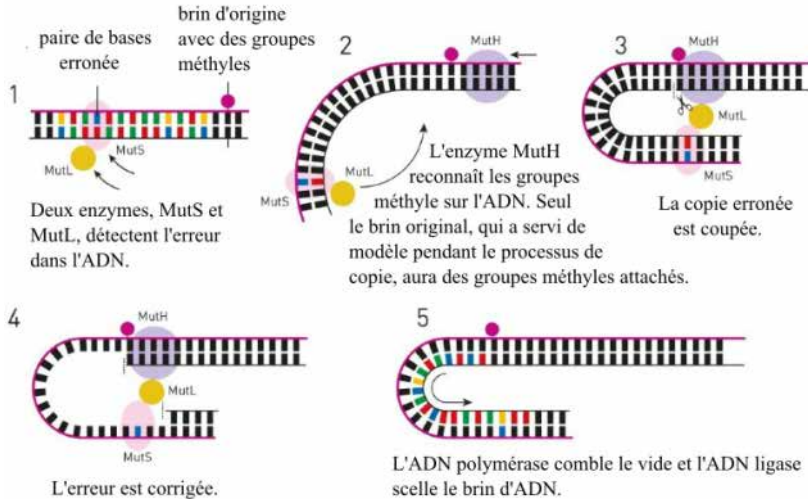


FIG. 96 – Réparation des erreurs d'appariement. Lorsque l'ADN est copié pendant la division cellulaire, des nucléotides mal appariés sont parfois incorporés dans le nouveau brin. Sur mille erreurs de ce type, une seule n'est pas réparée en moyenne.

Les défauts des systèmes de réparation sont à l'origine du cancer

Outre la réparation par excision des bases, la réparation par excision des nucléotides et la réparation des erreurs d'appariement, il existe plusieurs autres mécanismes qui assurent la maintenance de notre ADN. Chaque jour, ils réparent des milliers de lésions de l'ADN causées par le soleil, la fumée de cigarette ou d'autres substances génotoxiques. Ils s'opposent continuellement aux altérations spontanées de l'ADN.

Pour chaque division cellulaire, la réparation des erreurs d'appariement corrige quelques milliers d'erreurs. Sans ces mécanismes de réparation, notre génome s'effondrerait. Si un seul de ces composants est défaillant, l'information génétique se modifie rapidement et le risque de cancer augmente. Une atteinte congénitale du processus de réparation par excision des nucléotides est à l'origine du *xeroderma pigmentosum*, la maladie des « enfants de la Lune ». Les personnes qui en souffrent sont extrêmement sensibles aux rayons UV et développent un cancer de la peau après s'être exposées au soleil. Les défauts dans la réparation des erreurs d'appariement de l'ADN augmentent par exemple le risque de développer un cancer du côlon héréditaire.

En fait, dans de nombreuses formes de cancer, un ou plusieurs de ces systèmes de réparation ont été entièrement ou partiellement désactivés. Cela rend l'ADN des cellules cancéreuses instable, ce qui explique en partie pourquoi les cellules cancéreuses mutent souvent et deviennent résistantes à la chimiothérapie. En même temps, ces cellules malades sont encore plus dépendantes des systèmes de réparation qui fonctionnent encore. Sans eux, leur ADN serait trop endommagé et les cellules mourraient. Les chercheurs tentent d'utiliser cette faiblesse pour développer de nouveaux médicaments contre le cancer. L'inhibition d'un système de réparation restant leur permet de ralentir ou d'arrêter complètement la croissance du cancer. L'olaparib est un exemple de médicament qui inhibe un système de réparation dans les cellules cancéreuses.

En conclusion, la recherche fondamentale menée par les lauréats du prix Nobel de chimie 2015 a non seulement permis d'approfondir nos connaissances sur notre fonctionnement, mais pourrait également conduire à la mise au point de traitements susceptibles de sauver des vies. Ou pour reprendre les mots de Paul Modrich : « C'est pourquoi la recherche basée sur la curiosité est si importante. On ne sait jamais où cela va nous mener... Un peu de chance aide aussi. »

Repères biographiques

- Tomas Lindahl, né en 1938 à Stockholm, docteur en 1967 de l'institut Karolinska à Stockholm, professeur de chimie médicale et physiologique à l'université de Göteborg de 1978 à 1982, chef de groupe émérite à l'institut Francis-Crick et directeur émérite de la recherche sur le cancer aux laboratoires de Clare Hall dans le Hertfordshire au Royaume-Uni ;

- Paul Modrich, né en 1946 aux États-Unis, docteur en 1973 de l'université Stanford, chercheur à l'institut médical Howard-Hughes et professeur de biochimie à la faculté de médecine de l'université Duke en Caroline du Nord ;
- Aziz Sancar, né en 1946 à Savur en Turquie, docteur en 1977 de l'université du Texas à Dallas, professeur de biochimie et de biophysique à l'école de médecine de l'université de Caroline du Nord à Chapel Hill.

Les machines moléculaires

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2016 à

— Jean-Pierre Sauvage, de l'université de Strasbourg,

— J. Fraser Stoddart, de l'université Northwestern à Evanston dans l'Illinois,

— Bernard L. Feringa, de l'université de Groningue aux Pays-Bas, « pour la conception et la synthèse de machines moléculaires ».

Les lauréats ont développé des machines moléculaires mille fois plus fines qu'un cheveu. Voici l'histoire de la façon dont ils ont réussi à relier des molécules entre elles pour concevoir tout ce qui va d'un minuscule ascenseur à des moteurs et des muscles miniatures.

Jusqu'à quel point peut-on réduire la taille des machines ? C'est la question que le lauréat du prix Nobel Richard Feynman, célèbre pour ses prédictions des années 1950 sur le développement des nanotechnologies, a posée au début d'une conférence visionnaire en 1984. Pieds nus, vêtu d'un polo rose et d'un short beige, il s'est tourné vers le public et a déclaré : « Parlons maintenant de la possibilité de fabriquer des machines dont les pièces mobiles sont minuscules. »

Il était convaincu qu'il était possible de construire des machines dont les dimensions étaient de l'ordre du nanomètre. Celles-ci existent déjà dans la nature. Il a donné l'exemple des flagelles des bactéries, des macromolécules en forme de tire-bouchon qui, lorsqu'elles tournent, font avancer les bactéries. Mais l'homme, avec ses mains gigantesques, pourrait-il construire des machines si petites qu'il faudrait un microscope électronique pour les voir ?

Une vision futuriste : les machines moléculaires existeront d'ici 25 à 30 ans

Une solution possible consisterait à construire une paire de mains mécaniques plus petites que les vôtres, qui construiraient à leur tour une paire de mains plus petites, qui construiraient des mains encore plus petites, et ainsi de suite, jusqu'à ce qu'une paire de mains minuscules puisse construire des machines tout aussi minuscules. Cela a été tenté, dit Feynman, mais sans grand succès.

Une autre stratégie, en laquelle Richard Feynman croyait davantage, consistait à construire la machinerie de bas en haut. Dans sa construction théorique, différentes substances comme le silicium sont pulvérisées sur une surface, une couche d'atomes après l'autre. Certaines couches sont ensuite partiellement dissoutes et enlevées, créant ainsi des pièces mobiles qui peuvent être contrôlées à l'aide d'un courant électrique. Dans la vision futuriste de Feynman, une telle construction pourrait être utilisée pour créer un obturateur optique pour un minuscule appareil photo.

L'objectif de cette conférence était de stimuler les chercheurs présents dans l'auditoire, de les inciter à tester les limites de ce qu'ils croyaient possible. Lorsque Feynman a finalement replié ses notes, il a regardé l'auditoire et a dit malicieusement : « Amusez-vous à reconcevoir toutes sortes de machines familières, pour voir si vous pouvez le faire. Et dans 25 à 30 ans, il y aura une utilité pratique à tout cela. Mais je ne sais pas laquelle. »

Ce que ni Feynman, ni les chercheurs présents dans l'auditoire ne savaient à l'époque, c'est que le premier pas vers la machinerie moléculaire avait déjà été franchi, mais d'une manière assez différente de celle prédite par Feynman.

Des molécules mécaniquement imbriquées

Au milieu du XX^e siècle, dans le cadre des efforts visant à construire des molécules de plus en plus sophistiquées, des chimistes ont tenté de produire des chaînes moléculaires dans lesquelles des molécules en forme d'anneau étaient reliées entre elles. Celui qui y parviendrait ne créerait pas seulement une nouvelle molécule étonnante, mais aussi un nouveau type de liaison. Normalement, les molécules sont maintenues ensemble par de fortes liaisons covalentes dans lesquelles les atomes partagent des électrons. Le rêve était de créer des liaisons mécaniques, où les molécules seraient imbriquées sans que les atomes n'interagissent directement les uns avec les autres (fig. 97).

Dans les années 1950 et 1960, plusieurs groupes de recherche ont signalé que leurs tubes à essai contenaient des chaînes moléculaires, mais les quantités produites étaient faibles et les méthodes si complexes qu'elles étaient d'une utilité limitée. Ces progrès étaient davantage considérés comme une curiosité que comme de la chimie fonctionnelle. Après des années d'échecs, beaucoup ont perdu espoir. Au début des années 80, le domaine était en proie à la lassitude. Cependant, la

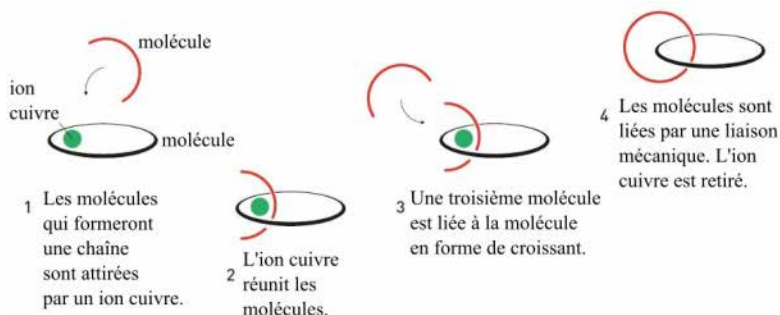


FIG. 97 – Jean-Pierre Sauvage a utilisé un ion de cuivre pour imbriquer des molécules à l'aide d'une liaison mécanique.

grande percée s'est produite en 1983. À l'aide d'un ion cuivre ordinaire, un groupe de recherche français, dirigé par le chimiste Jean-Pierre Sauvage, a pris le contrôle des molécules.

Jean-Pierre Sauvage rassemble des molécules autour d'un ion de cuivre

Comme souvent dans la recherche, l'inspiration est venue d'un tout autre domaine. Jean-Pierre Sauvage travaillait dans le domaine de la photochimie, où les chimistes développent des complexes moléculaires capables de capter l'énergie contenue dans les rayons du soleil et de l'utiliser pour déclencher des réactions chimiques. Lorsque Jean-Pierre Sauvage a construit un modèle de l'un de ces complexes photochimiquement actifs, il a soudain constaté qu'il ressemblait à une chaîne moléculaire : deux molécules étaient entrelacées autour d'un ion cuivre central.

Cette découverte a entraîné un changement radical dans l'orientation des recherches de Jean-Pierre Sauvage. En utilisant le complexe photochimique comme modèle, son groupe de recherche a construit une molécule en forme d'anneau et une autre en forme de croissant de manière à ce qu'elles soient attirées par un ion de cuivre (fig. 97). L'ion cuivre a fourni une sorte de force de cohésion qui a maintenu les molécules ensemble. Dans un deuxième temps, le groupe a utilisé la chimie pour souder la molécule en forme de croissant avec une troisième molécule de manière à former un nouvel anneau, créant ainsi le premier

maillon d'une chaîne. Les chercheurs ont ensuite pu retirer l'ion cuivre, qui avait rempli sa fonction.

Les chimistes parlent du rendement d'une réaction : le pourcentage des molécules initiales qui forment la molécule cible. Lors de précédentes tentatives de création de molécules liées, les chercheurs avaient obtenu au mieux un rendement de quelques pour cent. Grâce à l'ion cuivre, Sauvage a pu augmenter le rendement jusqu'à atteindre le chiffre impressionnant de 42 %. Soudain, les chaînes moléculaires sont devenues plus qu'une simple curiosité.

Grâce à cette méthode révolutionnaire, Sauvage a revigoré le domaine de la chimie topologique : les chercheurs y utilisent souvent des ions métalliques pour imbriquer des molécules dans des structures de plus en plus complexes, allant de longues chaînes à des nœuds compliqués. Jean-Pierre Sauvage et J. Fraser Stoddart (nous reviendrons bientôt sur lui) ont été les chefs de file dans ce domaine et leurs groupes de recherche ont créé des versions moléculaires de symboles culturels tels que le nœud de trèfle, le nœud de Salomon et les anneaux borroméens (fig. 98).

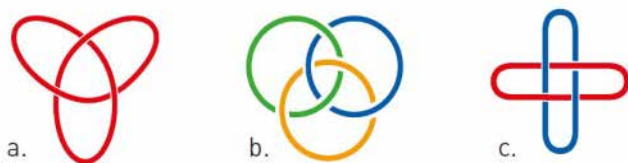


FIG. 98 – a) Jean-Pierre Sauvage a créé une molécule en forme de nœud de trèfle. Ce symbole se retrouve dans les croix celtiques, les pierres runiques et les représentations du marteau de Thor (Mjölnir). Dans le christianisme, il symbolise la Sainte Trinité. b) Fraser Stoddart a réalisé des anneaux borroméens moléculaires. En Italie, la famille Borromée utilisait ce symbole sur son bouclier. On le trouve sur les pierres gravées en vieux norrois et il a également symbolisé la Sainte Trinité. c) Stoddart et Sauvage ont réalisé une version moléculaire du nœud de Salomon, symbole de la sagesse du roi Salomon. Il a été fréquemment utilisé dans l'art islamique et se retrouve dans des mosaïques romaines.

Cependant, ces noeuds moléculaires esthétiques ne sont qu'une diversion dans l'histoire du prix Nobel de chimie 2016. Revenons aux machines moléculaires.

Sauvage fait le premier pas vers un moteur moléculaire

Jean-Pierre Sauvage s'est rapidement rendu compte que les chaînes moléculaires (appelées caténanes, du latin *catena*) ne constituaient pas seulement une nouvelle classe de molécules, mais qu'il avait également fait le premier pas vers la création d'une machine moléculaire. Pour qu'une machine puisse accomplir une tâche, elle doit être constituée de plusieurs parties qui peuvent se déplacer les unes par rapport aux autres. Les deux anneaux imbriqués répondent à cette exigence. En 1994, le groupe de recherche de Jean-Pierre Sauvage a également réussi à produire un caténane dans lequel un anneau tournait de manière contrôlée d'un tour autour de l'autre anneau lorsqu'on lui apportait de l'énergie. Il s'agissait du premier embryon d'une machine moléculaire non biologique.

Le deuxième embryon de machine moléculaire a été produit par un chimiste qui a grandi dans une ferme écossaise sans électricité ni aucune autre commodité moderne.

Fraser Stoddart enfle un anneau moléculaire sur un axe moléculaire

Enfant, J. Fraser Stoddart n'avait ni télévision ni ordinateur. Pour s'occuper, il faisait des puzzles, acquérant ainsi une compétence dont les chimistes ont besoin : reconnaître des formes et voir comment elles peuvent être reliées entre elles. Il a également été attiré par la chimie en raison de la perspective de devenir un artiste moléculaire, capable de sculpter de nouvelles formes, des formes que le monde n'avait jamais vues auparavant.

Lorsque Fraser Stoddart a mis au point l'une des créations moléculaires à l'origine du prix Nobel de chimie 2016, il a également utilisé le potentiel de la chimie pour concevoir des molécules qui s'attirent les unes les autres. En 1991, son groupe de recherche a construit un anneau ouvert qui manquait d'électrons et une longue tige, ou axe, qui présentait des structures riches en électrons à deux endroits (fig. 99). Lorsque les deux molécules se rencontrent dans une solution, les molécules pauvres en électrons sont attirées par les molécules riches en électrons. L'anneau s'enfile sur l'axe. Dans l'étape suivante, le groupe de recherche a fermé l'ouverture de l'anneau pour qu'il reste sur l'axe moléculaire. Il a ainsi créé, avec un rendement élevé, un rotaxane : une molécule en forme d'anneau qui est mécaniquement attachée à un axe.

Fraser Stoddart a ensuite utilisé la liberté de mouvement de l'anneau le long de l'axe. Lorsqu'il apportait de la chaleur, l'anneau sautait d'avant en arrière comme une minuscule navette entre les deux parties riches en électrons de l'axe (fig. 99). En 1994, il a pu contrôler complètement ce mouvement, rompant ainsi avec le caractère aléatoire qui régit les mouvements dans les systèmes chimiques.

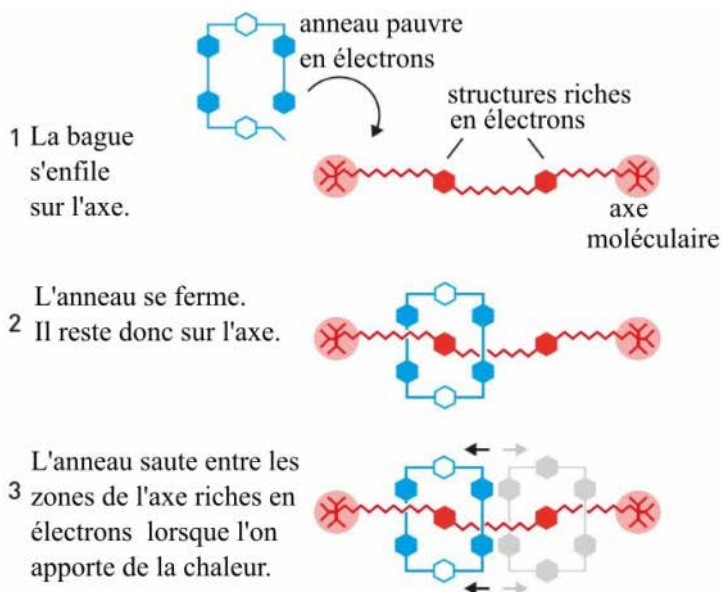


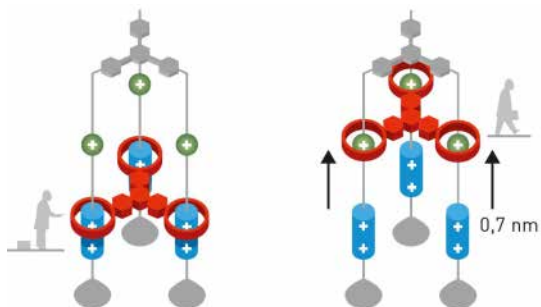
FIG. 99 – Fraser Stoddart a créé une navette moléculaire capable de se déplacer de manière contrôlée le long d'un axe.

Un ascenseur, un muscle et une minuscule puce électronique

Depuis 1994, le groupe de recherche de Stoddart a utilisé différents rotaxanes pour construire de nombreuses machines moléculaires, dont un ascenseur (en 2004, fig. 100), qui peut s'élever de 0,7 nanomètre au-dessus d'une surface, et un muscle artificiel (en 2005), où les rotaxanes plient une très fine lamelle d'or.

En partenariat avec d'autres chercheurs, Fraser Stoddart a également mis au point une puce informatique à base de rotaxane dotée d'une mémoire de 20 kilooctets. Les transistors des puces informatiques

Fig. 100 – *L'ascenseur moléculaire de Fraser Stoddart.*



actuelles sont minuscules, mais gigantesques comparés aux transistors à base de molécules. Les chercheurs pensent que les puces électroniques moléculaires pourraient révolutionner la technologie informatique de la même manière que les transistors à base de silicium l'ont fait par le passé.

Jean-Pierre Sauvage a également étudié le potentiel des rotaxanes. En 2000, son groupe de recherche a réussi à enfiler deux molécules en boucle, formant une structure élastique qui rappelle les filaments d'un muscle humain (fig. 101). Ils ont également construit quelque chose qui peut être assimilé à un moteur, où l'anneau du rotaxane tourne alternativement dans différentes directions.

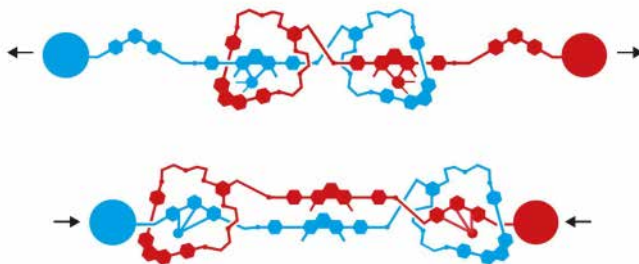


FIG. 101 – *Jean-Pierre Sauvage a enfilé deux boucles moléculaires l'une dans l'autre, afin que la structure puisse s'étirer et se contracter.*

Produire des moteurs qui tournent continuellement dans la même direction est un objectif important pour l'ingénierie moléculaire. De nombreuses tentatives ont été faites dans les années 1990, mais c'est le

Néerlandais Bernard (Ben) L. Feringa qui a été le premier à y parvenir.

Ben Feringa construit les premiers moteurs moléculaires

Tout comme Fraser Stoddart, Ben Feringa a grandi dans une ferme et a été attiré par la chimie en raison des possibilités infinies de créativité qu'elle offrait. Comme il l'a exprimé lors un entretien, « le pouvoir de la chimie n'est peut-être pas seulement de comprendre, mais aussi de créer, de fabriquer des molécules et des matériaux qui n'ont jamais existé auparavant. »

En 1999, lorsque Ben Feringa a produit le premier moteur moléculaire, il a utilisé un certain nombre d'astuces pour le faire tourner dans une seule et même direction. Normalement, les mouvements des molécules sont régis par le hasard. En moyenne, une molécule en rotation se déplace autant de fois vers la droite que vers la gauche. Mais Ben Feringa a conçu une molécule qui a été mécaniquement construite pour tourner dans un sens particulier (fig. 102)

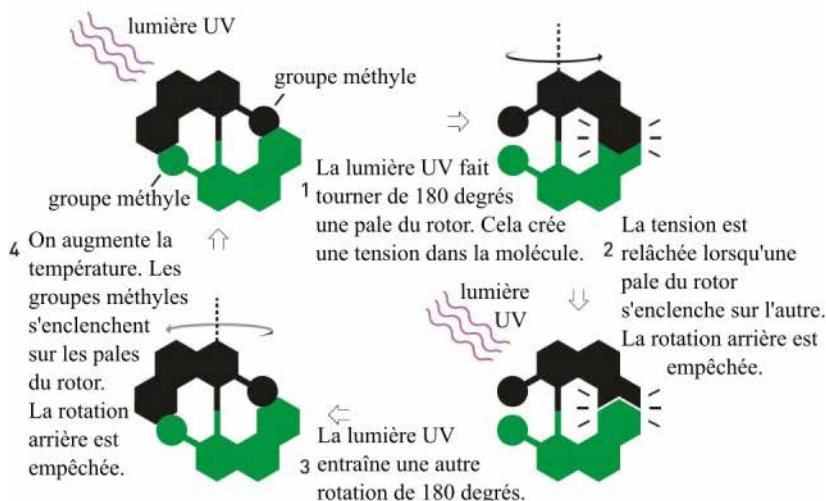


FIG. 102 – Lorsque Ben Feringa a créé le premier moteur moléculaire, celui-ci était mécaniquement construit pour tourner dans une direction particulière. Son groupe de recherche a optimisé le moteur pour qu'il tourne désormais à douze millions de tours par seconde.

La molécule était composée de quelque chose que l'on pourrait com-

parer à deux petites pales de rotor, deux grosses structures chimiques reliées par une double liaison entre deux atomes de carbone. Un groupe méthyle était attaché à chaque pale de rotor. Ces groupes, ainsi que des parties de la pale de rotor, fonctionnaient comme des cliquets qui forçaient la molécule à continuer à tourner dans le même sens. Lorsque la molécule est exposée à une impulsion de lumière ultraviolette, une lame de rotor saute de 180 degrés autour de la double liaison centrale. Le cliquet se met alors en place. Lors de l'impulsion lumineuse suivante, la lame du rotor a fait un autre bond de 180 degrés. Le processus se poursuit en tournant sans cesse dans le même sens.

Le premier moteur n'était pas vraiment rapide, mais le groupe de recherche de Feringa l'a optimisé. En 2014, le moteur tournait à une vitesse de douze millions de tours par seconde. En 2011, le groupe de recherche a également construit une nanovoiture à quatre roues motrices. Un châssis moléculaire a réuni quatre moteurs qui ont fonctionné comme des roues. Lorsque les roues tournent, la voiture avance sur une surface (fig. 103).

