

LE PETIT
CRISTAL
ILLUSTRÉ

CRISTALLOGRAPHIE

REGARDS CROISÉS
DE CHERCHEURS

LA DÉPÊCHE



AICr 2014

COLLECTION
PETIT ILLUSTRÉ

n°23

3,90€

SOMMAIRE

La cristallographie : explorer l'intimité de la matière	p.2-3
Cristaux & matériaux : de Platon à Bravais	p.4-5
Quand la radioactivité modifie la structure des roches	p.6
Le speed talc	p.7
Des cristaux qui ont de la mémoire	p.8
Les cristaux liquides, de quoi réfléchir (La lumière !)	p.9
Cristallisation en milieu confiné	p.10
Graphène : le cristal qui ne devait pas exister	p.11
Supercristaux : des cristaux de cristaux	p.12
Diffraction et champs magnétiques intenses	p.13
Céramiques anciennes et cristallographie	p.14-15
La cristallographie au Muséum de Toulouse	p.16-17
Cristaux & chimie : les cristaux de Louis Pasteur	p.18-19
Cristallographie et chiralité	p.20
Cristallisation dynamique de molécules asymétriques	p.21
Des cristaux pour détecter les composés organiques volatils	p.22
Matériaux supramoléculaires : des architectures sur mesure	p.23
Détermination de la structure cristalline de métallo-polymères	p.24
Des enzymes capables de dégrader la biomasse végétale	p.25
Instruments du patrimoine	p.26-27
Cristaux & santé : la cristallographie pour les sciences du vivant	p.28-29
La cristallographie biologique : les macromolécules de la vie à la loupe	p.30
La cristallographie, un outil de criblage	p.31
Apport de la cristallographie pour la recherche de nouveaux médicaments antituberculeux	p.32
Nouvelles molécules antituberculeuses pour contrer la résistance du bacille de Koch	p.33
Mieux comprendre la division cellulaire pour aider à lutter contre le cancer	p.34
Maladie d'Alzheimer : structuration de peptides par le cuivre	p.35
Cristallisation de la rifampicine	p.36
Des molécules d'ADN ancien piégées dans le minéral osseux et dentaire	p.37
L'année de la cristallographie en Midi-Pyrénées	p.38-39

Regards croisés de chercheurs sur

LA SCIENCE DES CRISTAUX

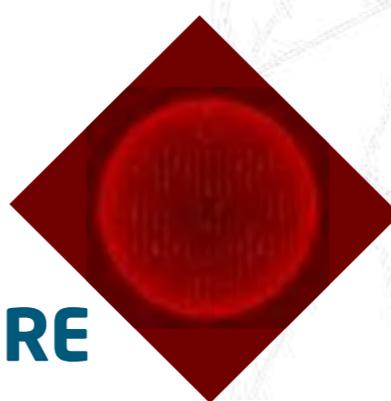
Ol y a 100 ans Max von Laue recevait le prix Nobel de physique pour ses travaux sur la diffraction des rayons X par un cristal. La diffraction des rayons X est aujourd'hui au cœur de la cristallographie et permet aux chercheurs de sonder la matière, d'analyser sa structure et de la comprendre toujours davantage.

Afin de célébrer l'Année internationale de la cristallographie, à l'occasion du centenaire du prix Nobel de Max von Laue, le CNRS et ses partenaires se sont associés afin de vous proposer une vue d'ensemble des recherches en cristallographie réalisées en Midi-Pyrénées.

La cristallographie nous permet aujourd'hui d'avoir une image plus claire, plus précise de la façon dont est structurée la matière qui nous entoure. Étude des matériaux, chimie, santé sont autant de domaines sur lesquels les cristallographes de Midi-Pyrénées travaillent et que nous allons vous présenter dans ce *Petit Illustré*.

Tout en parcourant les derniers travaux de nos chercheurs, vous voyagerez à travers l'histoire de la cristallographie. Une histoire qui remonte à plus de 200 ans. Des premiers travaux en minéralogie à la découverte de la structure de l'ADN en passant par les recherches de Louis Pasteur, partez à la rencontre des pionniers de la cristallographie.