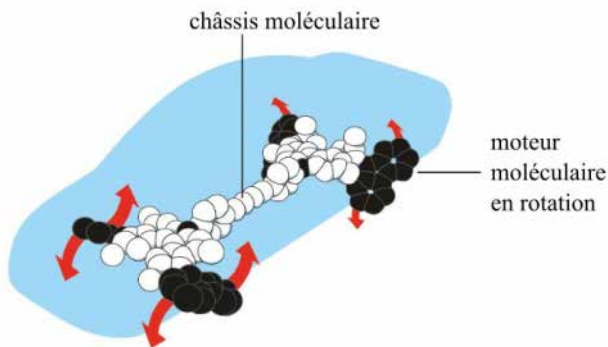


FIG. 103 – La nanovoiture à quatre roues motrices de Ben Feringa.

Un moteur moléculaire fait tourner un petit cylindre de verre

Dans une autre expérience frappante, le groupe de recherche de Ben Feringa a utilisé des moteurs moléculaires pour faire tourner un cylindre de verre de 28 micromètres de long (10 000 fois plus grand que les moteurs moléculaires). Au cours de l'expérience, les moteurs ont été incorporés dans un cristal liquide, un fluide doté d'une structure

cristalline. Les moteurs moléculaires ne représentent qu'un pour cent du cristal liquide, mais lorsque les chercheurs les ont fait tourner, les moteurs ont modifié la structure du cristal liquide au fur et à mesure qu'ils tournaient. Lorsque les chercheurs ont placé le cylindre de verre sur le cristal liquide, celui-ci a tourné grâce au mouvement fourni par les moteurs. Un film de ce processus peut être téléchargé à l'adresse www.nature.com/nature/journal/v440/n7081/supinfo/440163a.html.

Une boîte à outils moléculaire sur laquelle s'appuyer

Les progrès révolutionnaires réalisés par Jean-Pierre Sauvage, Fraser Stoddart et Ben Feringa dans le développement de machines moléculaires ont donné naissance à une boîte à outils de structures chimiques utilisées par des chercheurs du monde entier pour réaliser des créations de plus en plus sophistiquées. L'un des exemples les plus frappants est un robot moléculaire capable de saisir et de lier des acides aminés. Il a été construit en 2013 à partir d'un rotaxane.

D'autres chercheurs ont relié les moteurs moléculaires à de longs polymères, pour former un réseau complexe. Lorsque les moteurs moléculaires sont exposés à la lumière, ils enroulent les polymères en un faisceau désordonné. De cette manière, l'énergie lumineuse est stockée dans les molécules. Si les chercheurs trouvent une technique pour récupérer cette énergie, un nouveau type de batterie pourrait être développé. Le matériau rétrécit également lorsque les moteurs emmêlent les polymères, ce qui pourrait être utilisé pour développer des capteurs réagissant à la lumière.

Loin de l'équilibre : vers une chimie nouvelle et dynamique

Une partie importante des développements qui ont abouti au prix Nobel de chimie 2016 est que les chercheurs ont éloigné les systèmes moléculaires de ce que l'on appelle l'équilibre. Tous les systèmes chimiques s'efforcent d'atteindre l'équilibre, un état de moindre énergie, mais c'est en quelque sorte une impasse. Prenons l'exemple de la vie. Lorsque nous mangeons, les molécules du corps extraient l'énergie de la nourriture et poussent nos systèmes moléculaires hors de l'équilibre, vers des niveaux d'énergie plus élevés. Les biomolécules utilisent alors l'énergie pour alimenter les réactions chimiques nécessaires au fonctionnement de l'organisme. Si le corps était en équilibre chimique, nous serions morts.

Tout comme les molécules de la vie, les systèmes moléculaires artificiels de Sauvage, Stoddart et Feringa accomplissent une tâche contrôlée. La chimie a ainsi fait les premiers pas dans un monde nouveau. Le temps a clairement montré l'effet révolutionnaire de la miniaturisation de la technologie informatique, alors que nous n'avons vu que les premières étapes de ce qui pourrait résulter de la miniaturisation des machines. En termes de développement, le moteur moléculaire se trouve à peu près au même stade que le moteur électrique dans les années 1830, lorsque les chercheurs exposaient fièrement dans leurs laboratoires diverses manivelles et roues tournantes sans se douter qu'elles déboucheraient sur des machines à laver, des ventilateurs et des robots ménagers.

Ainsi, 32 ans après la conférence visionnaire de Feynman, nous ne pouvons que deviner les développements passionnants qui nous attendent. Cependant, nous avons une réponse définitive à sa question initiale : jusqu'à quelle taille peut-on réduire les machines ? Jusqu'à une taille mille fois moindre qu'une mèche de cheveux.

Repères biographiques

- Jean-Pierre Sauvage, né en 1944 à Paris, docteur en 1971 de l'université de Strasbourg, professeur émérite de cette même université et directeur de recherche émérite au Centre national de la recherche scientifique ;
- J. Fraser Stoddart, né en 1942 à Édimbourg, docteur en 1966 de l'université d'Édimbourg, professeur de chimie de l'université Northwestern à Evanston dans l'Illinois ;
- Bernard L. Feringa, né en 1951 à Barger-Compascuum aux Pays-Bas, docteur en 1978 de l'université de Groningue, professeur de chimie organique de cette même université.

Bibliographie

- SAUVAGE (Jean-Pierre), *L'Élégance des molécules*, Paris, humenSciences, 2022.

La cryomicroscopie électronique

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2017 à

- Jacques Dubochet, de l'université de Lausanne,
- Joachim Frank, de l'université Columbia à New York,
- Richard Henderson, du laboratoire de biologie moléculaire du Conseil de la recherche médicale à Cambridge au Royaume-Uni, « pour le développement de la cryomicroscopie électronique pour la détermination à haute résolution de la structure des biomolécules en solution ».

Les lauréats ont mis au point une méthode efficace permettant de produire des images tridimensionnelles des molécules de la vie. Grâce à la cryomicroscopie électronique, les chercheurs peuvent désormais geler les biomolécules en plein mouvement et les représenter avec une résolution au niveau atomique. Cette technologie a fait entrer la biochimie dans une nouvelle ère.

Ils ont capturé la vie dans ses moindres détails

Au cours des dernières années, de nombreuses structures étonnantes de la machinerie moléculaire de la vie ont été publiées dans la littérature scientifique (fig. 104) : l'aiguille d'injection des salmonelles pour attaquer les cellules, les protéines qui confèrent une résistance à la chimiothérapie et aux antibiotiques, les complexes moléculaires qui régissent les rythmes circadiens, les complexes réactionnels qui captent la lumière pour la photosynthèse, et un capteur de pression du type de celui qui nous permet d'entendre. Il ne s'agit là que de quelques exemples parmi les centaines de biomolécules qui ont été visualisées à l'aide de la cryomicroscopie électronique.

Lorsque les chercheurs ont commencé à soupçonner que le virus Zika était à l'origine de l'épidémie de lésions cérébrales chez les nouveau-nés au Brésil, ils se sont tournés vers la cryomicroscopie électronique pour visualiser le virus. En quelques mois, ils ont obtenu des images tridimensionnelles du virus à une résolution atomique et ont pu commencer à chercher des cibles potentielles pour les produits pharmaceutiques.

Jacques Dubochet, Joachim Frank et Richard Henderson ont fait des découvertes révolutionnaires qui ont permis le développement de la

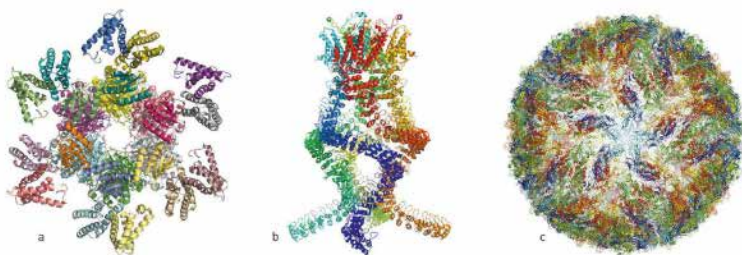


FIG. 104 – Ces dernières années, les chercheurs ont publié les structures atomiques de nombreux complexes protéiques de grande taille. a) Un complexe protéique qui régit le rythme circadien. b) Un capteur du type de celui qui lit les variations de pression dans l'oreille et qui nous permet d'entendre. c) Le virus Zika.

cryomicroscopie électronique. Cette méthode a fait entrer la biochimie dans une nouvelle ère, en facilitant plus que jamais la visualisation des biomolécules.

Les images : une clé importante pour la connaissance

Dans la première moitié du XX^e siècle, les biomolécules (protéines, ADN et ARN) formaient une *terra incognita* sur la carte de la biochimie. Les scientifiques savaient qu'elles jouaient un rôle fondamental dans la cellule, mais n'avaient aucune idée de leur aspect. Ce n'est que dans les années 1950, lorsque des chercheurs de Cambridge ont commencé à exposer des cristaux de protéines à des faisceaux de rayons X, qu'il a été possible pour la première fois de visualiser leurs structures ondulées et spiralées.

Au début des années 1980, l'utilisation de la cristallographie aux rayons X a été complétée par l'utilisation de la spectroscopie RMN (résonance magnétique nucléaire) pour l'étude des protéines à l'état solide et en solution. Cette technique révèle non seulement leur structure, mais aussi la façon dont elles se déplacent et interagissent avec d'autres molécules.

Grâce à ces deux méthodes, il existe aujourd'hui des bases de données contenant des milliers de modèles de biomolécules qui sont utilisés dans tous les domaines, de la recherche fondamentale au développement pharmaceutique. Les deux méthodes souffrent cependant de limitations

fondamentales. La RMN en solution ne fonctionne que pour des protéines relativement petites. La cristallographie aux rayons X exige que les molécules forment des cristaux bien organisés, comme lorsque l'eau se transforme en glace. Les images ressemblent aux portraits en noir et blanc des premiers appareils photo : leur pose rigide ne révèle que très peu de choses sur la dynamique de la protéine.

En outre, de nombreuses molécules ne parviennent pas à s'organiser en cristaux, ce qui a poussé Richard Henderson à abandonner la cristallographie aux rayons X dans les années 1970. C'est là que commence l'histoire du prix Nobel de chimie 2017.

Les problèmes posés par les cristaux ont incité Richard Henderson à changer de voie

Richard Henderson a obtenu son doctorat à Cambridge, bastion de la cristallographie aux rayons X. Il a utilisé cette méthode pour visualiser des protéines, mais des difficultés sont apparues lorsqu'il a tenté de cristalliser une protéine naturellement intégrée dans la membrane entourant la cellule.

Les protéines membranaires sont difficiles à gérer. Lorsqu'elles sont retirées de leur environnement naturel, à savoir la membrane, elles s'agglutinent souvent en une masse inutile. La première protéine membranaire sur laquelle Richard Henderson a travaillé était difficile à produire en quantités suffisantes. La seconde ne parvenait pas à cristalliser. Après des années de déception, il s'est tourné vers la seule alternative disponible : le microscope électronique.

On peut se demander si la microscopie électronique était vraiment envisageable à cette époque. La microscopie électronique à transmission, comme on l'appelle, fonctionne plus ou moins comme la microscopie ordinaire, mais un faisceau d'électrons est envoyé à travers l'échantillon au lieu de la lumière. La longueur d'onde des électrons est beaucoup plus courte que celle de la lumière, de sorte que le microscope électronique peut rendre visibles de très petites structures, voire la position d'atomes individuels.

En théorie, la résolution du microscope électronique était donc largement suffisante pour permettre à Henderson d'obtenir la structure atomique d'une protéine membranaire, mais le projet était quasiment impossible en pratique. Lorsque le microscope électronique a été inventé dans les années 1930, les scientifiques pensaient qu'il n'était adapté qu'à l'étude de la matière morte. En effet, le faisceau d'électrons intense

nécessaire à l'obtention d'images à haute résolution brûle la matière biologique. Si l'on affaiblit le faisceau, l'image perd son contraste et devient floue.

La microscopie électronique nécessite en outre un vide, une condition dans laquelle les biomolécules se détériorent en raison de l'évaporation de l'eau environnante. Lorsque les biomolécules se dessèchent, elles s'effondrent et perdent leur structure naturelle, ce qui rend les images inutilisables.

Presque tout indiquait que Richard Henderson échouerait, mais le projet a été sauvé par la protéine spéciale qu'il avait choisi d'étudier : la bactériorhodopsine.

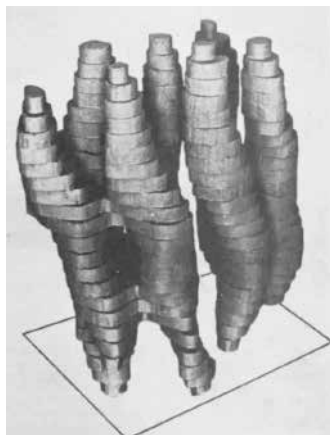
Le meilleur résultat obtenu jusque-là n'a pas suffi à Henderson

La bactériorhodopsine est une protéine de couleur violette qui est intégrée dans la membrane d'un organisme photosynthétique, où elle capte l'énergie des rayons du soleil. Au lieu de retirer la protéine sensible de la membrane, comme Richard Henderson avait essayé de le faire auparavant, son collègue et lui ont pris la membrane violette complète et l'ont placée sous le microscope électronique. Lorsque la protéine est restée entourée de la membrane, elle a conservé sa structure. Ils ont recouvert la surface de l'échantillon d'une solution de glucose qui l'a protégée du dessèchement dans le vide.

La dureté du faisceau d'électrons constituait un problème majeur, mais les chercheurs ont utilisé la façon dont les molécules de bactériorhodopsine sont disposées dans la membrane de l'organisme. Au lieu d'envoyer une dose complète d'électrons, ils ont fait circuler un faisceau plus faible à travers l'échantillon. Le contraste de l'image était faible et les chercheurs n'ont pas pu voir les molécules individuelles, mais ils ont utilisé le fait que les protéines étaient régulièrement disposées et orientées dans la même direction. Lorsque toutes les protéines diffractent les faisceaux d'électrons de manière presque identique, ils ont pu calculer une image plus détaillée sur la base de la figure de diffraction. Ils ont utilisé une approche mathématique similaire à celle utilisée dans la cristallographie aux rayons X.

À l'étape suivante, les chercheurs ont placé la membrane sous le microscope électronique, en prenant des photos sous différents angles. Ainsi, en 1975, il a été possible de produire un modèle 3D approximatif de la structure de la bactériorhodopsine (fig. 105), qui montrait comment la chaîne protéique se tortillait sept fois à travers la membrane.

Fig. 105 – *Le premier modèle grossier de la bactériorhodopsine, publié en 1975. Image tirée de la revue Nature, vol. 257, p. 28-32.*



Il s'agissait de la meilleure image d'une protéine jamais obtenue au moyen d'un microscope électronique. De nombreuses personnes ont été impressionnées par la résolution, qui était de 7 angströms (0,000 000 7 millimètre), mais cela n'était pas suffisant pour Richard Henderson. Son objectif était d'atteindre la même résolution que celle offerte par la cristallographie aux rayons X, soit environ 3 angströms. Il était convaincu que la microscopie électronique avait plus à offrir.

Henderson produit la première image avec une résolution atomique

Au cours des années suivantes, la microscopie électronique s'est progressivement améliorée. Les lentilles se sont améliorées et la cryotechnologie s'est développée (nous y reviendrons) : les échantillons sont refroidis à l'azote liquide pendant les mesures, ce qui les protège des dommages causés par le faisceau d'électrons.

Richard Henderson a progressivement ajouté des détails au modèle de la bactériorhodopsine. Pour obtenir les images les plus nettes, il est allé voir les meilleurs microscopes électroniques du monde. Ils avaient tous leurs faiblesses, mais se complétaient les uns les autres. Finalement, en 1990, quinze ans après avoir publié le premier modèle, Henderson a atteint son objectif et a pu présenter une structure de la bactériorhodopsine avec une résolution atomique (fig. 106).

Il a ainsi prouvé que la cryomicroscopie électronique pouvait fournir des images aussi détaillées que celles produites par la cristallographie

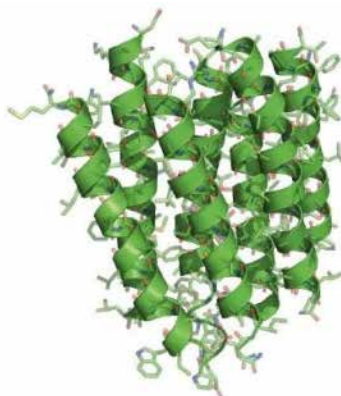


Fig. 106 – En 1990, Henderson a présenté une structure de la bactériorhodopsine avec une résolution atomique.

aux rayons X, ce qui a constitué une étape cruciale. Toutefois, ces progrès reposaient sur une exception : la manière dont la protéine s’empilait naturellement et régulièrement dans la membrane. Peu d’autres protéines s’ordonnent spontanément de cette manière. La question était de savoir si la méthode pouvait être généralisée : serait-il possible d’utiliser un microscope électronique pour produire des images tridimensionnelles à haute résolution de protéines dispersées au hasard dans l’échantillon et orientées dans des directions différentes ? Richard Henderson en était convaincu, tandis que d’autres pensaient qu’il s’agissait d’une utopie.

De l’autre côté de l’Atlantique, au ministère de la santé de l’État de New York, Joachim Frank s’efforçait depuis longtemps de trouver une solution à ce problème. En 1975, il a présenté une stratégie théorique selon laquelle les informations apparemment minimales contenues dans les images bidimensionnelles du microscope électronique pouvaient être fusionnées pour produire un ensemble tridimensionnel à haute résolution. Il lui a fallu plus d’une décennie pour concrétiser cette idée.

Frank affine l’analyse des images

La stratégie de Joachim Frank (fig. 107) consistait à demander à un ordinateur de faire la distinction entre les traces de protéines positionnées de manière aléatoire et leur arrière-plan dans une image floue obtenue au microscope électronique. Il a mis au point une méthode mathématique permettant à l’ordinateur d’identifier différents motifs récurrents dans l’image. L’ordinateur a ensuite classé les motifs similaires dans le même groupe et a fusionné les informations de ces images

pour produire une image moyenne et plus nette. Il a ainsi obtenu un certain nombre d'images bidimensionnelles à haute résolution montrant la même protéine mais sous des angles différents. Les algorithmes du logiciel ont été finalisés en 1981.

L'étape suivante consistait à déterminer mathématiquement comment les différentes images bidimensionnelles étaient reliées entre elles et à créer sur cette base une image 3D. Frank a publié cette partie de la méthode d'analyse d'images au milieu des années 1980 et l'a utilisée pour produire un modèle de la surface d'un ribosome, la gigantesque machinerie moléculaire qui construit les protéines à l'intérieur de la cellule.

La méthode de traitement d'images de Joachim Frank a été fondamentale pour le développement de la cryomicroscopie électronique. Revenons quelques années en arrière. En 1978, alors que Joachim Frank perfectionnait ses programmes informatiques, Jacques Dubochet a été recruté par le Laboratoire européen de biologie moléculaire de Heidelberg pour résoudre un autre problème fondamental du microscope électronique : comment les échantillons biologiques se dessèchent et sont endommagés lorsqu'ils sont exposés au vide.

Dubochet fabrique du verre à partir d'eau

En 1975, Henderson utilisait une solution de glucose pour protéger sa membrane de la déshydratation, mais cette méthode ne fonctionnait pas pour les biomolécules solubles dans l'eau. D'autres chercheurs ont essayé de congeler les échantillons parce que la glace s'évapore plus lentement que l'eau, mais les cristaux de glace perturbaient tellement les faisceaux d'électrons que les images étaient inutilisables.

La vaporisation de l'eau constituait un dilemme majeur. Cependant, Jacques Dubochet a vu une solution potentielle : refroidir l'eau si rapidement qu'elle se solidifie sous sa forme liquide pour former un verre au lieu de cristaux. Un verre semble être un matériau solide, mais il s'agit en fait d'un fluide, car ses molécules sont désordonnées.

Dubochet s'est rendu compte que s'il parvenait à faire en sorte que l'eau se transforme en verre, également connu sous le nom d'eau vitrifiée, le faisceau d'électrons se diffracterait uniformément et fournirait un arrière-plan uniforme.

Dans un premier temps, le groupe de recherche a tenté de vitrifier de minuscules gouttes d'eau dans de l'azote liquide à -196°C , mais n'y est parvenu que lorsqu'il a remplacé l'azote par de l'éthane, lui-même

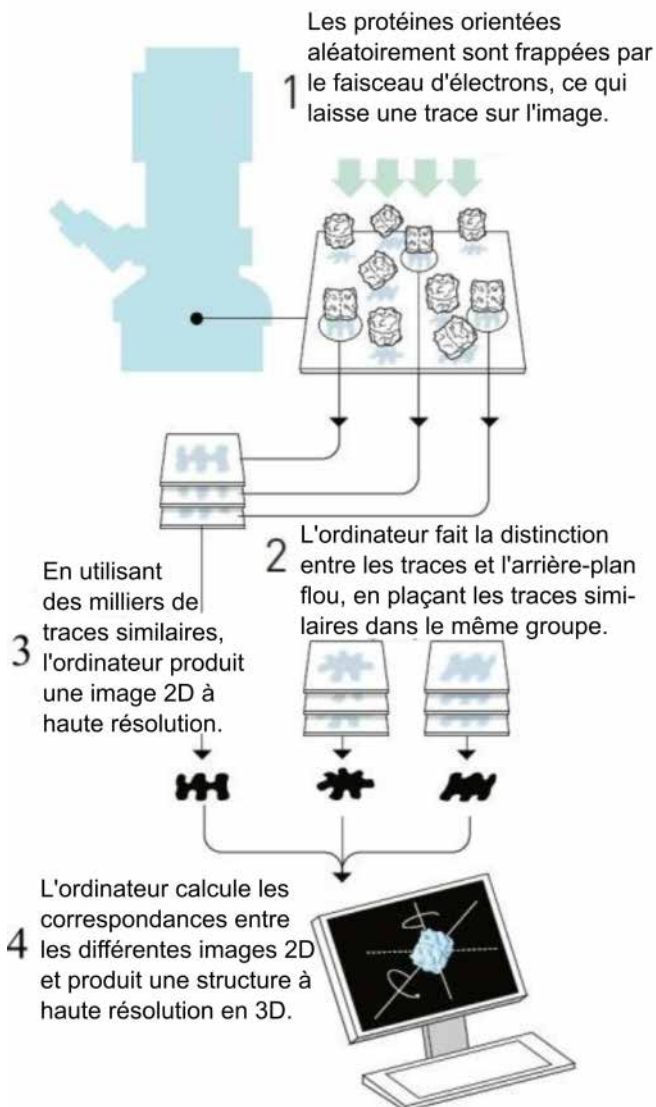


FIG. 107 – *L'analyse d'image de Frank pour les structures tridimensionnelles.*

refroidi par de l'azote liquide. Au microscope, ils ont vu une goutte qui ne ressemblait à rien de ce qu'ils avaient vu auparavant. Ils ont d'abord supposé qu'il s'agissait d'éthane, mais lorsque la goutte s'est légèrement réchauffée, les molécules se sont soudainement réarrangées et ont formé la structure familière d'un cristal de glace. Ce fut un triomphe, d'autant plus que certains chercheurs avaient affirmé qu'il était impossible de vitrifier des gouttes d'eau. On pense actuellement que l'eau vitrifiée est la forme d'eau la plus répandue dans l'Univers.

Une technique simple pour le contraste

Après la percée de 1982, le groupe de recherche de Dubochet a rapidement développé les bases de la technique qui est toujours utilisée en cryomicroscopie électronique (fig. 108). Ils ont dissous leurs échantillons biologiques, initialement différentes formes de virus, dans de l'eau. La solution a ensuite été étalée sur une fine maille métallique sous la forme d'un film mince. À l'aide d'une construction en forme d'arc, ils ont plongé la maille dans l'éthane liquide afin de vitrifier la fine pellicule d'eau.

En 1984, Jacques Dubochet publia les premières images d'un certain nombre de virus différents, ronds et hexagonaux, qui apparaissent en contraste net sur fond d'eau vitrifiée. Le matériel biologique pouvait désormais être préparé relativement facilement pour la microscopie électronique. Les chercheurs ne tardèrent pas à frapper à la porte de Dubochet pour s'initier à cette nouvelle technique.

Du flou à la révolution

Les éléments les plus importants de la cryomicroscopie électronique étaient donc en place, mais les images avaient encore une faible résolution. En 1991, lorsque Joachim Frank prépara des ribosomes en utilisant la méthode de vitrification de Dubochet et analysa les images avec son propre logiciel, il obtint une structure 3D d'une résolution de 40 angströms. C'était un progrès extraordinaire pour la microscopie électronique, mais l'image ne montrait que les contours du ribosome. Pour être franc, le ribosome ressemblait à une tache floue. L'image était loin d'atteindre la résolution atomique de la cristallographie aux rayons X.

Comme la cryomicroscopie électronique permettait rarement de visualiser autre chose qu'une surface irrégulière, la méthode était parfois

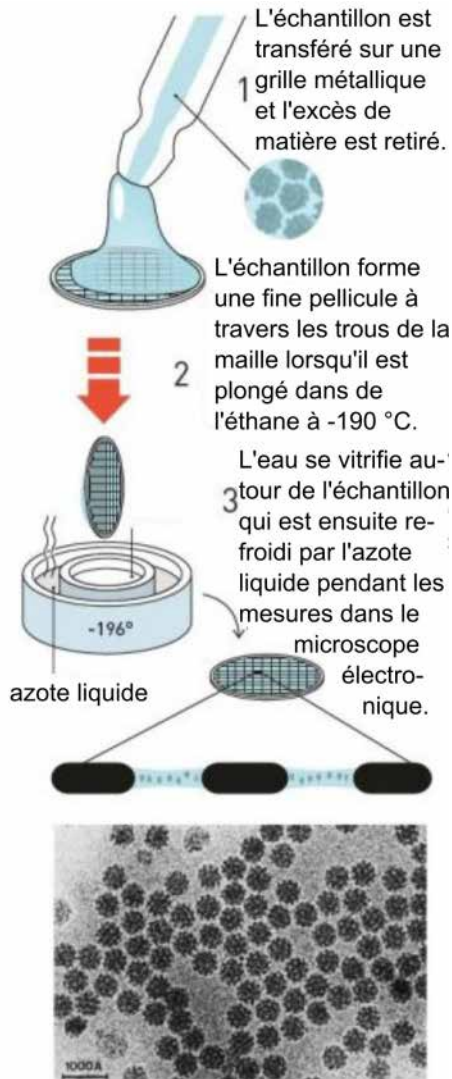


FIG. 108 – La méthode de vitrification de Dubochet. Il a produit les premières images de virus entourés d'eau vitrifiée en 1984. Image du bas tirée de la revue *Nature*, vol. 308, p. 32-36.

appelée « blobologie ». Cependant, chaque écrou et boulon du microscope électronique a été progressivement optimisé, en grande partie grâce à Richard Henderson qui s'est obstiné à maintenir sa vision selon laquelle la microscopie électronique fournirait un jour des images montrant des atomes individuels. La résolution s'est améliorée, angström par angström. Le dernier obstacle technique a été franchi en 2013, lorsqu'un nouveau type de détecteur d'électrons a été mis en service (fig. 109).

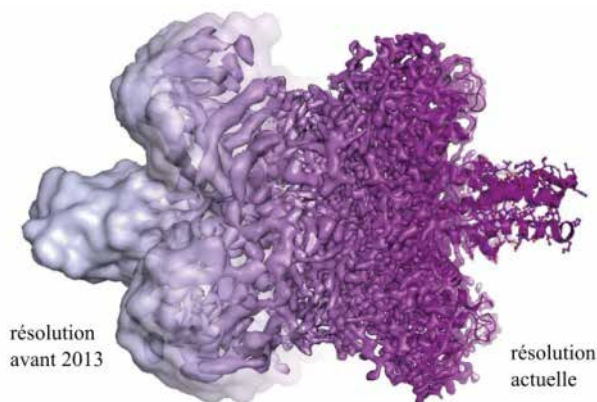


FIG. 109 – La résolution du microscope électronique s'est radicalement améliorée au cours des dernières années. Alors qu'il montrait principalement des taches informes, le microscope électronique permet désormais de visualiser les protéines avec une résolution atomique.

Les moindres recoins d'une cellule peuvent être explorés

Aujourd'hui, le rêve est devenu réalité. Nous sommes confrontés à un développement explosif dans le domaine de la biochimie. La cryomicroscopie électronique présente un certain nombre d'avantages qui la rendent révolutionnaire : la méthode de vitrification de Dubochet est relativement facile à utiliser et nécessite un échantillon de taille minime. Grâce au processus de refroidissement rapide, les biomolécules peuvent être gelées au milieu de l'action. Les chercheurs peuvent prendre des séries d'images qui capturent différentes parties d'un processus. Ils produisent ainsi des « films » qui révèlent comment les protéines se déplacent et interagissent avec d'autres molécules.

Grâce à la cryomicroscopie électronique, il est également plus facile que jamais de représenter les protéines membranaires, qui servent souvent de cibles pour les produits pharmaceutiques, et les grands complexes moléculaires. Cependant, les petites protéines ne peuvent pas être étudiées par microscopie électronique, mais elles peuvent être visualisées par spectroscopie RMN ou cristallographie aux rayons X.

Après que Joachim Frank eut présenté en 1975 la stratégie de sa méthode générale de traitement d'images, un chercheur écrivit : « Si de telles méthodes étaient perfectionnées, alors, comme l'a dit un scientifique, il n'y aurait plus de limites. »

Aujourd'hui, nous y sommes : il n'y a plus de limites. Jacques Dubochet, Joachim Frank et Richard Henderson ont grâce à leurs recherches travaillé « au plus grand bénéfice à l'humanité ». Chaque recoin de la cellule peut être observé dans ses moindres détails et la biochimie est prête pour un avenir passionnant.

Repères biographiques

- Jacques Dubochet, né en 1942 à Aigle en Suisse, docteur en 1973 des universités de Genève et de Bâle, professeur honoraire de biophysique à l'université de Lausanne ;
- Joachim Frank, né en 1940 à Siegen en Allemagne, docteur en 1970 de l'université technique de Munich, professeur de biochimie, de biophysique moléculaire et de sciences biologiques à l'université Columbia à New York ;
- Richard Henderson, né en 1945 à Édimbourg, docteur en 1969 de l'université de Cambridge, chef de programme au laboratoire de biologie moléculaire du Conseil de la recherche médicale à Cambridge.

Bibliographie

- DUBOCHET (Jacques), NARBY (Jérémy) et KIEFER (Bertrand), *L'ADN devant le souverain : science, démocratie et génie génétique*, Genève, Georg, 1997.
- DUBOCHET (Jacques), *Parcours*, Léchelles, Rosso, 2018.

Enzymes, peptides et anticorps

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2018 pour moitié à

— Frances H. Arnold, de l'institut de technologie de Californie, « pour ses travaux sur l'évolution dirigée des enzymes ». L'autre moitié du prix revient conjointement à

— George P. Smith, de l'université du Missouri,

— Gregory P. Winter, du laboratoire de biologie moléculaire du Conseil de la recherche médicale à Cambridge au Royaume-Uni, « pour leurs travaux sur l'expression de peptides et d'anticorps par des phages ».

Le pouvoir de l'évolution se révèle à travers la diversité de la vie. Les lauréats ont pris le contrôle de l'évolution et l'ont utilisée pour le plus grand bénéfice de l'humanité. Les enzymes développées grâce à l'évolution dirigée sont désormais utilisées pour produire notamment des biocarburants et des produits pharmaceutiques. Les anticorps développés à l'aide de la méthode appelée « exposition sur phage » peuvent combattre les maladies auto-immunes et dans certains cas guérir des cancers métastatiques.

Une (r)évolution en chimie

Nous vivons sur une planète où une force puissante s'est imposée : l'évolution. Depuis l'apparition des premiers germes de vie il y a environ 3,7 milliards d'années, presque chaque anfractuosité de la Terre a été remplie par des organismes adaptés à leur environnement : des lichens qui peuvent vivre sur des flancs de montagne dénudés, des archées qui prospèrent dans des sources chaudes, des reptiles à écailles équipés pour les déserts arides et des méduses qui brillent dans l'obscurité des profondeurs des océans.

À l'école, nous apprenons à connaître ces organismes en biologie, mais changeons de perspective et mettons des lunettes de chimiste. La vie sur Terre existe parce que l'évolution a résolu de nombreux problèmes chimiques complexes. Tous les organismes sont capables d'extraire des matériaux et de l'énergie de leur propre niche environnementale et de les utiliser pour construire la création chimique unique qu'ils

constituent. Les poissons peuvent nager dans les océans polaires grâce aux protéines antigel présentes dans leur sang et les moules peuvent adhérer aux rochers parce qu'elles ont développé une colle moléculaire sous-marine, pour ne citer que quelques exemples parmi d'innombrables autres.

L'intérêt de la chimie de la vie est qu'elle est programmée dans nos gènes, ce qui permet de l'hériter et de la développer. De petits changements aléatoires dans les gènes modifient cette chimie. Cela conduit parfois à un organisme plus faible, parfois à un organisme plus robuste. Une nouvelle chimie s'est progressivement développée et la vie sur Terre est devenue de plus en plus complexe.

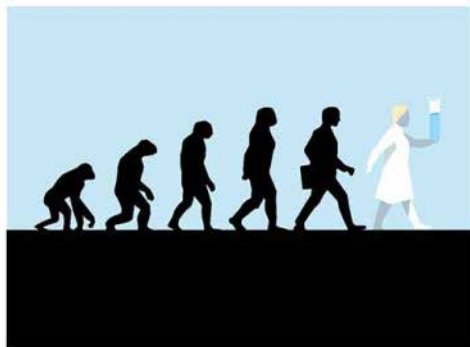


Fig. 110 – *Les lauréats du prix Nobel de chimie 2018 ont exploité l'évolution et l'ont fait progresser dans leurs laboratoires.*

Ce processus est aujourd'hui si avancé qu'il a donné naissance à trois individus si complexes qu'ils ont réussi à maîtriser eux-mêmes l'évolution. Le prix Nobel de chimie 2018 a été décerné à Frances H. Arnold, George P. Smith et Gregory P. Winter, parce qu'ils ont révolutionné à la fois la chimie et le développement de nouveaux produits pharmaceutiques grâce à l'évolution dirigée. Commençons par la vedette de l'ingénierie des enzymes : Frances Arnold.

Les enzymes : les outils chimiques les plus perfectionnés de la vie

Même en 1979, alors qu'elle venait d'obtenir son diplôme d'ingénieur en mécanique et en aéronautique, Frances Arnold avait une vision claire : faire bénéficier l'humanité du développement de nouvelles technologies. Les États-Unis avaient décidé que 20 % de leur électricité proviendrait de sources renouvelables d'ici à l'an 2000. Elle s'est donc mise

à travailler sur l'énergie solaire. Cependant, les perspectives d'avenir de cette industrie ont radicalement changé après l'élection présidentielle de 1981, si bien qu'elle s'est tournée vers la nouvelle technologie de l'ADN. Comme elle l'a déclaré elle-même : « Il était clair qu'une toute nouvelle façon de fabriquer les matériaux et les produits chimiques dont nous avons besoin dans notre vie quotidienne serait rendue possible par la capacité de réécrire le code de la vie. »

Au lieu de produire des produits pharmaceutiques, des plastiques et d'autres produits chimiques à l'aide de la chimie traditionnelle, qui nécessite souvent des solvants puissants, des métaux lourds et des acides corrosifs, elle eut l'idée d'utiliser les outils chimiques de la vie : les enzymes. Celles-ci catalysent les réactions chimiques qui se produisent dans les organismes terrestres. Si on parvenait à concevoir de nouvelles enzymes, on pourrait modifier fondamentalement la chimie.

La pensée humaine a des limites

Dans un premier temps, comme beaucoup d'autres chercheurs à la fin des années 1980, Frances Arnold a tenté d'utiliser une approche rationnelle pour reconstruire les enzymes afin de leur donner de nouvelles propriétés, mais les enzymes sont des molécules extrêmement complexes. Elles sont construites à partir de vingt types de briques différentes, les acides aminés, qui peuvent être combinées à l'infini. Une seule enzyme peut être constituée de plusieurs milliers d'acides aminés. Ceux-ci sont reliés entre eux en longues chaînes qui se replient pour former des structures tridimensionnelles spéciales. L'environnement nécessaire pour catalyser une réaction chimique particulière est créé à l'intérieur de ces structures.

Il est difficile de n'utiliser que la logique pour essayer de déterminer comment cette architecture élaborée devrait être remodelée pour donner à une enzyme de nouvelles propriétés, même avec les connaissances et la puissance des ordinateurs contemporains. Au début des années 1990, humble face à la supériorité de la nature, Frances Arnold a décidé d'abandonner cette « approche quelque peu arrogante » et de s'inspirer de la méthode d'optimisation de la chimie propre à la nature : l'évolution.

Arnold commence à jouer avec l'évolution

Pendant plusieurs années, elle a essayé de modifier une enzyme appelée subtilisine pour qu'au lieu de catalyser des réactions chimiques dans une solution à base d'eau, elle fonctionne dans un solvant organique, le diméthylformamide (DMF). Elle a alors créé des changements aléatoires, des mutations, dans le code génétique de l'enzyme et a ensuite introduit ces gènes mutés dans des bactéries qui ont produit des milliers de variantes différentes de la subtilisine.

Le défi consistait ensuite à déterminer laquelle de ces variantes fonctionnait le mieux dans le solvant organique. Dans l'évolution, on parle de la survie du plus apte. Dans l'évolution dirigée, cette étape s'appelle la sélection.

Frances Arnold a utilisé le fait que la subtilisine décompose la caséine, une protéine du lait. Elle a ensuite sélectionné la variante de subtilisine la plus efficace pour décomposer la caséine dans une solution contenant 35 % de DMF. Elle a ensuite introduit une nouvelle série de mutations aléatoires dans cette subtilisine, ce qui a permis d'obtenir une variante qui fonctionne encore mieux dans le DMF.

Dans la troisième génération de subtilisine, elle a trouvé une variante qui fonctionnait 256 fois mieux dans le DMF que l'enzyme originale. Cette variante de l'enzyme présentait une combinaison de dix mutations différentes, dont personne n'aurait pu déterminer les avantages à l'avance.

Frances Arnold a ainsi démontré qu'il était possible de laisser le hasard et la sélection dirigée, plutôt que la seule rationalité humaine, régir le développement de nouvelles enzymes. Ce fut le premier pas, le plus décisif, vers la révolution à laquelle nous assistons aujourd'hui.

L'étape suivante a été franchie par Willem P. C. Stemmer, un chercheur et entrepreneur néerlandais décédé en 2013. Il a introduit une nouvelle dimension dans l'évolution dirigée des enzymes : l'accouplement dans un tube à essai.

L'accouplement : pour une évolution plus stable

L'une des conditions préalables à l'évolution naturelle est que les gènes de différents individus soient mélangés, par exemple par le biais de l'accouplement ou de la pollinisation. Les propriétés bénéfiques peuvent alors être combinées et donner naissance à un organisme plus robuste. Dans le même temps, les mutations génétiques moins performantes

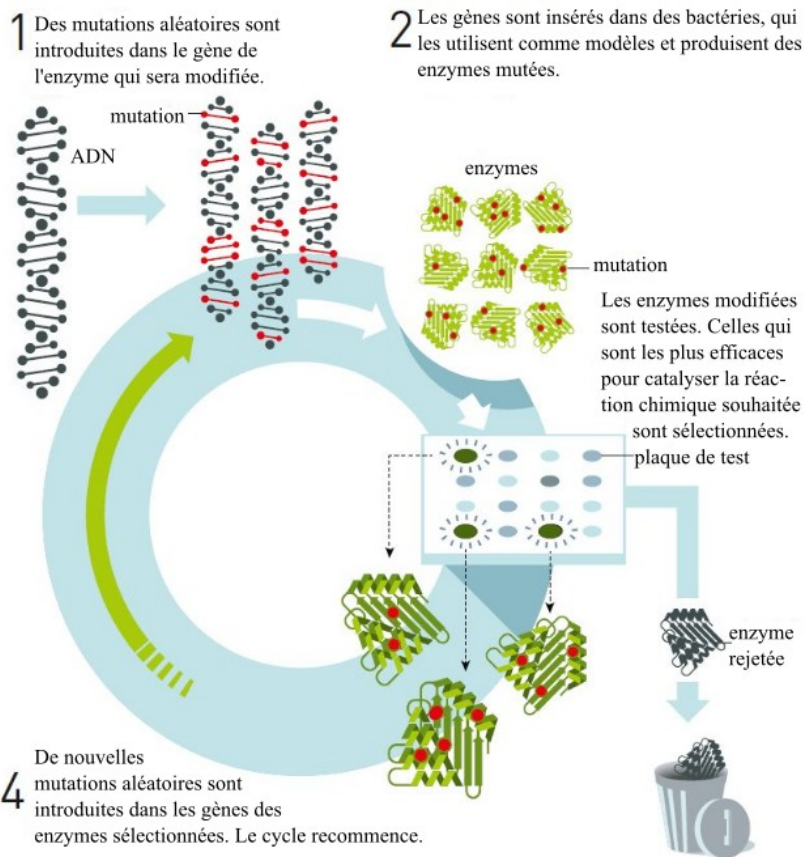


FIG. 111 – Le principe sous-jacent de l'évolution dirigée des enzymes. Après quelques cycles d'évolution dirigée, une enzyme peut être plusieurs milliers de fois plus efficace.

peuvent disparaître d'une génération à l'autre.

Willem Stemmer a utilisé l'équivalent en éprouvette de l'accouplement : le brassage d'ADN. En 1994, il a démontré qu'il était possible de découper différentes versions d'un gène en petits morceaux, puis, grâce aux outils du génie génétique, d'assembler ces morceaux pour obtenir un gène complet, qui est une mosaïque des versions originales.

En utilisant plusieurs cycles de brassage d'ADN, Willem Stemmer a modifié une enzyme de manière à ce qu'elle devienne beaucoup plus efficace que l'enzyme d'origine. Cela a montré que l'accouplement de gènes, que les chercheurs appellent recombinaison, peut entraîner une évolution encore plus efficace des enzymes.

De nouvelles enzymes produisent un biocarburant durable

Les outils du génie génétique se sont affinés depuis le début des années 1990 et les méthodes utilisées dans l'évolution dirigée se sont multipliées. Frances Arnold a été à la pointe de ces développements. Les enzymes produites aujourd'hui dans son laboratoire peuvent catalyser une chimie qui n'existe même pas dans la nature, ce qui permet de produire des matériaux entièrement nouveaux. Ses enzymes sur mesure sont également devenues des outils importants dans la fabrication de diverses substances, telles que les produits pharmaceutiques. Les réactions chimiques sont accélérées, produisent moins de sous-produits, et il a été possible dans certains cas d'exclure les métaux lourds nécessaires à la chimie traditionnelle, réduisant ainsi considérablement l'impact sur l'environnement.

La boucle est bouclée : Frances Arnold travaille à nouveau sur la production d'énergie renouvelable. Son groupe de recherche a mis au point des enzymes qui transforment les sucres simples en isobutanol, une substance riche en énergie qui peut être utilisée pour la production de biocarburants et de plastiques plus écologiques. L'un des objectifs à long terme est de produire des carburants pour un secteur des transports plus respectueux de l'environnement. Les carburants alternatifs, produits par les protéines d'Arnold, peuvent être utilisés dans les voitures et les avions. Ses enzymes contribuent ainsi à un monde plus vert.

Passons maintenant à la seconde moitié du prix Nobel de chimie 2018, où l'évolution dirigée a plutôt conduit à des produits pharmaceutiques capables de neutraliser les toxines, de combattre la progression des maladies auto-immunes et même de guérir dans certains cas des cancers métastatiques. C'est là qu'un rôle essentiel est joué par un

minuscule virus qui infecte les bactéries et par la méthode connue sous le nom d'exposition sur phage.

Smith utilise des bactériophages

Comme c'est souvent le cas, la science a pris un chemin imprévisible. Dans la première moitié des années 1980, lorsque George Smith a commencé à utiliser les bactériophages, des virus qui infectent les bactéries, c'était principalement dans l'espoir de pouvoir les utiliser pour cloner des gènes. Le génie génétique était encore jeune et le génome humain était comme un continent à découvrir. Les chercheurs savaient qu'il contenait tous les gènes nécessaires à la production des protéines de l'organisme, mais identifier le gène spécifique d'une protéine particulière était plus difficile que de chercher une aiguille dans une botte de foin.

Cependant, le scientifique qui la trouvait bénéficiait d'avantages considérables. Grâce aux nouveaux outils génétiques de l'époque, le gène pouvait être inséré dans des bactéries qui, avec un peu de chance, pouvaient produire en masse la protéine à étudier. L'ensemble du processus était appelé « clonage de gènes ». L'idée de George Smith était que les chercheurs à la recherche de gènes pourraient utiliser les bactériophages d'une manière ingénieuse.

Les bactériophages, un lien entre une protéine et son gène inconnu

Les bactériophages sont simples par nature. Ils sont constitués d'un petit morceau de matériel génétique encapsulé dans des protéines protectrices. Lorsqu'ils se reproduisent, ils injectent leur matériel génétique dans les bactéries et détournent leur métabolisme. Les bactéries produisent alors de nouvelles copies du matériel génétique du phage et des protéines qui forment la capsule, ce qui donne naissance à de nouveaux phages.

L'idée de George Smith était que les chercheurs puissent utiliser la construction simple des phages pour trouver un gène inconnu pour une protéine connue. À cette époque, il existait de grandes banques moléculaires contenant des masses de fragments de divers gènes inconnus. Son idée était que ces fragments de gènes inconnus pouvaient être assemblés avec le gène d'une des protéines de la capsule du phage.

Lors de la production de nouveaux phages, les protéines du gène inconnu se retrouveraient à la surface du phage en tant que partie de la protéine de la capsule (fig. 112).

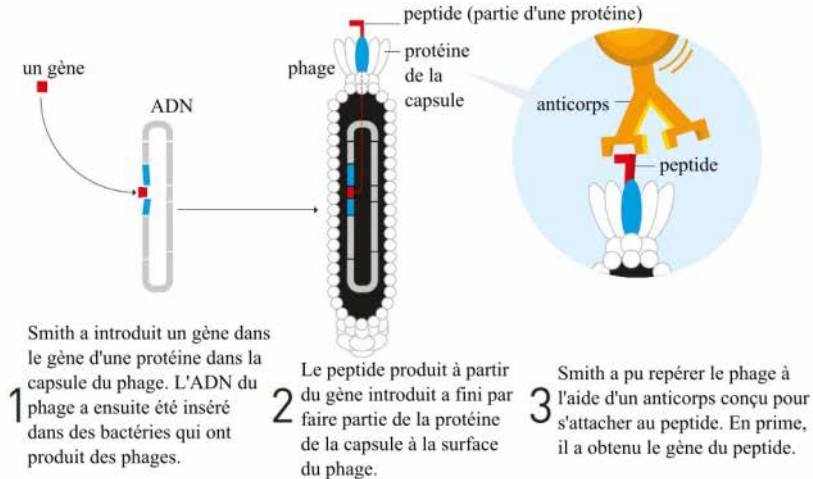


FIG. 112 – *L'exposition sur phage*. George Smith a mis au point cette méthode pour trouver des gènes inconnus pour une protéine connue.

Les anticorps peuvent repérer la bonne protéine

Il en résulterait un mélange de phages porteurs d'une multitude de protéines différentes sur leur surface. À l'étape suivante, selon George Smith, les chercheurs seraient en mesure d'utiliser des anticorps pour extraire de cette soupe les phages porteurs de diverses protéines connues. Les anticorps sont des protéines qui fonctionnent comme des missiles ciblés ; ils peuvent identifier et se lier à une seule protéine parmi des dizaines de milliers d'autres avec une extrême précision. Si les chercheurs attrapent un phage dans la soupe de phages à l'aide d'un anticorps dont ils savent qu'il se lie à une protéine connue, ils obtiendront comme prise accessoire le gène de cette protéine, inconnu jusqu'à présent.

L'idée était élégante. En 1985, George Smith a démontré qu'elle pouvait fonctionner. Il a produit un phage qui portait à sa surface une partie d'une protéine, un peptide. À l'aide d'un anticorps, il a pu

repêcher le phage qu'il avait construit dans une soupe contenant de nombreux phages.

Grâce à cette expérience, George Smith a jeté les bases de ce que l'on appelle aujourd'hui l'exposition sur phage. La méthode brille par sa simplicité. Sa force réside dans le fait que le phage sert de lien entre une protéine et son gène. Toutefois, ce n'est pas dans le cadre du clonage de gènes que la méthode a connu sa percée majeure. En effet, vers 1990, plusieurs groupes de recherche ont commencé à utiliser l'exposition sur phage pour développer de nouvelles biomolécules. L'une des personnes qui a adopté cette technique est Gregory (Greg) Winter. C'est grâce à ses recherches que l'exposition sur phage apporte aujourd'hui un grand bénéfice à l'humanité. Pour comprendre pourquoi, il faut s'intéresser de plus près aux anticorps.

Les anticorps peuvent bloquer les processus pathologiques

Le système lymphatique humain possède des cellules capables de produire des centaines de milliers de types d'anticorps différents. Grâce à un système bien développé, toutes ces cellules ont été testées de manière à ce qu'aucun anticorps ne se fixe à l'un des différents types de molécules de l'organisme. Cependant, cette énorme variation garantit qu'il y a toujours un anticorps qui s'attache aux virus ou aux bactéries qui nous infectent. Lorsqu'un anticorps s'y attache, il envoie un signal aux cellules immunitaires agressives pour qu'elles détruisent les envahisseurs.

Les anticorps étant très sélectifs et pouvant s'attacher à une seule molécule parmi des dizaines de milliers d'autres, les chercheurs espéraient depuis longtemps qu'il serait possible de concevoir des anticorps qui bloqueraient divers processus pathologiques dans l'organisme et fonctionneraient comme des produits pharmaceutiques. Au départ, pour obtenir ces anticorps thérapeutiques, on injectait à des souris différentes cibles de produits pharmaceutiques, telles que des protéines provenant de cellules cancéreuses. Toutefois, dans les années 1980, il est apparu de plus en plus clairement que cette méthode avait des limites : certaines substances étaient toxiques pour les souris et d'autres n'entraînaient aucune production d'anticorps. En outre, on a découvert que les anticorps obtenus étaient reconnus comme étrangers par le système immunitaire des patients, qui les attaquait. Les anticorps des souris étaient donc détruits et les patients risquaient de subir des effets secondaires.

C'est cet obstacle qui a poussé Greg Winter à étudier le potentiel de l'exposition sur phage de George Smith. Il voulait éviter d'utiliser des souris et pouvoir baser les produits pharmaceutiques sur des anticorps humains parce qu'ils sont tolérés par notre système immunitaire.

Winter place des anticorps à la surface des phages

Les anticorps sont des molécules en forme de Y. C'est l'extrémité de chaque bras qui s'attache aux substances étrangères. Greg Winter a associé l'information génétique de cette partie de l'anticorps au gène de l'une des protéines de la capsule du phage. En 1990, il a démontré que cela permettait au site de liaison de l'anticorps de se retrouver à la surface du phage. L'anticorps qu'il a utilisé a été conçu pour se fixer à une petite molécule appelée phOx. Lorsque Greg Winter a utilisé cette molécule phOx comme une sorte d'hameçon moléculaire, il a réussi à extraire le phage avec l'anticorps à sa surface d'une soupe de quatre millions d'autres phages.

Ensuite, Greg Winter a montré qu'il pouvait utiliser l'exposition sur phage dans l'évolution dirigée des anticorps. Il a constitué une banque de phages avec des milliards de variétés d'anticorps à leur surface. De cette banque, il a extrait des anticorps qui s'attachaient à différentes protéines cibles. Il a ensuite modifié au hasard cette première génération d'anticorps et a créé une nouvelle banque, dans laquelle il a trouvé des anticorps qui s'attachaient encore plus fortement à la cible. Par exemple, en 1994, il a utilisé cette méthode pour développer des anticorps qui se fixaient sur des cellules cancéreuses avec un haut niveau de spécificité.

Le premier produit pharmaceutique au monde basé sur un anticorps humain

Greg Winter et ses collègues ont fondé une entreprise basée sur l'exposition sur phage d'anticorps. Dans les années 1990, ils ont mis au point un produit pharmaceutique entièrement basé sur un anticorps humain : l'adalimumab. Cet anticorps neutralise une protéine, le facteur de nécrose tumorale alpha, qui est à l'origine de l'inflammation dans de nombreuses maladies auto-immunes. En 2002, le médicament a été approuvé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il est désormais également utilisé pour traiter différents types de psoriasis et de maladies inflammatoires de l'intestin.

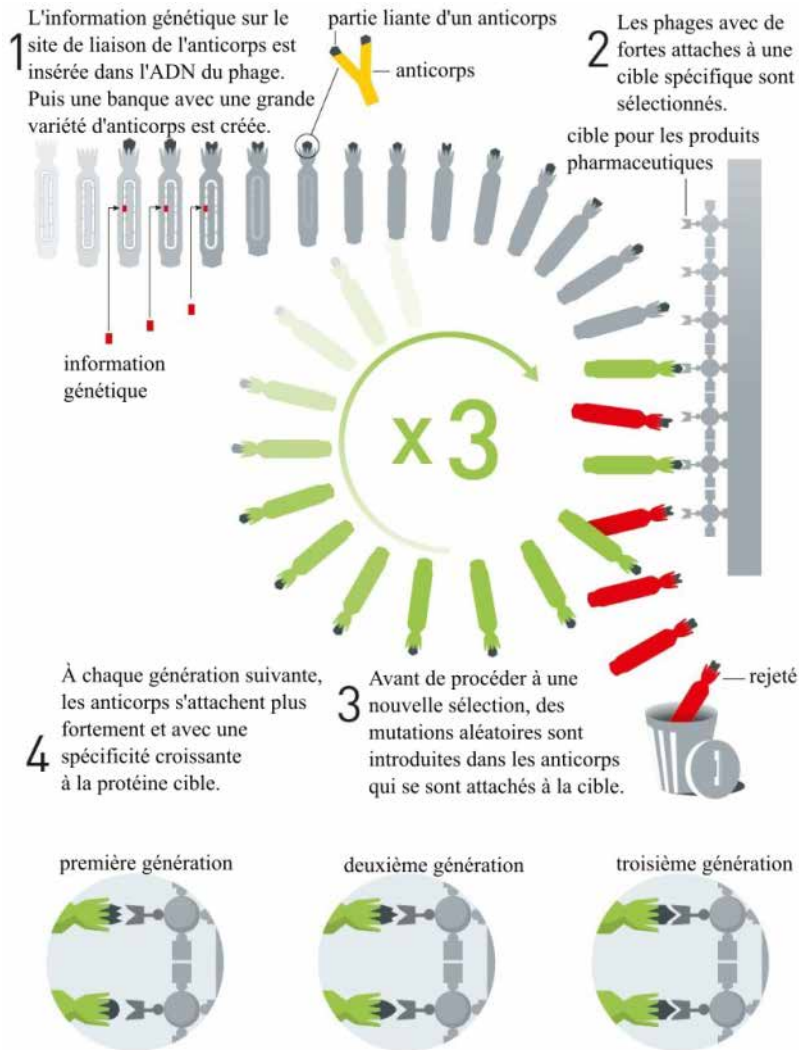


FIG. 113 – Le principe de l'évolution dirigée des anticorps à l'aide de l'exposition sur phage. Cette méthode est utilisée pour produire de nouveaux produits pharmaceutiques.

Le succès de l'adalimumab a stimulé le développement de l'industrie pharmaceutique. L'exposition sur phage a été utilisée pour produire notamment des anticorps anticancéreux. L'un d'entre eux libère les cellules tueuses de l'organisme pour qu'elles attaquent les cellules tumorales. La croissance tumorale ralentit. Dans certains cas, même les patients atteints de cancer métastatique sont guéris, ce qui constitue une avancée historique dans le traitement du cancer.

Un autre anticorps pharmaceutique qui a été approuvé neutralise la toxine bactérienne responsable de la maladie du charbon, tandis qu'un autre ralentit la maladie auto-immune connue sous le nom de lupus. De nombreux autres anticorps font actuellement l'objet d'essais cliniques, par exemple pour lutter contre la maladie d'Alzheimer.

Le début d'une nouvelle ère en chimie

Les méthodes que les lauréats du prix Nobel de chimie 2018 ont mises au point font désormais l'objet d'un développement international pour promouvoir une industrie chimique plus verte, produire de nouveaux matériaux, fabriquer des biocarburants durables, atténuer les maladies et sauver des vies. L'évolution dirigée des enzymes et l'exposition sur phage des anticorps ont permis à Frances Arnold, George Smith et Greg Winter d'apporter le plus grand bénéfice à l'humanité et de jeter les bases d'une révolution en chimie.

Repères biographiques

- Frances H. Arnold, née en 1956 à Pittsburgh, docteur en 1985 de l'université de Californie à Berkeley, professeur d'ingénierie chimique, de bio-ingénierie et de biochimie à l'institut de technologie de Californie à Pasadena ;
- George P. Smith, né en 1941 à Norwalk aux États-Unis, docteur en 1970 de l'université Harvard, professeur émérite de sciences biologiques à l'université du Missouri ;
- Gregory P. Winter, né en 1951 à Leicester au Royaume-Uni, docteur en 1976 de l'université de Cambridge, chef de recherche émérite au laboratoire de biologie moléculaire du Conseil de la recherche médicale à Cambridge.

Les batteries lithium-ion

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2019 à

- John B. Goodenough, de l'université du Texas à Austin,
- M. Stanley Whittingham, de l'université d'État de New York à Binghamton,
- Akira Yoshino, de la société Asahi Kasei à Tokyo et de l'université Meijo à Nagoya,

« pour le développement de batteries lithium-ion ».

Ces batteries rechargeables ont jeté les bases de l'électronique sans fil, comme les téléphones portables et les ordinateurs portables. Elles rendent également possible un monde sans combustibles fossiles, car elles sont utilisées pour tout ce qui concerne l'alimentation des voitures électriques et le stockage de l'énergie provenant de sources renouvelables.

Ils ont mis au point la batterie la plus puissante du monde

Il est rare qu'un élément chimique joue un rôle central dans un drame, mais l'histoire du prix Nobel de chimie 2019 a un protagoniste clair, le lithium, un élément ancien qui a été créé au cours des premières minutes du *Big Bang*. L'humanité en a pris conscience en 1817, lorsque les chimistes suédois Johan August Arfwedson et Jöns Jacob Berzelius l'ont purifié à partir d'un échantillon minéral provenant de la mine d'Utö, dans l'archipel de Stockholm.

Berzelius a nommé le nouvel élément d'après le mot grec pour pierre, *lithos*. Malgré son nom pesant, il s'agit de l'élément solide le plus léger, ce qui explique pourquoi nous remarquons à peine les téléphones portables que nous portons aujourd'hui sur nous.

Pour être tout à fait exact, les chimistes suédois n'ont pas trouvé de lithium métallique pur, mais des ions lithium sous forme de sel. Le lithium pur a déclenché de nombreuses alarmes incendie, notamment dans l'histoire que nous allons raconter ici. C'est un élément instable qui doit être stocké dans de l'huile pour ne pas réagir avec l'air.

La faiblesse du lithium, sa réactivité, est aussi sa force. Au début des années 1970, Stanley Whittingham a utilisé l'énorme force du lithium

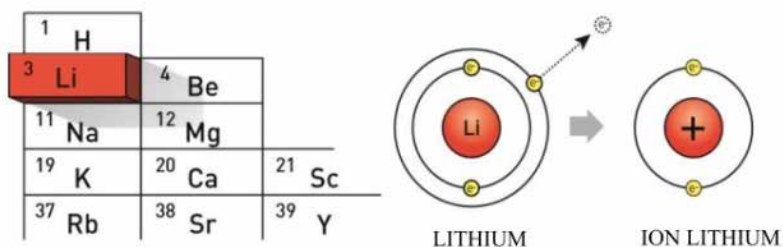


FIG. 114 – *Le lithium est un métal. Il ne possède qu'un seul électron dans sa couche électronique externe, et celui-ci est fortement incité à quitter le lithium pour un autre atome. Lorsque cela se produit, un ion lithium chargé positivement et plus stable se forme.*

pour libérer son électron externe lorsqu'il a mis au point la première batterie fonctionnelle au lithium. En 1980, John Goodenough a doublé le potentiel de la batterie, créant ainsi les conditions propices à la mise au point d'une batterie beaucoup plus puissante et utile. En 1985, Akira Yoshino est parvenu à éliminer le lithium pur de la batterie et à la remplacer par des ions lithium, qui sont plus sûrs que le lithium pur. Cela a permis de rendre la batterie utilisable en pratique. Les batteries lithium-ion ont apporté le plus grand bénéfice à l'humanité, car elles ont permis le développement des ordinateurs portables, des téléphones portables et des véhicules électriques, ainsi que le stockage de l'énergie solaire et éolienne.

Nous allons maintenant remonter cinquante ans en arrière, au début de l'histoire mouvementée de la batterie lithium-ion.

Le *smog* relance la recherche sur les piles

Au milieu du XX^e siècle, le nombre de voitures à essence dans le monde a considérablement augmenté. Leurs gaz d'échappement ont aggravé le *smog* nocif que l'on trouve dans les grandes villes. Cette situation, associée à la prise de conscience que le pétrole est une ressource limitée, a sonné l'alarme pour les constructeurs automobiles et les compagnies pétrolières. Ils devaient investir dans les véhicules électriques et les sources d'énergie alternatives pour assurer la survie de leurs entreprises.

Les véhicules électriques et les sources d'énergie alternatives néces-

sitent tous deux des batteries puissantes capables de stocker de grandes quantités d'énergie. À l'époque, il n'existait que deux types de batteries rechargeables sur le marché : la lourde batterie au plomb inventée en 1859 (et toujours utilisée comme batterie de démarrage dans les voitures à essence) et la batterie nickel-cadmium mise au point dans la première moitié du XX^e siècle.

Les compagnies pétrolières investissent dans les nouvelles technologies

Face à la menace d'épuisement du pétrole, un géant pétrolier, la société Exxon, a décidé de diversifier ses activités. Dans le cadre d'un investissement majeur dans la recherche fondamentale, elle a recruté certains des plus grands chercheurs de l'époque dans le domaine de l'énergie, en leur donnant la liberté de faire à peu près ce qu'ils voulaient tant que cela n'impliquait pas le pétrole.

Stanley Whittingham faisait partie de ceux qui ont rejoint Exxon en 1972. Il venait de l'université Stanford, où ses recherches portaient sur les matériaux solides comportant des espaces de la taille d'un atome dans lesquels les ions chargés peuvent se fixer. Ce phénomène est appelé intercalation. Les propriétés des matériaux changent lorsque des ions sont capturés à l'intérieur. Chez Exxon, Stanley Whittingham et ses collègues ont commencé à étudier les matériaux supraconducteurs qui peuvent intercaler des ions, notamment le disulfure de tantale. Ils ont ajouté des ions au disulfure de tantale et ont étudié comment sa conductivité était affectée.

Whittingham découvre un matériau extrêmement dense en énergie

Comme c'est souvent le cas en science, cette expérience a conduit à une découverte inattendue et précieuse. Il s'est avéré que les ions potassium affectaient la conductivité du disulfure de tantale. Lorsque Stanley Whittingham a commencé à étudier le matériau en détail, il a observé qu'il avait une densité d'énergie très élevée. Les interactions entre les ions potassium et le disulfure de tantale étaient étonnamment riches en énergie. Lorsqu'il a mesuré la tension du matériau, il a constaté qu'elle était de quelques volts. C'était mieux que la plupart des piles de l'époque. Stanley Whittingham a rapidement compris qu'il était temps de changer de voie et de passer au développement d'une nouvelle

technologie capable de stocker l'énergie pour les véhicules électriques du futur. Cependant, le tantale est l'un des éléments les plus lourds et le marché n'avait pas besoin de batteries encore plus lourdes. Il a donc remplacé le tantale par le titane, un élément qui possède des propriétés similaires mais qui est beaucoup plus léger.

Le lithium dans l'électrode négative

Le lithium n'est-il pas censé occuper la première place dans cette histoire ? Eh bien, c'est ici que le lithium entre en scène, en tant qu'électrode négative de la batterie innovante de Stanley Whittingham. Le lithium n'a pas été choisi au hasard : dans une batterie, les électrons doivent circuler de l'électrode négative (l'anode) à l'électrode positive (la cathode). L'anode doit donc contenir un matériau qui cède facilement ses électrons, or le lithium est l'un des éléments qui libère le plus volontiers un électron.

Le résultat était une batterie rechargeable au lithium qui fonctionnait à température ambiante et qui avait littéralement un grand potentiel. Stanley Whittingham se rendit au siège d'Exxon à New York pour parler du projet. La réunion a duré une quinzaine de minutes et le groupe de direction a ensuite pris une décision rapide : ils allaient développer une batterie commercialement viable en utilisant la découverte de Whittingham.

La batterie explose et le prix du pétrole chute

Malheureusement, le groupe qui devait commencer à produire la batterie a subi quelques revers. Lors des charges répétées de la nouvelle batterie au lithium, de fines excroissances de lithium se sont développées à partir de l'électrode de lithium. Lorsqu'elles ont atteint l'autre électrode, la batterie s'est court-circuitée, ce qui a pu provoquer une explosion. Les pompiers ont dû éteindre plusieurs incendies et ont finalement menacé de faire payer au laboratoire les produits chimiques spéciaux utilisés pour éteindre les incendies dus au lithium.

Pour rendre la batterie plus sûre, on a ajouté de l'aluminium à l'électrode de lithium métallique et modifié l'électrolyte entre les électrodes. Stanley Whittingham a annoncé sa découverte en 1976. La batterie a commencé à être produite à petite échelle pour un horloger suisse qui souhaitait l'utiliser dans des montres fonctionnant à l'énergie solaire.

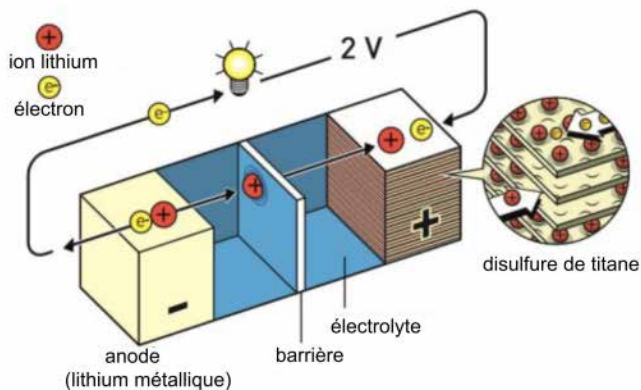


FIG. 115 – Les premières batteries rechargeables contenaient des matériaux solides dans les électrodes, qui se décomposaient lorsqu'ils réagissaient chimiquement avec l'électrolyte. Cela détruisait les batteries. L'avantage de la batterie au lithium de Whittingham est que les ions lithium sont stockés dans des espaces situés dans le disulfure de titane de la cathode. Lorsque la batterie est utilisée, les ions lithium circulent du lithium de l'anode vers le disulfure de titane de la cathode. Lorsque la batterie est chargée, les ions lithium circulent en sens inverse.

L'objectif suivant était de développer la batterie au lithium rechargeable afin qu'elle puisse alimenter une voiture. Cependant, le prix du pétrole a chuté de façon spectaculaire au début des années 1980. Exxon a dû procéder à des coupes budgétaires. Les travaux de développement ont été interrompus et la technologie des batteries de Whittingham a été cédée sous licence à trois entreprises différentes dans trois régions du monde.

Le développement ne s'est pas arrêté pour autant. Lorsqu'Exxon abandonne, John Goodenough prend la relève.

La crise pétrolière amène Goodenough à s'intéresser aux batteries

Enfant, John Goodenough a eu beaucoup de mal à apprendre à lire, ce qui explique qu'il ait été attiré par les mathématiques et, après la seconde guerre mondiale, par la physique. Il a travaillé pendant de nombreuses années au laboratoire Lincoln de l'institut de technologie

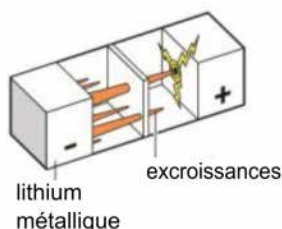


FIG. 116 – *Des excroissances de lithium se forment lorsqu'une batterie contenant du lithium pur dans l'anode est chargée. Ces excroissances peuvent court-circuiter la batterie et provoquer des incendies, voire des explosions.*

du Massachusetts. C'est là qu'il a contribué au développement de la mémoire vive, qui est encore aujourd'hui un élément fondamental de l'informatique.

John Goodenough, comme beaucoup d'autres personnes dans les années 1970, a été affecté par la crise du pétrole et a voulu contribuer au développement de sources d'énergie alternatives. Le laboratoire Lincoln était cependant financé par l'armée de l'air américaine et n'autorisait pas tous les types de recherche. Lorsqu'on lui a proposé un poste de professeur de chimie inorganique à l'université d'Oxford en Grande-Bretagne, il a saisi sa chance et s'est lancé dans le monde important de la recherche sur l'énergie.

Des tensions élevées lorsque les ions lithium se cachent dans l'oxyde de cobalt

John Goodenough connaissait la batterie révolutionnaire de Whittingham, mais ses connaissances spécialisées de l'intérieur de la matière lui ont appris que sa cathode pourrait avoir un potentiel plus élevé si elle était construite avec un oxyde métallique au lieu d'un sulfure métallique. Quelques membres de son groupe de recherche ont alors été chargés de trouver un oxyde métallique qui produirait une tension élevée lorsqu'il intercalerait des ions lithium, mais qui ne s'effondrerait pas lorsque les ions seraient retirés.

Cette recherche systématique a été plus fructueuse que John Goodenough n'avait osé l'espérer. La batterie de Whittingham produisait plus

de deux volts, mais Goodenough a découvert que la batterie avec une cathode lithium/oxyde de cobalt était presque deux fois plus puissante, atteignant quatre volts.

L'une des clés de ce succès a été le fait que John Goodenough réalise que les batteries ne devaient pas être fabriquées à l'état chargé, comme c'était le cas auparavant. Au lieu de cela, elles pouvaient être chargées après coup. En 1980, il a publié la découverte de ce nouveau matériau cathodique à forte densité énergétique qui, malgré son faible poids, a permis de créer des piles puissantes et de grande capacité. Ce fut un pas décisif vers la révolution du sans fil.

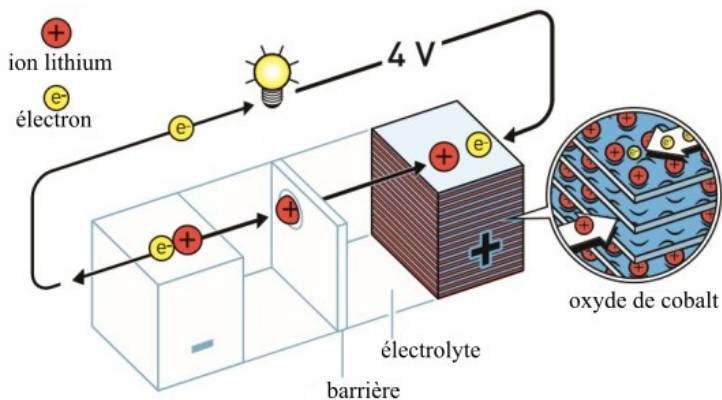


FIG. 117 – Goodenough a commencé à utiliser de l'oxyde de cobalt dans la cathode de la batterie au lithium. Cela a presque doublé le potentiel de la batterie et l'a rendue beaucoup plus puissante.

Des entreprises japonaises veulent des batteries légères pour de nouveaux appareils électroniques

Toutefois, en Occident, à mesure que le pétrole devenait moins cher, l'intérêt pour les investissements dans les technologies d'énergie alternative et le développement de véhicules électriques s'est estompé. La situation était différente au Japon : les entreprises d'électronique cherchaient désespérément des piles légères et rechargeables capables d'alimenter des appareils électroniques innovants, tels que des caméras

vidéo, des téléphones sans fil et des ordinateurs. Akira Yoshino, de la société Asahi Kasei, a compris ce besoin ou comme il l'a dit : « J'ai simplement flairé le bon filon. »

Yoshino construit la première batterie lithium-ion commercialement viable

Lorsque Akira Yoshino a décidé de mettre au point une batterie rechargeable fonctionnelle, il a utilisé l'oxyde de cobalt et le lithium de Goodenough comme cathode et a essayé d'utiliser divers matériaux à base de carbone comme anode. Les chercheurs avaient déjà montré que les ions lithium pouvaient être intercalés dans les couches moléculaires du graphite, mais le graphite était décomposé par l'électrolyte de la batterie. Akira Yoshino a eu le déclic lorsqu'il a essayé d'utiliser du coke de pétrole, un sous-produit de l'industrie pétrolière. Lorsqu'il a chargé le coke de pétrole avec des électrons, les ions lithium ont été attirés dans le matériau. Ensuite, lorsqu'il a mis la batterie en marche, les électrons et les ions lithium se sont dirigés vers l'oxyde de cobalt de la cathode, dont le potentiel est beaucoup plus élevé.

La batterie mise au point par Akira Yoshino est stable, légère, d'une grande capacité et d'une remarquable puissance de 4 volts. Le plus grand avantage de la batterie lithium-ion est que les ions sont intercalés dans les électrodes. La plupart des autres batteries sont basées sur des réactions chimiques au cours desquelles les électrodes se modifient lentement mais sûrement. Lorsqu'une batterie lithium-ion est chargée ou utilisée, les ions circulent entre les électrodes sans réagir avec leur environnement. Cela signifie que la batterie a une longue durée de vie et peut être rechargée des centaines de fois avant que ses performances ne se détériorent.

Un autre grand avantage est que la batterie ne contient pas de lithium pur. En 1986, lorsqu'Akira Yoshino a testé la sécurité de la batterie, il a fait preuve de prudence et a utilisé une installation conçue pour tester des engins explosifs. Il a laissé tomber un gros morceau de fer sur la pile, mais rien ne s'est produit. Cependant, en répétant l'expérience avec une pile contenant du lithium pur, une violente explosion s'est produite.

La réussite des tests de sécurité était fondamentale pour l'avenir de la batterie. Akira Yoshino a déclaré que c'était « à ce moment que la batterie lithium-ion est née ».

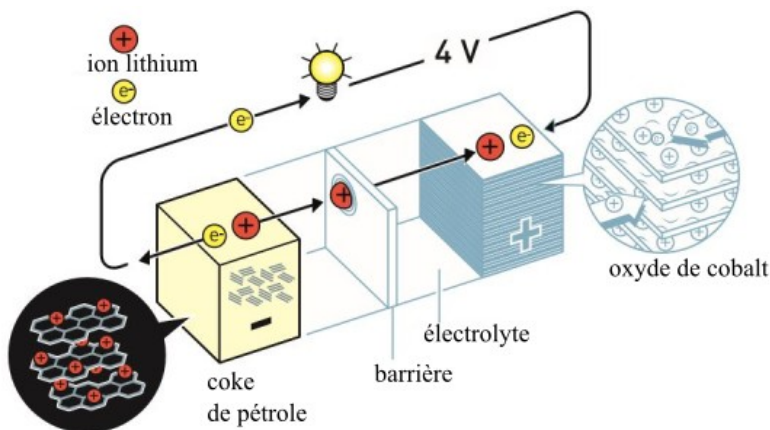


FIG. 118 – Akira Yoshino a développé la première batterie lithium-ion commercialement viable. Il a utilisé la cathode lithium/oxyde de cobalt de Goodenough et une anode d'un matériau carboné, le coke de pétrole, qui peut également intercaler des ions lithium. La fonctionnalité de la batterie ne repose pas sur des réactions chimiques dommageables. Au contraire, les ions lithium circulent entre les électrodes, ce qui confère à la batterie une longue durée de vie.

La batterie lithium-ion, une nécessité pour une société sans combustibles fossiles

En 1991, une grande entreprise japonaise d'électronique a commencé à vendre les premières batteries lithium-ion, ce qui a entraîné une révolution dans le domaine de l'électronique. Les téléphones portables ont rétréci, les ordinateurs sont devenus portables et on a développé des lecteurs MP3 et des tablettes.

Par la suite, les chercheurs du monde entier ont parcouru le tableau périodique à la recherche de batteries encore plus performantes, mais personne n'a encore réussi à inventer quelque chose qui surpasse la capacité et la tension élevées de la batterie lithium-ion. John Goodenough a notamment remplacé l'oxyde de cobalt par du phosphate de fer, ce qui rend la batterie plus respectueuse de l'environnement.

Comme presque tout, la production de batteries lithium-ion a un impact sur l'environnement, mais elle présente aussi d'énormes avantages pour l'environnement. La batterie a permis le développement

de technologies énergétiques plus propres et de véhicules électriques, contribuant ainsi à la réduction des émissions de gaz à effet de serre et des émissions de particules.

Par leur travail, John Goodenough, Stanley Whittingham et Akira Yoshino ont créé les conditions propices à une société sans fil et sans combustibles fossiles, apportant ainsi le plus grand bénéfice à l'humanité.

Repères biographiques

- John B. Goodenough, né en 1922 à Iéna en Allemagne, docteur en 1952 de l'université de Chicago, titulaire d'une chaire d'ingénierie à l'université du Texas à Austin ;
- M. Stanley Whittingham, né en 1941 au Royaume-Uni, docteur en 1968 de l'université d'Oxford, professeur à l'université d'État de New York à Binghamton ;
- Akira Yoshino, né en 1948 à Suita au Japon, docteur en 2005 de l'université d'Osaka, membre honoraire de la société Asahi Kasei à Tokyo et professeur à l'université Meijo à Nagoya.

L'édition génomique

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2020 à

— Emmanuelle Charpentier, de l'unité Max-Planck pour la science des pathogènes à Berlin,

— Jennifer A. Doudna, de l'université de Californie à Berkeley,
« pour le développement d'une méthode d'édition génomique ».

Les lauréates ont découvert l'un des outils les plus performants du génie génétique : les ciseaux génétiques CRISPR/Cas9. Les chercheurs peuvent les utiliser pour modifier l'ADN des animaux, des plantes et des micro-organismes avec une très grande précision. Cette technologie a révolutionné la biologie moléculaire, ouvert de nouvelles perspectives en matière de sélection végétale, contribué à des thérapies innovantes contre le cancer et pourrait permettre de réaliser le rêve de guérir les maladies héréditaires.

Ciseaux génétiques : un outil pour réécrire le code de la vie

L'un des attraits de la science est qu'elle est imprévisible. On ne peut jamais savoir à l'avance où une idée ou une question peut mener. Un esprit curieux se retrouve parfois dans une impasse. Parfois il se heurte à un labyrinthe épineux qui prend des années à parcourir. Mais il se rend compte de temps en temps qu'il est le premier à contempler l'horizon d'une possibilité inouïe.

La technique d'édition génomique appelée CRISPR-Cas9 est l'une de ces découvertes inattendues au potentiel époustoufflant. Lorsqu'Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna ont commencé à étudier le système immunitaire d'un streptocoque, elles pensaient pouvoir mettre au point une nouvelle forme d'antibiotique. Au lieu de cela, elles ont découvert un outil moléculaire qui peut être utilisé pour faire des incisions précises dans le matériel génétique, ce qui permet de modifier facilement le code de la vie.

Un outil puissant qui touche tout le monde

Huit ans seulement après leur découverte, ces ciseaux génétiques ont remodelé la biologie. Les biochimistes et les biologistes cellulaires



FIG. 119 – Grâce aux ciseaux génétiques, les chercheurs peuvent modifier le génome de pratiquement tous les êtres vivants.

peuvent désormais facilement étudier les fonctions de différents gènes et leur rôle éventuel dans la progression d’une maladie. Dans le domaine de la sélection végétale, les chercheurs peuvent donner aux plantes des caractéristiques spécifiques, comme la capacité de résister à la sécheresse dans un climat plus chaud. En médecine, cette édition génomique contribue à la mise au point de nouvelles thérapies contre le cancer et aux premières études visant à guérir les maladies héréditaires.

Les exemples d’utilisation de CRISPR-Cas9 sont presque infinis et comprennent également des applications contraires à l’éthique. Comme toute technologie puissante, ces ciseaux génétiques doivent être réglementés. Nous y reviendrons plus tard.

En 2011, ni Emmanuelle Charpentier ni Jennifer Doudna ne se doutaient que leur première rencontre, dans un café de Porto Rico, allait changer leur vie. Nous commencerons par présenter Charpentier, qui a initialement proposé cette collaboration.

Charpentier est fascinée par les bactéries pathogènes

Certains la qualifient de motivée, attentive et minutieuse. D’autres disent qu’Emmanuelle Charpentier recherche toujours l’inattendu. Elle-même cite Louis Pasteur : « Le hasard ne favorise que les esprits préparés. » L’envie de faire de nouvelles découvertes et le désir d’être libre et

indépendante ont guidé son parcours. En comptant ses études doctorales à l'Institut Pasteur de Paris, elle a vécu dans cinq pays différents, sept villes différentes et a travaillé dans dix institutions différentes.

Son environnement et ses approches ont changé, mais la majorité de ses recherches ont un dénominateur commun : les bactéries pathogènes. Pourquoi sont-elles si agressives ? Comment développent-elles leur résistance aux antibiotiques ? Est-il possible de trouver de nouveaux traitements capables d'enrayer leur progression ?

En 2002, lorsqu'Emmanuelle Charpentier a créé son propre groupe de recherche à l'université de Vienne, elle s'est intéressée à l'une des bactéries qui causent le plus de tort à l'humanité : *Streptococcus pyogenes*. Chaque année, cette bactérie infecte des millions de personnes, provoquant souvent des infections faciles à traiter telles que l'amygdalite et l'impétigo. Cependant, elle peut également provoquer une septicémie potentiellement mortelle et décomposer les tissus mous du corps, ce qui lui vaut sa réputation de « mangeuse de chair ».

Pour mieux comprendre *S. pyogenes*, Charpentier a commencé par étudier en profondeur la régulation des gènes de cette bactérie. Cette décision a été le premier pas sur la voie de la découverte des ciseaux génétiques. Mais avant d'aller plus loin, nous allons en savoir plus sur Jennifer Doudna. Car pendant que Charpentier étudiait en détail *S. pyogenes*, Doudna entendait pour la première fois une abréviation qui sonnait à l'oreille comme « crisper ».

La science : autant d'aventures qu'un roman policier

Depuis son enfance à Hawaï, Jennifer Doudna a toujours eu envie de connaître les choses. Un jour, son père a posé sur son lit le livre de James Watson, *La Double Hélice*. Cette histoire policière racontant comment James Watson et Francis Crick ont élucidé la structure de la molécule d'ADN ne ressemblait à rien de ce qu'elle avait lu dans ses manuels scolaires. Elle a été captivée par le processus scientifique et a compris que la science ne se résumait pas à de simples faits.

Cependant, lorsqu'elle a commencé à résoudre des mystères scientifiques, son attention s'est portée non pas sur l'ADN, mais sur son frère moléculaire, l'ARN. En 2006, lorsque nous la rencontrons, elle dirigeait un groupe de recherche à l'université de Californie à Berkeley et avait deux décennies d'expérience dans le domaine de l'ARN. Elle avait la réputation d'être une chercheuse chevronnée qui avait du flair pour les projets novateurs. Elle s'était récemment lancée dans un nouveau

domaine passionnant : l'interférence par ARN.

Pendant de nombreuses années, les chercheurs ont cru comprendre la fonction de base de l'ARN, mais ils ont soudain découvert de nombreuses petites molécules d'ARN qui contribuent à réguler l'activité des gènes dans les cellules. L'implication de Jennifer Doudna dans l'interférence par ARN est la raison pour laquelle elle reçut en 2006 un appel téléphonique d'un collègue d'un autre département.

Les bactéries sont porteuses d'un ancien système immunitaire

Son collègue microbiologiste lui fit part d'une nouvelle découverte : lorsque les chercheurs comparent le matériel génétique de bactéries très différentes, ainsi que d'archées (un type de micro-organisme), ils trouvent des séquences d'ADN répétitives qui sont étonnamment bien conservées. Le même code apparaît encore et encore, mais entre les répétitions, il y a des séquences uniques qui diffèrent (fig. 120). C'est comme si le même mot était répété entre chaque phrase d'un livre.

Ces ensembles de séquences répétées sont appelés « groupement d'éléments palindromiques et d'espaceurs », en abrégé GEPE (CRISPR en anglais). Ce qui est intéressant, c'est que les séquences uniques et non répétitives de CRISPR semblent correspondre au code génétique de divers virus, de sorte que l'on pense actuellement qu'il s'agit d'une partie d'un ancien système immunitaire qui protège les bactéries et les archées contre les virus. L'hypothèse est que si une bactérie a réussi à survivre à une infection virale, elle ajoute un morceau du code génétique du virus dans son génome comme souvenir de l'infection.

Personne ne sait encore comment tout cela fonctionne, dit son collègue, mais on soupçonne que le mécanisme utilisé par les bactéries pour neutraliser un virus est similaire à celui étudié par Doudna : l'interférence par ARN.

Doudna décrit une machinerie complexe

Cette nouvelle était à la fois remarquable et passionnante. S'il est vrai que les bactéries ont un système immunitaire ancien, c'est une grande affaire. Le sens de l'intrigue moléculaire de Jennifer Doudna prit vie. Elle commença à apprendre tout ce qu'elle put sur le système CRISPR.

Il s'avéra qu'en plus des séquences CRISPR, les chercheurs avaient découvert des gènes spéciaux qu'ils qualifièrent d'« associés à

CRISPR », en abrégé « *Cas* ». Ce que Doudna trouva intéressant, c'était que ces gènes étaient très similaires à des gènes codant pour des protéines déjà connues spécialisées dans le déroulement et la coupure de l'ADN. Ces protéines (les endodésoxyribonucléases) avaient-elles donc la même fonction ? Clivaient-elles l'ADN du virus ?

Doudna mit son groupe de recherche au travail. Après quelques années, ils parvinrent à découvrir la fonction de plusieurs de ces différentes protéines. Parallèlement, une poignée d'autres groupes de recherche dans d'autres universités étudièrent le système CRISPR/Cas nouvellement découvert. Leurs études montraient que les systèmes immunitaires des bactéries peuvent prendre des formes très différentes. Le système CRISPR/Cas étudié par Doudna appartient à la classe 1 ; il s'agit d'une machinerie complexe qui nécessite de nombreuses protéines *Cas* différentes pour désarmer un virus. Les systèmes de classe 2 sont beaucoup plus simples, car ils nécessitent moins de protéines. Dans une autre partie du monde, Emmanuelle Charpentier venait de découvrir un tel système. Retour à elle.

Une nouvelle pièce inconnue du puzzle du système CRISPR

Lorsque nous avons quitté Emmanuelle Charpentier, elle vivait à Vienne. Mais en 2009, elle obtint un poste offrant de bonnes possibilités de recherche à l'université d'Umeå, dans le nord de la Suède. On l'avait mise en garde contre un déménagement dans une région aussi éloignée, mais l'hiver long et sombre lui permit de travailler en toute tranquillité.

Elle en avait besoin. Elle s'intéressa également aux petites molécules d'ARN régulant les gènes. En collaboration avec des chercheurs de Berlin, elle répertoria les petits ARN présents dans *S. pyogenes*. Les résultats lui donnèrent à réfléchir, car l'une des petites molécules d'ARN qui existe en grande quantité dans cette bactérie était une variante encore inconnue. Le code génétique de cet ARN était très proche de la séquence CRISPR particulière dans le génome de la bactérie.

En raison des similitudes entre les deux, Charpentier soupçonna qu'ils étaient liés. L'analyse minutieuse de leurs codes génétiques révéla également qu'une partie de la petite molécule d'ARN inconnue correspondait à la partie répétée CRISPR. C'est comme si l'on trouvait deux pièces de puzzle qui s'emboîtaient parfaitement (fig. 120).

Charpentier n'avait jamais travaillé avec CRISPR, mais son groupe de recherche entama un travail de détective microbiologique approfondi pour étudier le système CRISPR dans *S. pyogenes*. Ce système, qui

appartient à la classe 2, était déjà connu pour ne nécessiter qu'une seule protéine *Cas*, « Cas9 » (l'endodésoxyribonucléase 9), pour couper l'ADN du virus. Charpentier montra que la molécule d'ARN inconnue, nommée « ARN CRISPR transactivateur » (ARNcrtra), a également une fonction décisive : elle est nécessaire pour que le long ARN créé à partir de la séquence CRISPR dans le génome mûrisse jusqu'à sa forme active (fig. 120).

Après des expériences intensives et ciblées, Emmanuelle Charpentier publia la découverte de l'ARNcrtra en mars 2011. Elle savait qu'elle était sur le point de réaliser quelque chose de très excitant. Elle avait de nombreuses années d'expérience en microbiologie et souhaitait collaborer avec un biochimiste pour poursuivre ses recherches sur le système CRISPR-Cas9. Jennifer Doudna était le choix naturel. Ainsi, au printemps, lorsque Charpentier fut invitée à une conférence à Porto Rico pour parler de ses découvertes, son objectif était de rencontrer cette chercheuse chevronnée de Berkeley.

Une rencontre qui change la vie dans un café à Porto Rico

C'est par hasard qu'elles se rencontrèrent dans un café le deuxième jour de la conférence. Un collègue de Doudna les présenta l'une à l'autre. Le lendemain, Charpentier leur proposa d'explorer ensemble les vieux quartiers de la capitale. En se promenant dans les rues pavées, elles commencèrent à parler de leurs recherches. Charpentier se demandait si Doudna serait intéressée par une collaboration : voudrait-elle participer à l'étude de la fonction de Cas9 dans le système simple de classe 2 de *S. pyogenes* ?

Jennifer Doudna était intriguée. Avec leurs collègues, elles planifièrent le projet par le biais de réunions virtuelles. Elles pensaient que l'ARN CRISPR était nécessaire pour identifier l'ADN d'un virus et que Cas9 était le ciseau qui coupe la molécule d'ADN. Cependant, rien ne se passa lorsqu'elles testèrent cette hypothèse *in vitro*. La molécule d'ADN restait intacte. Pourquoi ? Y avait-il un problème avec les conditions expérimentales ? Ou bien Cas9 avait-il une fonction tout à fait différente ?

Après une longue réflexion et de nombreuses expériences infructueuses, les chercheuses ont finalement ajouté l'ARNcrtra à leurs tests. Auparavant, elles pensaient que l'ARNcrtra n'était nécessaire que lorsque l'ARN CRISPR était clivé dans sa forme active (fig. 120). Mais une fois que Cas9 a eu accès à l'ARNcrtra, ce que tout le monde atten-

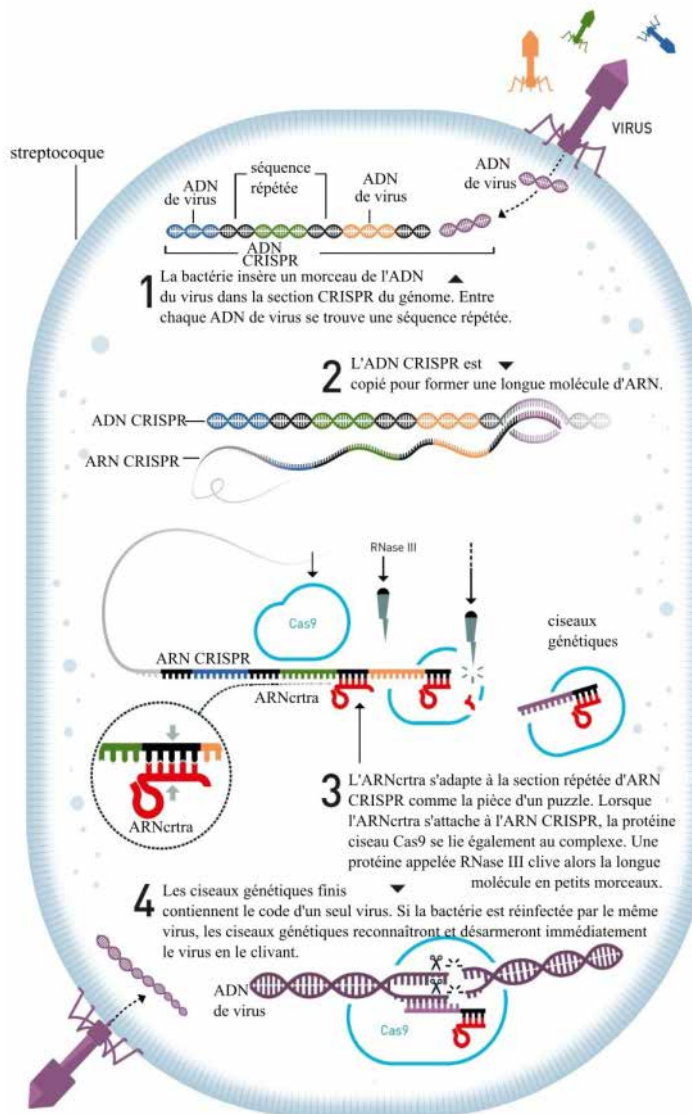


FIG. 120 – Le système immunitaire naturel des streptocoques contre les virus : CRISPR/Cas9. Lorsque les virus infectent une bactérie, ils y introduisent leur ADN nocif. Si la bactérie survit à l'infection, elle insère un morceau de l'ADN du virus dans son génome, comme un souvenir du virus. Cet ADN est ensuite utilisé pour protéger la bactérie contre de nouvelles infections.

daît s'est produit : la molécule d'ADN s'est clivée en deux parties.

Les solutions apportées par l'évolution ont souvent surpris les chercheurs, mais celle-ci était extraordinaire. L'arme que les streptocoques ont développée pour se protéger des virus est simple et efficace, voire géniale. L'histoire des ciseaux génétiques aurait pu s'arrêter là : Charpentier et Doudna ont mis au jour, chez une bactérie, un mécanisme fondamental qui cause de grandes souffrances à l'humanité. Cette découverte est en soi stupéfiante, mais le hasard favorise les esprits préparés.

Une expérience qui a fait date

Les chercheuses décidèrent d'essayer de simplifier les ciseaux génétiques. Grâce à leurs nouvelles connaissances sur l'ARNcrtra et de l'ARN CRISPR, elles trouvèrent le moyen de fusionner les deux en une seule molécule, qu'elles baptisèrent « ARN guide ». Avec cette variante simplifiée des ciseaux génétiques, elles entreprirent alors une expérience qui fit date : elles cherchèrent à savoir si elles pouvaient contrôler cet outil génétique de manière à ce qu'il coupe l'ADN à l'endroit décidé par les chercheurs.

À ce stade, les chercheuses savaient qu'elles étaient sur le point de réaliser une percée majeure. Elles prirent un gène qui se trouvait déjà dans un congélateur du laboratoire de Doudna et sélectionnèrent cinq endroits différents où le gène devait être coupé. Elles modifièrent ensuite la partie CRISPR des ciseaux de manière à ce que son code corresponde à celui de l'endroit où les coupures devaient être effectuées (fig. 121). Le résultat fut stupéfiant. Les molécules d'ADN furent coupées exactement aux bons endroits.

Les ciseaux génétiques changent la biologie

Peu après la publication par Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna de leur découverte des ciseaux génétiques CRISPR/Cas9 en 2012, plusieurs groupes de recherche démontrèrent que cet outil pouvait être utilisé pour modifier le génome de cellules de souris et d'humains, ce qui entraîna un développement explosif. Auparavant, modifier les gènes d'une cellule, d'une plante ou d'un organisme prenait du temps et était parfois impossible. Grâce aux ciseaux génétiques, les chercheurs peuvent en principe couper n'importe quel génome. Il est ensuite facile d'utiliser les systèmes naturels de réparation de l'ADN de la cellule pour réécrire le code de la vie (fig. 121).

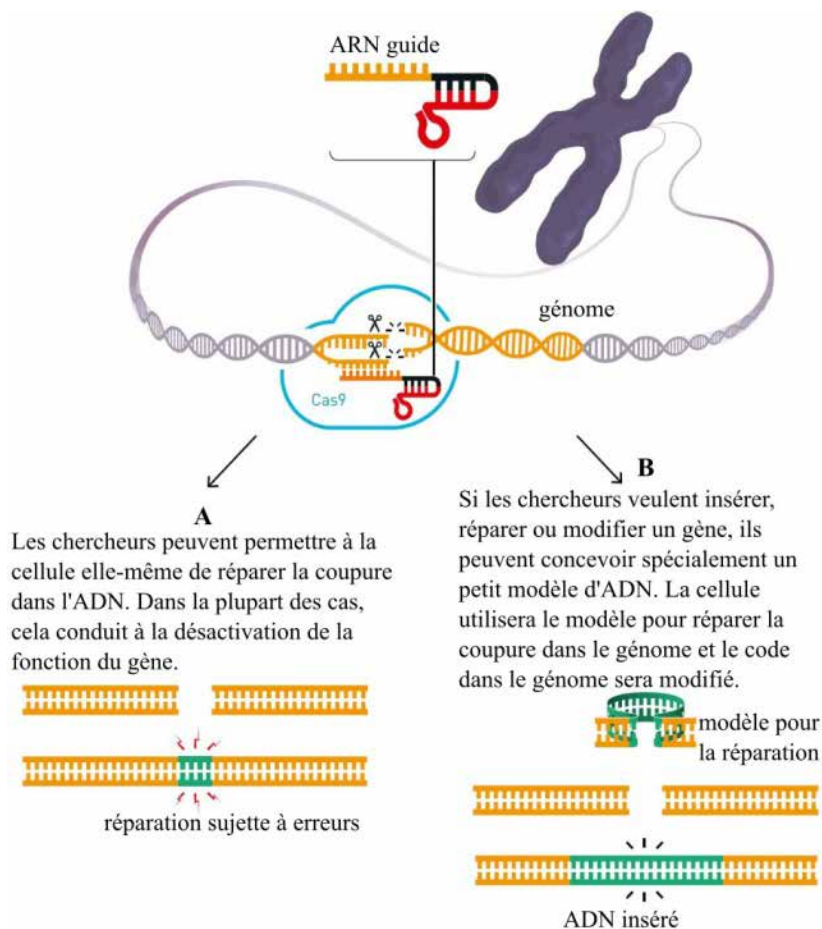


FIG. 121 – Les ciseaux génétiques CRISPR/Cas9. Lorsque les chercheurs souhaitent modifier un génome à l'aide des ciseaux génétiques, ils construisent artificiellement un ARN guide, qui correspond au code ADN à l'endroit où la coupe doit être effectuée. La protéine ciseaux, Cas9, forme un complexe avec l'ARN guide, ce qui amène les ciseaux à l'endroit où la coupe doit être effectuée.

Grâce à sa facilité d'utilisation, cet outil génétique est aujourd'hui très répandu dans la recherche fondamentale. Il est utilisé pour modifier l'ADN de cellules et d'animaux de laboratoire dans le but de comprendre le fonctionnement et l'interaction de différents gènes, par exemple au cours de l'évolution d'une maladie.

Les ciseaux génétiques sont également devenus un outil standard pour l'amélioration des plantes. Les méthodes précédemment utilisées par les chercheurs pour modifier les génomes des plantes nécessitaient souvent l'ajout de gènes de résistance aux antibiotiques. Lors de la plantation des cultures, cette résistance aux antibiotiques risquait de se propager aux micro-organismes environnants. Grâce aux ciseaux génétiques, les chercheurs n'ont plus besoin d'utiliser ces anciennes méthodes, car ils peuvent désormais modifier le génome de manière très précise. Ils ont notamment modifié les gènes qui permettent au riz d'absorber les métaux lourds présents dans le sol, ce qui a permis d'obtenir des variétés de riz améliorées présentant des niveaux plus faibles en cadmium et en arsenic. Les chercheurs ont également mis au point des cultures qui résistent mieux à la sécheresse dans un climat plus chaud et qui résistent aux insectes et aux parasites qu'il faudrait autrement combattre à l'aide de pesticides.

L'espoir de guérir les maladies héréditaires

En médecine, les ciseaux génétiques contribuent à de nouvelles immunothérapies contre le cancer et des essais sont en cours pour réaliser un rêve : guérir les maladies héréditaires. Des chercheurs procèdent déjà à des essais cliniques pour déterminer s'ils peuvent utiliser CRISPR/Cas9 pour traiter des maladies du sang telles que la drépanocytose et la bêta-thalassémie, ainsi que des maladies oculaires héréditaires.

Ils mettent également au point des méthodes de réparation des gènes dans les grands organes, tels que le cerveau et les muscles. Des expériences sur des animaux ont montré que des virus spécialement conçus peuvent acheminer les ciseaux génétiques vers les cellules souhaitées, traitant ainsi des modèles de maladies héréditaires dévastatrices telles que la dystrophie musculaire, l'amyotrophie spinale et la maladie de Huntington. Toutefois, la technologie doit encore être affinée avant de pouvoir être testée sur l'homme.

Le pouvoir des ciseaux génétiques nécessite une régulation

Malgré tous leurs avantages, les ciseaux génétiques peuvent également être utilisés à mauvais escient. Cet outil peut par exemple être utilisé pour créer des embryons génétiquement modifiés. Cependant, depuis de nombreuses années, des lois et des règlements contrôlent l'application du génie génétique, avec notamment l'interdiction de modifier le génome humain d'une manière qui permette d'hériter des changements. En outre, les expériences impliquant des êtres humains et des animaux doivent toujours être examinées et approuvées par des comités d'éthique avant d'être réalisées.

Une chose est sûre : ces ciseaux génétiques nous concernent tous. Nous serons confrontés à de nouvelles questions éthiques, mais ce nouvel outil pourrait bien contribuer à résoudre de nombreux défis auxquels l'humanité est actuellement confrontée. Grâce à leur découverte, Emmanuelle Charpentier et Jennifer Doudna ont mis au point un outil chimique qui fait entrer la biologie dans une nouvelle ère. Elles nous ont fait regarder vers un vaste horizon au potentiel inimaginable. En chemin, alors que nous explorons cette nouvelle terre, nous sommes assurés de faire de nouvelles découvertes inattendues.

Repères biographiques

- Emmanuelle Charpentier, née en 1968 à Juvisy-sur-Orge, docteur en 1995 à l'Institut Pasteur de Paris⁵, directrice de l'unité Max-Planck pour la science des pathogènes à Berlin ;
- Jennifer A. Doudna, née en 1964 à Washington, docteur en 1989 de l'école de médecine de Harvard, professeur à l'université de Californie à Berkeley et chercheuse à l'institut médical Howard-Hughes.

5. NDT. Doctorat de l'université Pierre-et-Marie-Curie.

L'organocatalyse asymétrique

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2021 à

- Benjamin List, de l'institut Max-Planck de recherche sur le charbon à Mülheim en Allemagne,
- David W.C. MacMillan, de l'université de Princeton aux États-Unis,

« pour le développement de l'organocatalyse asymétrique ».

Les chimistes peuvent créer de nouvelles molécules en reliant de petits éléments chimiques, mais il est difficile de contrôler des substances invisibles pour qu'elles se lient de la manière souhaitée. Les lauréats du prix Nobel de chimie 2021 ont mis au point un nouvel outil ingénieux de construction de molécules : l'organocatalyse. Cet outil sert notamment à la recherche de nouveaux produits pharmaceutiques et a également contribué à rendre la chimie plus écologique.

Leurs outils ont révolutionné la construction des molécules

De nombreuses industries et domaines de recherche dépendent de la capacité des chimistes à créer des molécules nouvelles et fonctionnelles. Il peut s'agir de substances qui captent la lumière dans les cellules photovoltaïques ou qui stockent l'énergie dans les batteries, ou encore de molécules qui permettent de fabriquer des chaussures de course légères ou d'inhiber la progression d'une maladie dans l'organisme.

Toutefois, si l'on compare la capacité de la nature à élaborer des créations chimiques à la nôtre, on constate que nous sommes restés longtemps à l'âge de pierre. L'évolution a produit des outils incroyablement spécifiques, les enzymes, pour construire les complexes moléculaires qui donnent à la vie ses formes, ses couleurs et ses fonctions. Au départ, lorsque les chimistes ont isolé ces chefs-d'œuvre chimiques, ils se sont contentés de les regarder avec admiration. Les marteaux et les ciseaux de leurs propres boîtes à outils de construction moléculaire étaient grossiers et peu fiables, de sorte qu'ils se retrouvaient souvent avec de nombreux sous-produits indésirables lorsqu'ils copiaient les produits de la nature.



De nouveaux outils pour une chimie plus fine

Chaque nouvel outil que les chimistes ont ajouté à leur boîte à outils a permis d'accroître la précision de leurs constructions moléculaires. Lentement mais sûrement, la chimie est passée de la ciselure de la pierre à quelque chose qui s'apparente davantage à de l'artisanat d'art. Cette évolution a été très bénéfique pour l'humanité. Plusieurs de ces outils ont été récompensés par le prix Nobel de chimie.

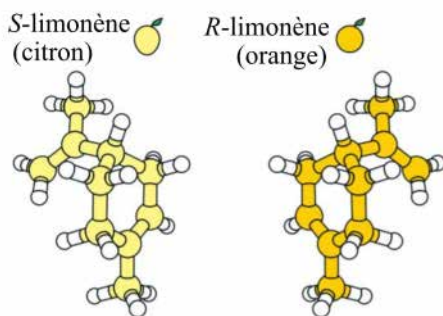


FIG. 122 – De nombreuses molécules existent sous deux formes, l'une étant l'image dans un miroir de l'autre. Celles-ci ont souvent des effets complètement différents dans l'organisme. Par exemple, une version de la molécule de limonène a une odeur de citron, tandis que son image dans un miroir a une odeur d'orange.

La découverte récompensée par le prix Nobel de chimie 2021 a porté

la construction moléculaire à un niveau entièrement nouveau. Elle a non seulement rendu la chimie plus écologique, mais aussi facilité la production de molécules asymétriques. Au cours de la construction chimique, il arrive souvent que deux molécules se forment, qui comme nos mains sont le reflet l'une de l'autre dans un miroir.⁶ Les chimistes souhaitent souvent obtenir une seule de ces deux molécules, en particulier lorsqu'ils produisent des produits pharmaceutiques, mais il a été difficile de trouver des méthodes efficaces pour y parvenir. Le concept développé par Benjamin List et David MacMillan, l'organocatalyse asymétrique, est aussi simple que brillant. Le fait est que de nombreuses personnes se sont demandées pourquoi nous n'y avons pas pensé plus tôt.

Pourquoi en effet ? Il n'est pas facile de répondre à cette question, mais avant d'essayer d'y répondre, nous devons faire un rapide retour en arrière. Nous définirons les termes « catalyse » et « catalyseur », et préparerons le terrain pour le prix Nobel de chimie 2021.

Les catalyseurs accélèrent les réactions chimiques

Au XIX^e siècle, lorsque les chimistes ont commencé à étudier la façon dont les différents produits chimiques réagissaient entre eux, ils ont fait d'étranges découvertes. Par exemple, s'ils plaçaient de l'argent dans un bécher contenant du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), celui-ci commençait soudain à se décomposer en eau (H_2O) et en oxygène (O_2). Mais l'argent, qui est à l'origine du processus, ne semblait pas du tout affecté par la réaction. De même, une substance obtenue à partir de grains germés peut décomposer l'amidon en glucose.

En 1835, le célèbre chimiste suédois Jacob Berzelius a commencé à y voir tout un programme. Dans le rapport annuel de l'Académie royale des sciences de Suède, qui décrit les derniers progrès de la physique et de la chimie, il parle d'une nouvelle « force » capable de « produire une activité chimique ». Il énumère plusieurs exemples dans lesquels la simple présence d'une substance déclenche une réaction chimique, en précisant que ce phénomène semble beaucoup plus courant qu'on ne le pensait auparavant. Il pense que la substance possède une force catalytique et nomme le phénomène lui-même « catalyse ».

6. NDT. Ces molécules sont des « énantiomères ».

Les catalyseurs produisent du plastique, des parfums et des aliments savoureux

Depuis l'époque de Berzelius, beaucoup d'eau a coulé dans les pipettes des chimistes. Ils ont découvert une multitude de catalyseurs capables de décomposer les molécules ou de les assembler. Grâce à ces catalyseurs, ils peuvent désormais produire les milliers de substances différentes que nous utilisons dans notre vie quotidienne, telles que les produits pharmaceutiques, les matières plastiques, les parfums et les arômes alimentaires. En effet, on estime que 35 % du PIB mondial total fait appel, d'une manière ou d'une autre, à la catalyse chimique.

En principe, tous les catalyseurs découverts avant l'an 2000 appartenaient à l'un des deux groupes suivants : il s'agissait soit de métaux, soit d'enzymes. Les métaux sont souvent d'excellents catalyseurs parce qu'ils ont la capacité particulière d'accueillir temporairement des électrons ou d'en fournir à d'autres molécules au cours d'un processus chimique. Cela permet de relâcher les liaisons entre les atomes d'une molécule, de sorte que des liaisons normalement solides peuvent se rompre, tandis que de nouvelles liaisons peuvent se former.

Certains catalyseurs métalliques sont cependant très sensibles à l'oxygène et à l'eau. Pour qu'ils fonctionnent, ils ont besoin d'un environnement exempt d'oxygène et d'humidité, ce qui est difficile à réaliser dans les grandes industries. En outre, de nombreux catalyseurs métalliques sont des métaux lourds nocifs pour l'environnement.

Les catalyseurs de la vie agissent avec une précision étonnante

La deuxième forme de catalyseur est constituée de protéines connues sous le nom d'enzymes. Tous les êtres vivants possèdent des milliers d'enzymes différentes qui assurent les réactions chimiques nécessaires à la vie. De nombreuses enzymes sont spécialisées dans la catalyse asymétrique et forment en principe toujours une seule image du miroir sur les deux possibles. Elles travaillent également en étroite collaboration. Lorsqu'une enzyme a terminé une réaction, une autre prend le relais. Elles peuvent ainsi construire des molécules complexes avec une précision étonnante, comme le cholestérol, la chlorophylle ou la toxine appelée strychnine, qui est l'une des molécules les plus complexes que nous connaissions (nous y reviendrons).

Les enzymes étant des catalyseurs très efficaces, les chercheurs des années 1990 ont essayé de développer de nouvelles variantes d'enzymes

pour favoriser les réactions chimiques nécessaires à l'humanité. L'un des groupes de recherche travaillant sur ce sujet était basé à l'institut de recherche Scripps, dans le sud de la Californie. Il était dirigé par Carlos F. Barbas III, aujourd'hui décédé. Benjamin List était postdoctorant dans le groupe de recherche de Barbas au moment où est née l'idée brillante qui a conduit à l'une des découvertes à l'origine du prix Nobel de chimie 2021.

List sort des sentiers battus

List travaillait avec des anticorps catalytiques. Normalement, les anticorps s'attachent aux virus ou aux bactéries étrangers dans notre corps, mais les chercheurs de Scripps les ont modifiés de manière à ce qu'ils puissent stimuler des réactions chimiques.

Au cours de ses travaux sur les anticorps catalytiques, List a commencé à réfléchir au fonctionnement réel des enzymes. Il s'agit généralement d'énormes molécules construites à partir de centaines d'acides aminés. En plus de ces acides aminés, une proportion importante d'enzymes contient également des métaux qui contribuent aux processus chimiques. Mais, et c'est là l'essentiel, de nombreuses enzymes catalysent des réactions chimiques sans l'aide de métaux. Au lieu de cela, les réactions sont pilotées par un ou plusieurs acides aminés individuels de l'enzyme. List s'est posé la question suivante : les acides aminés doivent-ils faire partie d'une enzyme pour catalyser une réaction chimique ? Ou bien un seul acide aminé (ou d'autres molécules simples similaires) pourrait-il faire le même travail ?

Un résultat révolutionnaire

Il savait que des recherches menées au début des années 1970 avaient permis d'utiliser un acide aminé appelé proline comme catalyseur, mais cela remontait à plus de 25 ans. Si la proline avait vraiment été un catalyseur efficace, quelqu'un n'aurait-il pas continué à travailler dessus ?

C'est plus ou moins ce que List pensait. Si personne n'avait continué à étudier le phénomène, c'était peut-être parce qu'il n'avait pas particulièrement bien fonctionné. Sans réelles attentes, List a testé si la proline pouvait catalyser une réaction d'aldolisation, dans laquelle les atomes de carbone de deux molécules différentes sont liés ensemble. Il s'agissait d'une tentative simple qui, étonnamment, a fonctionné immédiatement.

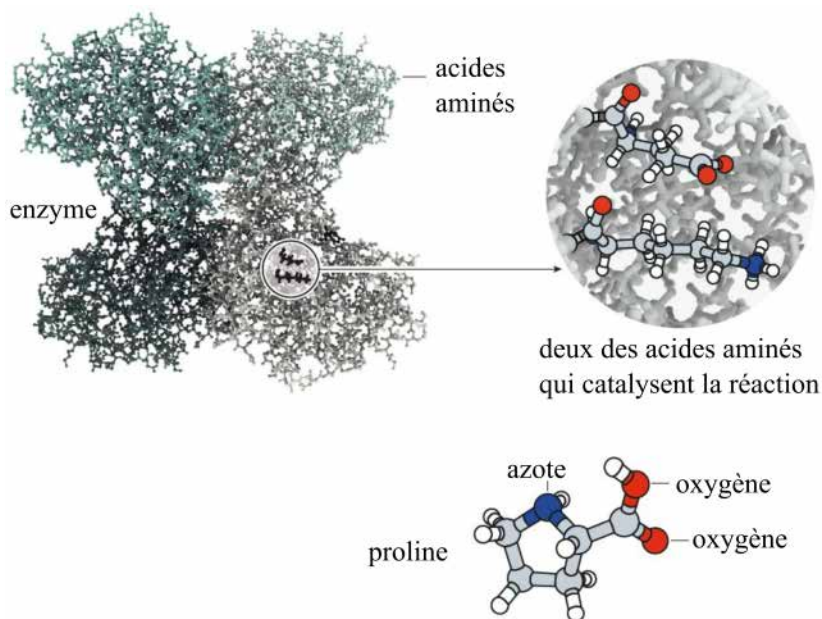


FIG. 123 – *En haut à gauche : les enzymes sont constituées de certaines d'acides aminés, mais souvent seuls quelques-uns d'entre eux sont impliqués dans la réaction chimique. List a commencé à se demander s'il fallait vraiment une enzyme entière pour obtenir un catalyseur. En bas à droite : List a testé si un acide aminé tout simple, la proline, pouvait catalyser une réaction chimique. Cela a fonctionné brillamment. La proline possède un atome d'azote qui peut fournir et accueillir des électrons lors de réactions chimiques.*

List prépare son avenir

Grâce à ses expériences, List a non seulement démontré que la proline était un catalyseur efficace, mais aussi que cet acide aminé pouvait entraîner une catalyse asymétrique. Des deux images du miroir possibles, l'une se forme beaucoup plus souvent que l'autre.

Contrairement aux chercheurs qui avaient déjà testé la proline comme catalyseur, List a compris l'énorme potentiel qu'elle pouvait avoir. Comparée aux métaux et aux enzymes, la proline est un outil de rêve pour les chimistes. C'est une molécule très simple, bon marché et respectueuse de l'environnement. Lorsqu'il a publié sa découverte en février 2000, Benjamin List a décrit la catalyse asymétrique avec des molécules organiques comme un nouveau concept offrant de nombreuses possibilités : « La conception et le criblage de ces catalyseurs sont l'un de nos objectifs futurs. » Mais il n'était pas seul dans cette voie. Dans un laboratoire situé plus au nord en Californie, David MacMillan poursuivait le même objectif.

MacMillan laisse des métaux sensibles derrière lui

Deux ans auparavant, MacMillan avait quitté Harvard pour rejoindre l'université de Californie à Berkeley. À Harvard, il avait travaillé sur l'amélioration de la catalyse asymétrique à l'aide de métaux. Ce domaine attirait beaucoup d'attention de la part des chercheurs, mais MacMillan a remarqué que les catalyseurs développés étaient rarement utilisés dans l'industrie. Il a commencé à réfléchir aux raisons de cette situation et a compris que les métaux sensibles étaient tout simplement trop difficiles et trop coûteux à utiliser. Il est relativement simple d'obtenir les conditions d'absence d'oxygène et d'humidité exigées par certains catalyseurs métalliques en laboratoire, mais il est compliqué de procéder à une fabrication industrielle à grande échelle dans de telles conditions.

Il en conclut que les outils chimiques qu'il mettait au point devaient être repensés si l'on voulait qu'ils soient utiles. Ainsi, lorsqu'il s'est installé à Berkeley, il a laissé les métaux derrière lui.

MacMillan développe une forme plus simple de catalyseur

Au lieu de cela, MacMillan a commencé à concevoir des molécules organiques simples, qui à l'instar des métaux pouvaient temporairement

fournir ou accueillir des électrons. Il convient ici de définir ce que sont les molécules organiques : en bref, il s'agit des molécules qui constituent tous les êtres vivants. Elles ont une structure stable d'atomes de carbone. Des groupes chimiques actifs sont attachés à cette structure de carbone et contiennent souvent de l'oxygène, de l'azote, du soufre ou du phosphore.

Les molécules organiques sont donc constituées d'éléments simples et courants. Mais selon la manière dont ils sont assemblés, ils peuvent avoir des propriétés complexes. Les connaissances en chimie de MacMillan lui ont appris que pour qu'une molécule organique catalyse la réaction qui l'intéressait, elle devait être capable de former un ion iminium. Celui-ci contient un atome d'azote, qui a une affinité inhérente pour les électrons.

MacMillan a sélectionné plusieurs molécules organiques présentant les bonnes propriétés, puis a testé leur capacité à activer une réaction de Diels-Alder, que les chimistes utilisent pour construire des anneaux d'atomes de carbone. Comme il l'avait espéré et cru, cela a fonctionné brillamment. Certaines des molécules organiques étaient également excellentes pour la catalyse asymétrique. Sur les deux images du miroir, l'une d'entre elles représentait plus de 90 % du produit.

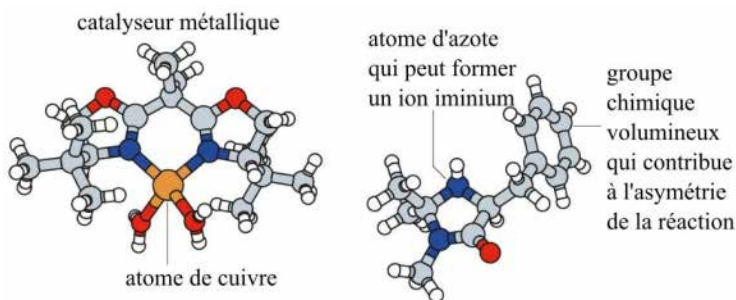


FIG. 124 – MacMillan travaillait avec des catalyseurs métalliques qui étaient facilement détruits par l'humidité. Il s'est donc demandé s'il était possible de développer un type de catalyseur plus durable. Il a conçu des molécules simples capables de créer des ions iminium. L'une d'entre elles s'est révélée excellente pour la catalyse asymétrique.

MacMillan invente le terme d'organocatalyse

Alors que MacMillan s'apprêtait à publier ses résultats, il se rendit compte que le concept de catalyse qu'il venait de découvrir avait besoin d'un nom. En effet, des chercheurs avaient déjà réussi à catalyser des réactions chimiques à l'aide de petites molécules organiques, mais il s'agissait d'exemples isolés et personne n'avait réalisé que la méthode pouvait être généralisée.

MacMillan voulait trouver un terme pour décrire la méthode afin que les autres chercheurs comprennent qu'il y avait d'autres catalyseurs organiques à découvrir. Son choix s'est porté sur « l'organocatalyse ».

En janvier 2000, juste avant que List ne publie sa découverte, MacMillan a soumis son manuscrit pour publication dans une revue scientifique. L'introduction indiquait : « Nous présentons ici une nouvelle stratégie d'organocatalyse qui, nous l'espérons, se prêtera à toute une série de transformations asymétriques. »

L'utilisation de l'organocatalyse est en plein essor

Indépendamment l'un de l'autre, List et MacMillan ont découvert un concept entièrement nouveau pour la catalyse. Depuis 2000, les développements dans ce domaine peuvent presque être comparés à une ruée vers l'or, dans laquelle List et MacMillan occupent des positions de premier plan. Ils ont conçu des multitudes d'organocatalyseurs stables et bon marché, qui peuvent être utilisés pour activer une grande variété de réactions chimiques.

Non seulement les organocatalyseurs sont souvent constitués de molécules simples, mais dans certains cas, tout comme les enzymes naturelles, ils peuvent fonctionner sur une bande transporteuse. Auparavant, dans les processus de production chimique, il était nécessaire d'isoler et de purifier chaque produit intermédiaire, faute de quoi le volume de sous-produits était trop important. Cela entraînait la perte d'une partie de la substance à chaque étape de la construction d'un produit chimique.

Les organocatalyseurs sont beaucoup plus indulgents, car plusieurs étapes d'un processus de production peuvent relativement souvent être réalisées dans une séquence ininterrompue. C'est ce qu'on appelle une réaction en cascade, qui peut réduire considérablement les déchets dans la fabrication de produits chimiques.

La synthèse de la strychnine est désormais 7 000 fois plus efficace

La synthèse de la strychnine, une molécule naturelle et étonnamment complexe, est un exemple de la manière dont l'organocatalyse a conduit à des constructions moléculaires plus efficaces. Nombreux sont ceux qui reconnaissent la strychnine dans les livres d'Agatha Christie, la reine du meurtre mystérieux. Cependant, pour les chimistes, la strychnine est comme un cube de Rubik : un défi que l'on veut résoudre en un minimum d'étapes.

La première synthèse de la strychnine en 1952 a nécessité 29 réactions chimiques différentes et seulement 0,0009 % de la matière initiale a formé de la strychnine. Le reste était gaspillé.

En 2011, des chercheurs ont réussi à utiliser l'organocatalyse et une réaction en cascade pour fabriquer de la strychnine en seulement 12 étapes. Le processus de production était 7 000 fois plus efficace.

L'organocatalyse est très importante dans la production pharmaceutique

L'organocatalyse a eu un impact significatif sur la recherche pharmaceutique, qui nécessite souvent une catalyse asymétrique. Jusqu'à ce que les chimistes puissent réaliser la catalyse asymétrique, de nombreux produits pharmaceutiques contenaient les deux images d'une molécule dans le miroir. L'une d'entre elles était active, tandis que l'autre pouvait parfois avoir des effets indésirables. Le scandale du thalidomide, dans les années 1960, en est un exemple catastrophique : une des deux images du miroir du thalidomide a provoqué de graves malformations chez des milliers d'embryons humains en développement.

Grâce à l'organocatalyse, les chercheurs peuvent désormais fabriquer relativement simplement de grandes quantités de différentes molécules asymétriques. Par exemple, ils peuvent produire artificiellement des substances potentiellement curatives, qui autrement ne peuvent être isolées qu'en petites quantités à partir de plantes rares ou d'organismes d'eau profonde.

Dans les entreprises pharmaceutiques, la méthode est également utilisée pour rationaliser la production de produits pharmaceutiques existants. La paroxétine, utilisée pour traiter l'anxiété et la dépression, et l'oseltamivir, un médicament antiviral utilisé pour traiter les infections respiratoires, en sont des exemples.

Les idées simples sont souvent les plus difficiles à imaginer

Il est possible d'énumérer des milliers d'exemples d'utilisation de l'organocatalyse. Mais pourquoi personne n'a-t-il eu plus tôt l'idée de ce concept simple, écologique et bon marché de catalyse asymétrique ? Cette question a plusieurs réponses. L'une d'entre elles est que les idées simples sont souvent les plus difficiles à imaginer. Notre vision est obscurcie par de fortes idées préconçues sur la façon dont le monde devrait fonctionner, comme l'idée que seuls les métaux ou les enzymes peuvent activer les réactions chimiques. List et MacMillan ont réussi à dépasser ces idées préconçues pour trouver une solution ingénieuse à un problème auquel les chimistes se heurtaient depuis des décennies. Les organocatalyseurs apportent ainsi dès à présent le plus grand bénéfice à l'humanité.

Repères biographiques

- Benjamin List, né en 1968 à Francfort-sur-le-Main, docteur en 1997 de l'université Goethe dans cette même ville, directeur de l'institut Max-Planck de recherche sur le charbon à Mülheim ;
- David W. C. MacMillan, né en 1968 à Bellshill au Royaume-Uni, docteur en 1996 de l'université de Californie à Irvine, professeur à l'université de Princeton.

La chimie clic et la chimie bioorthogonale

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2022 à

- Carolyn R. Bertozzi, de l'université Stanford en Californie,
- Morten Meldal, de l'université de Copenhague au Danemark,
- K. Barry Sharpless, de l'institut de recherche Scripps à La Jolla en Californie,

« pour le développement de la chimie clic et de la chimie bioorthogonale ».

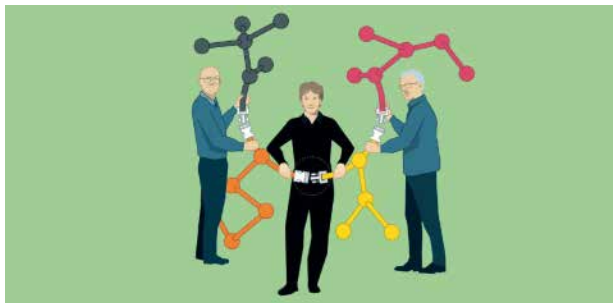
Les réponses simples sont parfois les meilleures. Barry Sharpless et Morten Meldal ont reçu le prix Nobel de chimie 2022 pour avoir fait entrer la chimie dans l'ère du fonctionnalisme et jeté les bases de la chimie clic. Ils partagent le prix avec Carolyn Bertozzi, qui a donné une nouvelle dimension à la chimie clic et a commencé à l'utiliser pour étudier les cellules. Ses réactions bioorthogonales contribuent aujourd'hui à des traitements plus ciblés du cancer, parmi de nombreuses autres applications.

Leur chimie fonctionnelle fait des merveilles

Depuis la naissance de la chimie moderne au XVIII^e siècle, de nombreux chimistes ont pris la nature comme modèle. La vie elle-même est la preuve ultime de la capacité suprême de la nature à créer de la complexité chimique. Les magnifiques structures moléculaires que l'on trouve dans les plantes, les micro-organismes et les animaux ont incité les chercheurs à essayer de construire les mêmes molécules artificiellement. L'imitation des molécules naturelles a souvent joué un rôle important dans le développement des produits pharmaceutiques, car nombre d'entre eux ont été inspirés par des substances naturelles.

Des siècles de connaissances accumulées en chimie ont fait leurs preuves. Grâce aux outils sophistiqués qu'ils ont mis au point, les chimistes peuvent aujourd'hui créer des molécules étonnantes dans leurs laboratoires. Cependant, un problème difficile à résoudre est que les molécules complexes doivent être construites en plusieurs étapes, chaque étape créant des sous-produits indésirables, parfois en grand nombre, parfois en moins grand nombre. Ces sous-produits doivent

être éliminés avant que le processus ne puisse se poursuivre. Pour les constructions exigeantes, la perte de matière peut être si importante qu'il n'en reste presque rien. Les chimistes atteignent souvent leurs objectifs ambitieux, mais le chemin pour y parvenir peut être à la fois long et coûteux. Le prix Nobel de chimie 2022 visait à trouver de nouveaux idéaux chimiques et à donner la priorité à la simplicité et à la fonctionnalité.



La chimie est entrée dans l'ère du fonctionnalisme

Barry Sharpless, qui a reçu en 2022 son deuxième prix Nobel de chimie, est celui qui a lancé le mouvement. Au tournant du siècle, il a inventé le concept de « chimie clic » pour désigner une forme fonctionnelle de chimie, dans laquelle les blocs moléculaires de construction s'assemblent rapidement et efficacement. La boule de neige s'est transformée en avalanche lorsque Morten Meldal et Barry Sharpless ont découvert, indépendamment l'un de l'autre, ce qui est devenu le joyau de la couronne de la chimie clic : la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre.

Carolyn Bertozzi a mis au point des « réactions clic » qui peuvent être utilisées à l'intérieur d'organismes vivants. Ses réactions bioorthogonales, qui se produisent sans perturber la chimie normale de la cellule, sont utilisées dans le monde entier pour étudier le fonctionnement des cellules. Certains chercheurs étudient actuellement comment ces réactions peuvent être utilisées pour diagnostiquer et traiter le cancer, un sujet sur lequel nous reviendrons. Suivons maintenant le premier des deux fils qui mènent au prix Nobel de chimie 2022.

Pour Sharpless, les chimistes ont besoin de nouveaux idéaux

Nous commençons à démêler ce fil en 2001, l'année même où Barry Sharpless a reçu son premier prix Nobel de chimie. Mais ce prix était encore à venir lorsqu'il plaida dans une revue scientifique en faveur d'une approche nouvelle et minimaliste de la chimie. Il estimait qu'il était temps que les chimistes cessent d'imiter les molécules naturelles. Cela aboutissait souvent à des constructions moléculaires très difficiles à maîtriser, ce qui constituait un obstacle au développement de nouveaux produits pharmaceutiques.

Si un produit pharmaceutique potentiel est trouvé dans la nature, de petits volumes de la substance peuvent souvent être fabriqués pour des tests *in vitro* et des essais cliniques. Toutefois, si la production industrielle est requise à un stade ultérieur, un niveau beaucoup plus élevé d'efficacité de production est nécessaire. Sharpless a pris l'exemple d'un antibiotique puissant, le méropénem. Six années de développement chimique ont été nécessaires pour trouver un moyen de produire la molécule à grande échelle.

La manipulation des molécules est coûteuse

Selon Barry Sharpless, l'une des pierres d'achoppement pour les chimistes était les liaisons entre les atomes de carbone, qui sont si essentielles à la chimie de la vie. En principe, toutes les biomolécules ont une structure d'atomes de carbone liés. La vie a développé des méthodes pour créer ces liaisons, mais cela s'est avéré notoirement difficile pour les chimistes. En effet, les atomes de carbone de différentes molécules n'ont souvent pas la volonté chimique de former des liaisons les uns avec les autres et doivent donc être activés artificiellement. Cette activation entraîne souvent de nombreuses réactions secondaires indésirables et une perte de matière coûteuse.

Au lieu d'essayer d'amener des atomes de carbone réticents à réagir les uns avec les autres, Barry Sharpless a encouragé ses collègues à commencer par des molécules plus petites qui possédaient déjà une structure de carbone complète. Ces molécules simples pourraient ensuite être reliées entre elles par des ponts d'atomes d'azote ou d'oxygène, plus faciles à contrôler. Si les chimistes choisissent des réactions simples, où les molécules sont fortement incitées à se lier entre elles, ils évitent un grand nombre de réactions secondaires, avec une perte minimale de matière.

La chimie clic, une chimie verte fonctionnelle au potentiel énorme

Barry Sharpless a appelé cette méthode robuste de construction de molécules la « chimie clic », affirmant que même si la chimie clic ne peut pas fournir des copies exactes des molécules naturelles, il sera possible de trouver des molécules qui remplissent les mêmes fonctions. La combinaison d'éléments chimiques simples permet de créer une variété presque infinie de molécules. Il était donc convaincu que la chimie clic pourrait créer des produits pharmaceutiques aussi adaptés que ceux que l'on trouve dans la nature, et qui pourraient être produits à l'échelle industrielle.

Dans sa publication de 2001, Sharpless a énuméré plusieurs critères à remplir pour qu'une réaction chimique puisse être qualifiée de « chimie clic ». L'un d'entre eux est que la réaction doit pouvoir se produire en présence d'oxygène et dans l'eau, qui est un solvant bon marché et respectueux de l'environnement.

Il a également donné des exemples de plusieurs réactions existantes qui selon lui répondaient aux nouveaux idéaux qu'il avait définis. Cependant, personne ne connaissait encore la brillante réaction qui est aujourd'hui devenue presque synonyme de chimie clic, la cycloaddition azoture-alcyne catalysée par le cuivre. Cette réaction était sur le point d'être découverte dans un laboratoire danois.

La réaction clic qui a changé la chimie

Les azotures et les alcynes réagissent très efficacement lorsqu'on ajoute des ions cuivre (fig. 125). Cette réaction est désormais utilisée dans le monde entier pour lier des molécules entre elles de manière simple.

Une substance inattendue dans le ballon de réaction de Meldal

De nombreux progrès scientifiques décisifs se produisent lorsque les chercheurs s'y attendent le moins. Ce fut le cas pour Morten Meldal. Au début de ce siècle, il mettait au point des méthodes pour trouver des nouvelles substances pharmaceutiques. Il construisait d'énormes bibliothèques moléculaires, qui pouvaient comprendre des centaines de milliers de substances différentes, et les passait ensuite au crible pour voir si l'une d'entre elles pouvait bloquer des processus pathogènes.

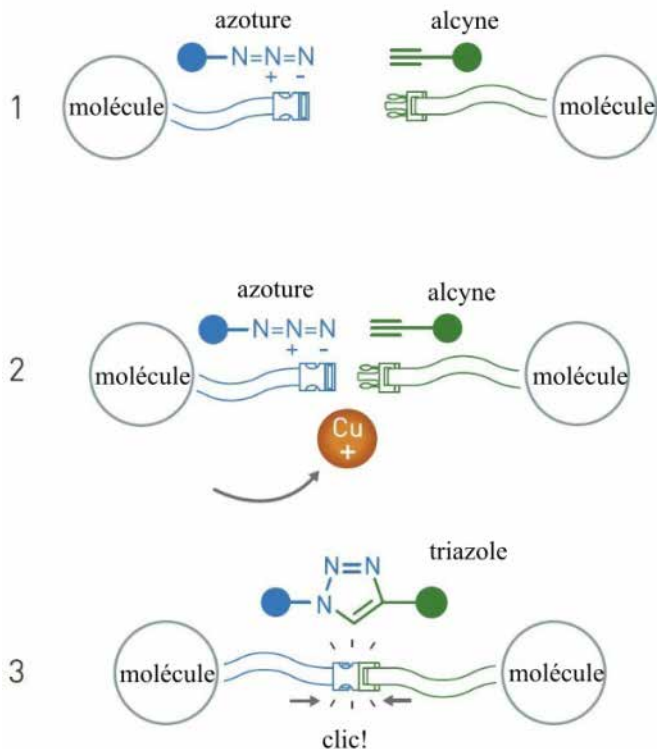


FIG. 125

C'est ainsi qu'un jour ses collègues et lui ont effectué une réaction purement routinière. Vous n'avez pas besoin de vous souvenir de ce passage, mais leur objectif était de faire réagir un alcyne avec un halogénure d'acyle. La réaction se déroule généralement sans problème, à condition que les chimistes ajoutent quelques ions cuivre et peut-être une pincée de palladium en guise de catalyseurs. Mais lorsque Meldal a analysé ce qui se passait dans le ballon de réaction, il a découvert quelque chose d'inattendu. Il s'est avéré que l'alcyne avait réagi avec la mauvaise extrémité de la molécule d'halogénure d'acyle. À l'autre extrémité se trouvait un groupe chimique appelé azoture (fig. 125). Avec l'alcyne, l'azoture a créé une structure en forme d'anneau, un triazole.

Cette réaction était particulière

Les personnes qui ont quelques notions de chimie savent sans doute que les triazoles sont des structures chimiques utiles. Elles sont stables et on les trouve notamment dans certains produits pharmaceutiques, colorants et produits chimiques pour l'agriculture. Les triazoles étant des éléments chimiques souhaitables, les chercheurs avaient auparavant essayé de les créer à partir d'alcynes et d'azotures, mais cela avait donné lieu à des sous-produits indésirables. Morten Meldal s'est rendu compte que les ions cuivre avaient contrôlé la réaction pour ne former en principe qu'une seule substance. Même l'halogénure d'acyle, qui aurait dû se lier à l'alcyne, est resté plus ou moins intact dans le récipient. Pour Meldal, il était donc évident que la réaction entre l'azoture et l'alcyne était exceptionnelle.

Meldal a présenté sa découverte pour la première fois lors d'un symposium à San Diego en juin 2001. L'année suivante, en 2002, il a publié un article dans une revue scientifique, qui montrait que la réaction pouvait être utilisée pour lier de nombreuses molécules différentes.

Les molécules s'assemblent rapidement et efficacement

La même année et indépendamment de Meldal, Barry Sharpless a également publié un article sur la réaction catalysée par le cuivre entre les azotures et les alcynes, qui montrait que la réaction fonctionnait dans l'eau et qu'elle était fiable. Il l'a décrite comme une réaction clic « idéale ». L'azoture est comme un ressort chargé, dont la force est libérée par l'ion cuivre. Le processus est robuste. Sharpless a proposé que les chimistes utilisent la réaction pour relier facilement différentes molécules. Il a qualifié son potentiel d'énorme. Rétrospectivement, nous constatons qu'il avait raison. Si les chimistes veulent lier deux molécules différentes, ils peuvent maintenant relativement facilement introduire un azoture dans une molécule et un alcyne dans l'autre. Ils assemblent ensuite les molécules à l'aide de quelques ions cuivre.

Les réactions clic peuvent être utilisées pour créer de nouveaux matériaux

Cette simplicité a permis à la réaction de devenir extrêmement populaire, tant dans les laboratoires de recherche que dans le développement industriel. Les réactions clic facilitent notamment la pro-

duction de nouveaux matériaux adaptés à l'usage prévu. Si un fabricant ajoute un azoture cliquable à un plastique ou à une fibre, il est facile de modifier le matériau à un stade ultérieur. Il est possible d'ajouter des substances qui conduisent l'électricité, captent la lumière du soleil, sont antibactériennes, protègent contre les rayons ultraviolets ou ont d'autres propriétés souhaitables. On peut également cliquer des adoucissants dans les plastiques, afin qu'ils ne fuient pas par la suite. Dans la recherche pharmaceutique, la chimie clic est utilisée pour produire et optimiser des substances qui peuvent éventuellement devenir des produits pharmaceutiques.

Il existe de nombreux exemples de ce que la chimie clic peut réaliser. Cependant, Barry Sharpless n'avait pas prévu qu'elle serait utilisée sur des êtres vivants. Nous allons maintenant démêler le deuxième fil du prix Nobel de chimie 2022.

Bertozzi commence à étudier de mystérieux glucides

Ce fil commence dans les années 1990, alors que la biochimie et la biologie moléculaire connaissaient des progrès fulgurants. Grâce aux nouvelles méthodes de la biologie moléculaire, les chercheurs du monde entier répertoriaient les gènes et les protéines pour tenter de comprendre le fonctionnement des cellules. Un esprit pionnier régnait. Chaque jour, de nouvelles connaissances étaient accumulées dans des domaines qui étaient auparavant restés inconnus.

Cependant, un groupe de molécules n'a guère retenu l'attention : les glycanes. Il s'agit de glucides complexes construits à partir de différents types de sucres et qui se trouvent souvent à la surface des protéines et des cellules. Ils jouent un rôle important dans de nombreux processus biologiques, par exemple lorsque des virus infectent des cellules ou lorsque le système immunitaire est activé. Les glycanes sont donc des molécules intéressantes, mais on ne pouvait pas utiliser les nouveaux outils de la biologie moléculaire pour les étudier. Quiconque voulait comprendre le fonctionnement des glycanes était donc confronté à un énorme défi. Seuls quelques chercheurs étaient prêts à tenter de gravir cette montagne. Carolyn Bertozzi en faisait partie.

Bertozzi a une idée lumineuse

Au début des années 1990, Bertozzi a commencé à étudier un glycan qui attire les cellules immunitaires vers les ganglions lymphatiques.

Faute d'outils efficaces, il lui a fallu quatre ans pour comprendre le fonctionnement de ce glycan. Ce processus difficile l'a fait rêver à quelque chose de mieux : elle a eu une idée. Lors d'un séminaire, elle a écouté un scientifique allemand expliquer comment il avait réussi à faire produire aux cellules une variante artificielle de l'acide sialique, l'un des sucres qui composent les glycanes. Bertozzi s'est donc demandé si elle pouvait utiliser une méthode similaire pour amener les cellules à produire un acide sialique doté d'une sorte de poignée chimique. Si les cellules pouvaient incorporer l'acide sialique modifié dans différents glycanes, elle pourrait utiliser la poignée chimique pour les étudier. Elle pourrait par exemple attacher une molécule fluorescente à la poignée. La lumière émise révélerait alors où les glycanes sont cachés dans la cellule.

Ce fut le début d'un travail de développement long et ciblé. Bertozzi a commencé à chercher dans la littérature scientifique des poignées chimiques et une réaction chimique qu'elle pourrait utiliser. La tâche n'était pas aisée, car la poignée ne devait réagir avec aucune autre substance présente dans la cellule. La poignée devait être insensible à tout, sauf aux molécules que Bertozzi allait lier à la poignée. Bertozzi a créé un terme pour cela : la réaction entre la poignée et la molécule fluorescente devait être « bioorthogonale ».

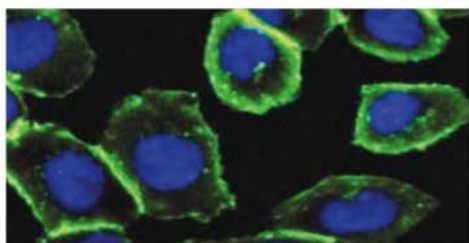
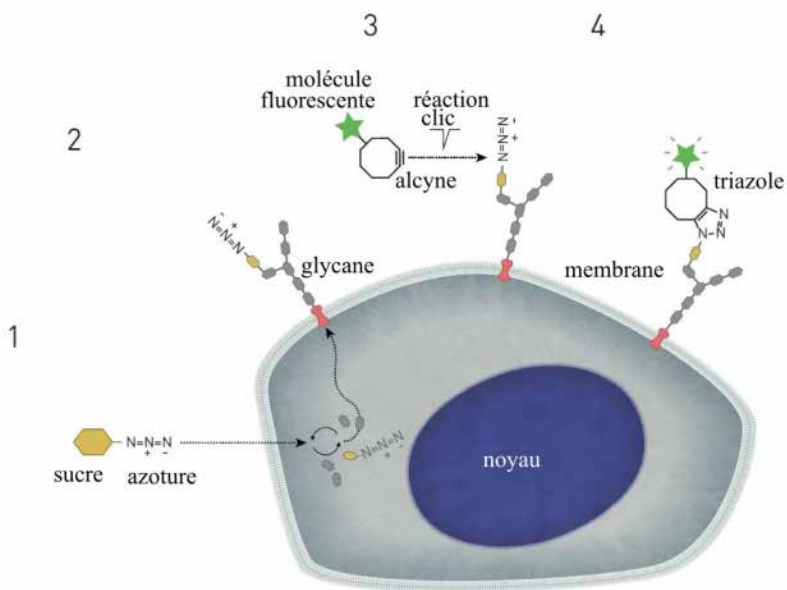
Apparition des mystérieux glycanes

Pour faire court, en 1997, Bertozzi a réussi à prouver que son idée fonctionnait vraiment. La percée suivante a eu lieu en 2000 lorsqu'elle a trouvé la poignée chimique optimale : un azoture. Elle a modifié une réaction connue, la réaction de Staudinger, de manière ingénieuse et l'a utilisée pour relier une molécule fluorescente à l'azoture qu'elle avait introduit dans les glycanes des cellules. Comme l'azoture n'affecte pas les cellules, il peut même être introduit dans des créatures vivantes.

Elle avait ainsi déjà fait un cadeau important à la biochimie. Avec un peu de créativité chimique, sa réaction de Staudinger modifiée peut être utilisée pour étudier les cellules de diverses manières, mais Bertozzi n'était pas encore satisfaite. Elle s'est rendu compte que la poignée chimique qu'elle avait utilisée, l'azoture, pouvait donner beaucoup plus.

Une nouvelle vie pour une vieille réaction

À cette époque, les chimistes entendaient parler de la nouvelle chimie clic de Morten Meldal et Barry Sharpless. Carolyn Bertozzi savait



Proc Natl Acad Sci USA (2007) 104:16793–16797

Bertozzi a utilisé la réaction clic promue par la tension pour localiser les glycanes. Ils ont une lueur verte sur l'image. Le noyau cellulaire est coloré en bleu. Grâce à la lueur verte des glycanes, Bertozzi a pu les suivre dans la cellule.

FIG. 126 – La chimie biorthogonale illumine la cellule. 1) Bertozzi a nourri des cellules avec un sucre modifié contenant un azoture. L'azoture fonctionnait comme une sorte de poignée moléculaire. 2) Le sucre modifié a été incorporé dans des glycanes, des glucides spéciaux situés à la surface des cellules. 3) Dans l'étape suivante, Bertozzi a utilisé un alcyne qui a été introduit de force dans une molécule en forme d'anneau. L'alcyne a fait clic avec l'azoture. 4) Une molécule fluorescente verte se trouve sur la molécule en forme d'anneau. Cette molécule a permis à Bertozzi de suivre les glycanes à la surface de la cellule.

donc que sa poignée, l'azoture, pouvait rapidement se fixer sur un alcyne, à condition qu'il y ait des ions cuivre disponibles. Le problème, c'est que le cuivre est toxique pour les êtres vivants. Elle s'est donc plongée dans la littérature et a découvert qu'en 1961 déjà, on avait montré que les azotures et les alcynes pouvaient réagir de manière quasi explosive, sans l'aide du cuivre, si l'alcyne était contraint d'adopter une structure chimique en forme d'anneau. La contrainte crée tellement d'énergie que la réaction se déroule sans problème.

La réaction a bien fonctionné lorsqu'elle l'a testée dans des cellules. En 2004, elle a publié la réaction clic sans cuivre, appelée « cyclo-addition azoture-alcyne promue par la tension du cycle », et a ensuite démontré qu'on pouvait utiliser cette réaction pour localiser les glycanes (voir l'illustration ci-dessus).

Les réactions clic mettent un coup de projecteur sur la cellule

Cette étape a également marqué le début de quelque chose de beaucoup plus important. Bertozzi a continué à affiner sa réaction clic, de manière à ce qu'elle fonctionne encore mieux dans les environnements cellulaires. Parallèlement, avec de nombreux autres chercheurs, elle a également utilisé ces réactions pour explorer la manière dont les biomolécules interagissent dans les cellules et pour étudier les processus pathologiques.

L'un des domaines étudiés par Bertozzi est celui des glycanes présents à la surface des cellules tumorales. Ses études ont permis de découvrir que certains glycanes semblent protéger les tumeurs du système immunitaire de l'organisme, car ils provoquent l'arrêt des cellules immunitaires. Pour bloquer ce mécanisme de protection, Bertozzi et ses collègues ont créé un nouveau type de médicament biologique. Ils ont associé un anticorps spécifique aux glycanes à des enzymes qui décomposent les glycanes à la surface des cellules tumorales. Ce produit pharmaceutique est actuellement testé dans le cadre d'essais cliniques sur des personnes atteintes d'un cancer avancé.

De nombreux chercheurs ont également commencé à développer des anticorps cliquables qui ciblent une série de tumeurs. Une fois que les anticorps se fixent sur la tumeur, une deuxième molécule qui s'accroche à l'anticorps est injectée. Il peut s'agir par exemple d'un radioisotope qui peut être utilisé pour suivre les tumeurs à l'aide d'une tomographie par émission de positons (TEP) ou qui peut diriger une dose mortelle de rayonnement vers les cellules cancéreuses.

Élégant, astucieux et novateur, mais surtout utile

Nous ne savons pas encore si ces nouvelles thérapies fonctionneront, mais une chose est sûre : la recherche n'a fait qu'effleurer l'énorme potentiel de la chimie clic et de la chimie bioorthogonale. Lorsque Barry Sharpless a donné sa première conférence Nobel à Stockholm en 2001, il a parlé de son enfance, qui a été marquée par les valeurs simples des quakers et qui a influencé ses idéaux :

« Lorsque j'ai commencé à faire de la recherche, *élégant* et *astucieux* étaient les qualificatifs chimiques de prédilection, tout comme *nouveau* est aujourd'hui très apprécié. C'est peut-être à cause des quakers que j'accorde le plus d'importance au mot *utile*. »

Ces quatre mots sont nécessaires pour rendre justice à la chimie dont il a jeté les bases avec Carolyn Bertozzi et Morten Meldal. En plus d'être élégante, astucieuse, nouvelle et utile, elle apporte le plus grand bénéfice à l'humanité.

Repères biographiques

- Carolyn R. Bertozzi, née en 1966 à Boston, docteur en 1993 de l'université de Californie à Berkeley, professeur à l'université Stanford et chercheuse à l'institut médical Howard-Hughes ;
- Morten Meldal, né en 1954 à Copenhague au Danemark, docteur en 1986 de l'université technique du Danemark à Lyngby, professeur à l'université de Copenhague ;
- K. Barry Sharpless, né en 1941 à Philadelphie, docteur en 1968 de l'université Stanford, professeur à l'institut de recherche Scripps à La Jolla en Californie.

Les boîtes quantiques

L'Académie royale des sciences de Suède a attribué le prix Nobel de chimie 2023 à

- Mounji G. Bawendi, de l'institut de technologie du Massachusetts,
 - Louis E. Brus, de l'université Columbia à New York,
 - Alexei I. Iekimov, de la société Nanocrystals Technology à New York,
- « pour la découverte et la synthèse de boîtes quantiques ».

Ces minuscules particules ont des propriétés uniques et diffusent désormais leur lumière à partir des écrans de télévision et des lampes DEL. Elles catalysent les réactions chimiques. Leur lumière claire peut éclairer les tissus tumoraux pour le chirurgien.

Elles ont donné de la couleur aux nanotechnologies

« Toto, j'ai l'impression que nous ne sommes plus au Kansas » est une citation classique du film *Le Magicien d'Oz*. Dorothée, âgée de 12 ans, s'évanouit sur son lit lorsque sa maison est emportée par une puissante tornade. Mais lorsque la maison se redresse et qu'elle franchit la porte, son chien Toto dans les bras, tout a changé. Elle se retrouve soudain dans un monde magique en *Technicolor*.

Si une tornade enchantée s'abattait sur nos vies et réduisait tout à des dimensions nanométriques, nous serions certainement aussi étonnés que Dorothée au pays d'Oz. Notre environnement serait éblouissant de couleurs et tout changerait. Nos boucles d'oreilles en or scintilleraient soudain en bleu, tandis que la bague en or à notre doigt brillerait d'un rouge rubis. Si nous essayions de faire frire quelque chose sur la plaque de cuisson au gaz, la poêle à frire pourrait fondre. Et nos murs blancs, dont la peinture contient du dioxyde de titane, commenceraient à dégager beaucoup de composés oxygénés réactifs.

La taille compte à l'échelle nanométrique

Dans le nanomonde, les choses se comportent vraiment différemment. Lorsque la taille de la matière commence à se mesurer en millio-

Fig. 127 – *Les boîtes quantiques nous offrent de nouvelles possibilités de créer de la lumière colorée.*



nièmes de millimètres, des phénomènes étranges commencent à se produire, des effets quantiques qui défient notre intuition. Les lauréats du prix Nobel de chimie 2023 ont tous été des pionniers dans l'exploration du nanomonde. Au début des années 1980, Louis Brus et Alexei Iekimov ont réussi à créer indépendamment l'un de l'autre des boîtes quantiques, c'est-à-dire des nanoparticules si minuscules que les effets quantiques déterminent leurs caractéristiques. En 1993, Moungi Bawendi a révolutionné les méthodes de fabrication des boîtes quantiques en améliorant considérablement leur qualité, condition indispensable à leur utilisation dans les nanotechnologies actuelles.

Grâce aux travaux des lauréats, l'humanité est désormais en mesure d'utiliser certaines des propriétés particulières du nanomonde. Les boîtes quantiques sont désormais présentes dans les produits commerciaux et utilisées dans de nombreuses disciplines scientifiques, de la physique à la médecine en passant par la chimie. Mais n'allons pas trop vite. Découvrons le contexte dans lequel s'inscrit le prix Nobel de chimie 2023.



FIG. 128 – *Une boîte quantique est un cristal souvent constitué de quelques milliers d'atomes seulement. En termes de taille, il a la même rapport avec un ballon de football qu'un ballon de football avec la taille de la Terre.*

Pendant des décennies, les phénomènes quantiques dans le nanomonde n'étaient qu'une prédiction

Lorsque Alexeï Iekimov et Louis Brus ont produit les premières boîtes quantiques, les scientifiques savaient déjà par la théorie qu'elles pouvaient présenter des caractéristiques inhabituelles. En 1937, le physicien Herbert Fröhlich avait déjà prédit que les nanoparticules ne se comporteraient pas comme les autres particules. Il a exploré les conséquences théoriques de la célèbre équation de Schrödinger, qui montre que lorsque les particules deviennent extrêmement petites, il y a moins d'espace pour les électrons du matériau. Les électrons, qui sont à la fois des ondes et des particules, sont alors comprimés les uns contre les autres. Fröhlich a compris que cela entraînerait des changements radicaux dans les propriétés du matériau.

Les chercheurs ont été fascinés par cette découverte. À l'aide d'outils mathématiques, ils ont réussi à prédire de nombreux effets quantiques qui dépendent de la taille. Ils ont également tenté de les mettre en évidence dans la réalité, mais cela s'est avéré plus facile à dire qu'à faire, car il fallait sculpter une structure environ un million de fois plus petite qu'une tête d'épingle.

Peu de gens pensaient que les effets quantiques pouvaient être utilisés

Pourtant, dans les années 1970, des chercheurs ont réussi à fabriquer une telle nanostructure. À l'aide d'une sorte de faisceau moléculaire, ils ont créé une couche nanométrique de matériau de revêtement sur un matériau de base. Une fois l'assemblage terminé, ils ont pu montrer que les propriétés optiques du revêtement variaient en fonction de son épaisseur, une observation qui correspondait aux prédictions de la mécanique quantique.

Il s'agissait d'une avancée majeure, mais l'expérience nécessitait une technologie très avancée. Les chercheurs avaient besoin à la fois d'un vide très poussé et de températures proches du zéro absolu, si bien que peu de gens s'attendaient à ce que les phénomènes de la mécanique quantique soient utilisés dans la pratique. Cependant, de temps en temps, la science offre des surprises. Cette fois, le tournant a été pris grâce à l'étude d'une ancienne invention : le verre coloré.

Une même substance peut donner au verre des couleurs différentes

Les plus anciennes découvertes archéologiques de verre coloré sont vieilles de plusieurs milliers d'années. Les verriers ont fait des essais pour comprendre comment le verre peut être produit dans toutes les couleurs de l'arc-en-ciel. Ils ont ajouté des substances telles que l'argent, l'or et le cadmium, puis ont joué avec différentes températures pour produire de magnifiques nuances de verre.

Aux XIX^e et XX^e siècles, lorsque les physiciens ont commencé à étudier les propriétés optiques de la lumière, les connaissances des verriers ont été mises à profit. Les physiciens pouvaient utiliser du verre coloré pour filtrer certaines longueurs d'onde de la lumière. Afin d'optimiser leurs expériences, ils ont commencé à produire eux-mêmes le verre, ce qui leur a permis d'acquérir des connaissances importantes. Ils ont notamment appris qu'une même substance pouvait donner à un verre des couleurs complètement différentes. Par exemple, un mélange de sélénure de cadmium et de sulfure de cadmium peut donner au verre une couleur jaune ou rouge, selon l'intensité du chauffage et du refroidissement du verre en fusion. Finalement, ils ont également pu montrer que les couleurs provenaient de particules se formant à l'intérieur du verre et que la couleur dépendait de la taille des particules.

Tel était plus ou moins l'état des connaissances à la fin des années 1970, lorsque l'un des lauréats de l'année 2023, Alexeï Iekimov, qui venait d'obtenir son doctorat, a commencé à travailler à l'institut d'optique d'État S. I. Vavilov, dans ce qui était alors l'Union soviétique.

Iekimov explore les mystères du verre coloré

Le fait qu'une même substance puisse donner des verres de couleurs différentes intéressait Iekimov, car c'était en fait illogique. Si vous peignez un tableau en rouge cadmium, il sera toujours rouge cadmium, à moins que vous n'y mélangiez d'autres pigments. Alors comment une seule substance peut-elle donner du verre de différentes couleurs ?

Au cours de sa thèse, Iekimov a étudié les semi-conducteurs, des composants importants de la microélectronique. Dans ce domaine, les méthodes optiques sont utilisées comme outils de diagnostic pour évaluer la qualité des matériaux semi-conducteurs. Les chercheurs éclairent le matériau et mesurent l'absorbance. Cela permet de savoir de quelles substances le matériau est constitué et dans quelle mesure la structure

cristalline est bien ordonnée.

Connaissant ces méthodes, Iekimov a commencé à les utiliser pour examiner le verre coloré. Après quelques expériences initiales, il a décidé de produire systématiquement du verre teinté au chlorure de cuivre. Il a chauffé le verre fondu à des températures comprises entre 500 °C et 700 °C, en faisant varier la durée de chauffage de 1 heure à 96 heures. Une fois le verre refroidi et durci, il l'a radiographié. Les rayons diffusés ont montré que de minuscules cristaux de chlorure de cuivre s'étaient formés à l'intérieur du verre et que le processus de fabrication influençait la taille de ces particules. Dans certains échantillons de verre, ces particules ne mesuraient que deux nanomètres. Dans d'autres, elles atteignaient jusqu'à 30 nanomètres.

Il s'est avéré que l'absorption de la lumière par le verre dépendait de la taille des particules. Les particules les plus grosses absorbaient la lumière de la même manière que le chlorure de cuivre. Mais plus les particules étaient petites, plus la lumière qu'elles absorbaient était bleue. En tant que physicien, Iekimov connaissait bien les lois de la mécanique quantique et s'est rapidement rendu compte qu'il avait observé un effet quantique qui dépendait de la taille (fig. 129).

C'était la première fois que quelqu'un réussissait à produire délibérément des boîtes quantiques, des nanoparticules qui provoquent des effets quantiques qui dépendent de leur taille. En 1981, Iekimov a publié sa découverte dans une revue scientifique soviétique, mais il était difficile pour les chercheurs de l'autre côté du rideau de fer d'y accéder. Par conséquent, le prochain lauréat du prix Nobel de chimie 2023, Louis Brus, ne connaissait pas la découverte d'Alexei Iekimov lorsqu'il a été en 1983 le premier chercheur au monde à découvrir des effets quantiques qui dépendent de la taille dans des particules qui flottent librement dans une solution.

Brus montre que les propriétés étranges des particules sont des effets quantiques

Louis Brus travaillait aux Laboratoires Bell aux États-Unis, avec l'objectif à long terme de réaliser des réactions chimiques à l'aide de l'énergie solaire. Pour ce faire, il utilisait des particules de sulfure de cadmium, qui peuvent capter la lumière et utiliser son énergie pour déclencher des réactions. Les particules se trouvaient dans une solution. Brus les a rendues très petites, car cela lui permettait d'obtenir une plus grande surface sur laquelle les réactions chimiques pouvaient avoir

Lorsque les particules ne font que quelques nanomètres de diamètre, l'espace disponible pour les électrons se rétrécit. Cela affecte les propriétés optiques des particules.

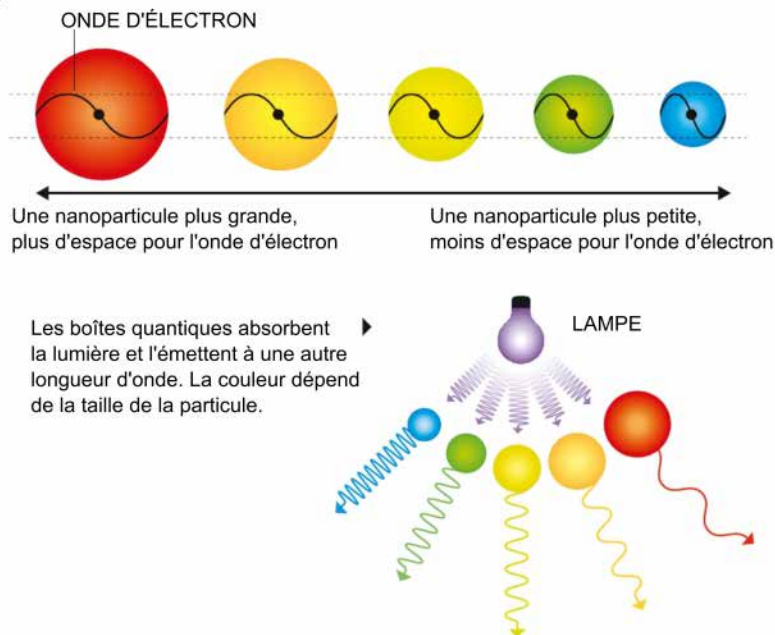


FIG. 129 – Des effets quantiques apparaissent lorsque les particules rapetissent.

lieu. Plus un matériau est haché, plus la surface qu'il expose à son environnement est grande.

Au cours de ses travaux sur ces minuscules particules, Brus a remarqué quelque chose d'étrange : leurs propriétés optiques ont changé après qu'il les a laissées sur la paillasse du laboratoire pendant un certain temps. Pour confirmer ses soupçons, il a donc produit des particules de sulfure de cadmium d'un diamètre d'environ 4,5 nanomètres. Brus a ensuite comparé les propriétés optiques de ces nouvelles particules avec celles des particules plus grandes, qui avaient un diamètre d'environ 12,5 nanomètres. Les particules plus grosses absorbaient la lumière aux mêmes longueurs d'onde que le sulfure de cadmium, mais les particules plus petites avaient une absorption qui se déplaçait vers le bleu (fig. 129).

Tout comme Iekimov, Brus a compris qu'il avait observé un effet quantique qui dépendait de la taille. Il a publié sa découverte en 1983 et a ensuite commencé à étudier des particules fabriquées à partir d'une série d'autres substances. Le résultat était le même : plus les particules étaient petites, plus la lumière qu'elles absorbaient était bleue.

Le tableau périodique a gagné une troisième dimension

C'est ici que vous pourriez être tenté de demander : « Quelle importance a le fait que l'absorbance d'une substance soit légèrement décalée vers le bleu ? Pourquoi est-ce si étonnant ? »

En fait, les changements optiques ont révélé que les caractéristiques de la substance avaient complètement changé. Les propriétés optiques d'une substance sont régies par ses électrons. Ces mêmes électrons régissent également les autres propriétés de la substance, telles que sa capacité à catalyser des réactions chimiques ou à conduire l'électricité. Ainsi, lorsque les chercheurs ont détecté le changement d'absorption, ils ont compris qu'ils étaient en présence d'un matériau entièrement nouveau.

Pour comprendre l'ampleur de cette découverte, il suffit d'imaginer que le tableau périodique s'est soudain enrichi d'une troisième dimension. Les propriétés d'un élément ne dépendent pas seulement du nombre de couches d'électrons et du nombre d'électrons dans la couche externe, mais aussi au niveau nanométrique de la taille. Le chimiste qui souhaite développer un nouveau matériau dispose ainsi d'un facteur supplémentaire à prendre en compte, ce qui n'a pas manqué de stimuler l'imagination des chercheurs !

Il n'y avait qu'un seul problème. Les méthodes utilisées par Brus pour fabriquer des nanoparticules aboutissaient généralement à une qualité imprévisible. Les boîtes quantiques sont de minuscules cristaux (fig. 128). Celles qui pouvaient être produites à l'époque contenaient souvent des défauts. Leur taille était également variable. Il était possible de contrôler la formation des cristaux afin que les particules aient une taille moyenne donnée. Mais si les chercheurs voulaient que toutes les particules d'une solution aient à peu près la même taille, ils devaient les trier après leur fabrication. Il s'agissait d'un processus difficile qui entravait le développement.

Moungi Bawendi révolutionne la production de boîtes quantiques

C'est ce problème que le troisième lauréat du prix Nobel de chimie de l'année 2023 a décidé de résoudre. Moungi Bawendi a commencé sa formation postdoctorale au laboratoire de Louis Brus en 1988, où des travaux intensifs étaient en cours pour améliorer les méthodes utilisées pour produire des boîtes quantiques. À l'aide de divers solvants, températures et techniques, ils ont expérimenté une variété de substances pour tenter de former des nanocristaux bien organisés. Les cristaux s'amélioraient, mais n'étaient pas encore assez bons.

Bawendi n'a cependant pas abandonné. Lorsqu'il a commencé à travailler comme chef de projet à l'institut de technologie du Massachusetts, il a poursuivi ses efforts pour produire des nanoparticules de meilleure qualité. La grande avancée a eu lieu en 1993, lorsque le groupe de recherche a injecté les substances qui formeraient les nanocristaux dans un solvant chauffé et soigneusement choisi. Ils ont injecté autant de substances que nécessaire pour saturer précisément la solution, ce qui a entraîné la formation simultanée de minuscules embryons de cristaux (fig. 130).

Ensuite, en faisant varier dynamiquement la température de la solution, Moungi Bawendi et son groupe de recherche ont réussi à faire croître des nanocristaux d'une taille spécifique. Durant cette phase, le solvant a contribué à donner aux cristaux une surface lisse et régulière.

Les nanocristaux produits par Bawendi étaient presque parfaits, donnant lieu à des effets quantiques très particuliers. De plus en plus de chimistes ont commencé à travailler avec les nanotechnologies et à étudier les propriétés uniques des boîtes quantiques.

Les propriétés lumineuses des boîtes quantiques trouvent des applications commerciales

Trente ans plus tard, les boîtes quantiques constituent désormais un élément important de la boîte à outils de la nanotechnologie et sont présentes dans des produits commerciaux. Les chercheurs ont principalement utilisé les boîtes quantiques pour créer de la lumière colorée. Si les boîtes quantiques sont éclairées par une lumière bleue, elles absorbent la lumière et émettent une couleur différente. En modifiant la taille des particules, il est possible de choisir exactement la couleur à laquelle elles vont briller (fig. 129).

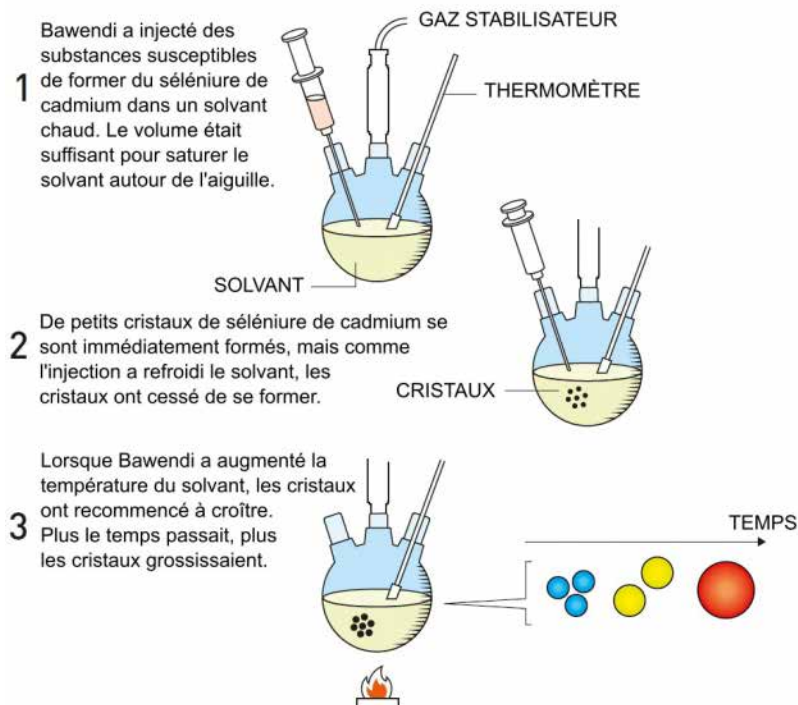


FIG. 130 – *Comment Moungi Bawendi a produit des boîtes quantiques.*

Les propriétés lumineuses des boîtes quantiques sont utilisées dans les écrans d'ordinateur et de télévision basés sur la technologie des boîtes quantiques électroluminescentes. Dans ces écrans, la lumière bleue est générée par des diodes à haut rendement énergétique qui ont été récompensées par le prix Nobel de physique 2014. Les boîtes quantiques sont utilisées pour changer la couleur d'une partie de la lumière bleue, en la transformant en rouge ou en vert. Cela permet de produire les trois couleurs primaires nécessaires à un écran de télévision.

De même, des boîtes quantiques sont utilisées dans certaines lampes DEL pour ajuster la lumière froide des diodes. La lumière peut alors devenir aussi énergisante que la lumière du jour ou aussi apaisante que la lueur chaude d'une ampoule à intensité réduite. La lumière des boîtes quantiques peut également être utilisée en biochimie et en médecine. Les biochimistes fixent les boîtes quantiques aux biomolécules pour

étudier les cellules et les organes. Les médecins ont commencé à étudier l'utilisation potentielle des boîtes quantiques pour suivre les tissus tumoraux dans le corps. Les chimistes, quant à eux, utilisent les propriétés catalytiques des boîtes quantiques pour stimuler les réactions chimiques.

Les boîtes quantiques apportent donc le plus grand bénéfice à l'humanité. Nous commençons à peine à explorer leur potentiel. Les chercheurs pensent qu'à l'avenir, les boîtes quantiques pourront contribuer à la mise au point d'appareils électroniques flexibles, de capteurs minuscules, de cellules solaires plus fines et peut-être de communications quantiques cryptées. Une chose est sûre : il reste encore beaucoup à apprendre sur les étonnants phénomènes quantiques. Si une Dorothée de 12 ans est en quête d'aventure, le nanomonde a beaucoup à lui offrir.

Repères biographiques

- Mounji G. Bawendi, né en 1961 à Paris, docteur en 1988 de l'université de Chicago, professeur à l'institut de technologie du Massachusetts ;
- Louis E. Brus, né en 1943 à Cleveland dans l'Ohio, docteur en 1969 de l'université de Columbia à New York, professeur dans cette même université ;
- Alexeï I. Iekimov, né en 1945 dans l'ancienne URSS, docteur en 1974 de l'institut physico-technique Ioffe à Saint-Pétersbourg, ancien scientifique en chef de la société Nanocrystals Technology à New York.

Ce livre présente la traduction en français des textes de vulgarisation scientifique publiés par l'Académie royale des sciences de Suède et la fondation Nobel depuis une cinquantaine d'années à l'occasion de la remise du prix Nobel de chimie. Étant donné le décalage temporel entre la découverte scientifique et l'attribution du prix Nobel, ce livre donne donc un aperçu des principaux progrès en chimie dans la deuxième moitié du XX^e siècle.