LA CRISTALLOGRAPHIE : EXPLORER L'INTIMITÉ DE LA MATIÈRE



Cliché de diffraction des rayons X par un cristal moléculaire.
© CNRS Photothèque / Collet Eric

Utiliser des phénomènes physiques fondamentaux et créer des instruments originaux pour observer et comprendre l'infiniment petit : voici les missions des cristallographes.

Les cristaux sont la forme la plus compacte et la plus ordonnée de la matière. Certains nous sont très familiers (sel, neige, coraux), d'autres sont synonymes de luxe (diamant, émeraude, topaze) ou de technologie (lasers à rubis, cristaux liquides, silicium). Fascinant depuis l'Antiquité les philosophes et mathématiciens pour leur symétrie remarquable, les cristaux ont mobilisé des générations de scientifiques pour livrer pro-

gressivement tous leurs secrets. Il a fallu des siècles pour accéder au cœur de la matière et finalement, grâce à la cristallographie, visualiser les atomes qui la composent. La cristallographie n'aurait pas vu le jour sans la découverte de Wilhelm Röntgen. En travaillant sur le « tube de Crookes », le physicien allemand découvrit que celui-ci émettait un rayonnement électromagnétique invisible capable de pénétrer la matière. Il nomma ces nouveaux rayons mystérieux « rayons X » et

CHARBON, GRAPHITE OU DIAMANT ?

Tout dépend de la température et de la pression ! En conditions normales, le carbone se trouve sous forme amorphe (charbon) ou cristallisée (graphite), tandis que sous conditions extrêmes, il cristallise sous forme de diamant.



charbon

graphite

diamant



Cristal monté sur un diffractomètre à rayons X.
© CNRS Photothèque - TOUPET Loïc

Wilhelm Röntgen découvre les rayons X en 1895. © The Nobel Foundation

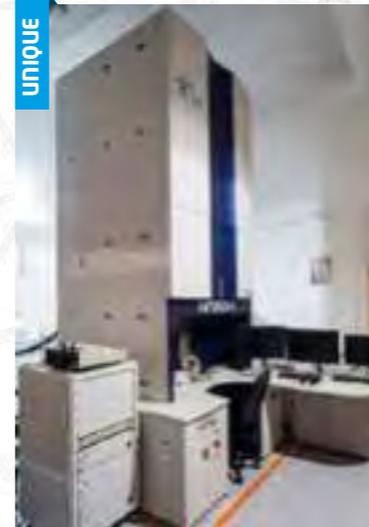
recut pour cela le premier prix Nobel de physique en 1901. Quelques années plus tard, Max von Laue proposa de soumettre un cristal à ces rayons X et découvrit que les rayonnements étaient dispersés par le cristal. Il obtint le prix Nobel de physique en 1914 pour sa découverte de la diffraction des rayons X par les cristaux. En 1912, deux chercheurs anglais (père et fils) réinterprètent les résultats de von Laue. C'est le fils William Lawrence Bragg qui publia l'article fondateur de la cristallographie moderne, énonçant ce qui allait devenir la loi de Bragg. Père et fils reçurent le prix Nobel de physique en 1915.

La diffraction des rayons X par la matière cristallisée (cet état solide ordonné où les atomes s'arrangent de façon régulière) met en jeu l'interaction entre le faisceau de rayons X et les atomes, générant des milliers de faisceaux – les faisceaux diffractés – dans des directions déterminées. La position et l'intensité de chaque faisceau diffracté sont ensuite analysées. Le traitement de ces données de diffraction permet de connaître la répartition des électrons, et donc des atomes dans l'espace, et de déduire alors la structure tridimensionnelle du produit cristallisé.

William Henry Bragg obtient, avec son fils, le prix Nobel de physique en 1915, pour leurs travaux d'analyse des structures cristallines à l'aide des rayons X.
© The Nobel Foundation

Le CEMES-CNRS de Toulouse est équipé depuis 2013 d'un microscope électronique à transmission unique au monde, conçu spécifiquement pour des expériences d'imagerie par holographie électronique.

UNIQUE



LE MICROSCOPE ÉLECTRONIQUE À TRANSMISSION :

Conçu dans les années 1930 par Max Knoll et Ernst Ruska (ce dernier prix Nobel de physique en 1986), il est constitué d'une source émettant un faisceau d'électrons, qui peut également diffracter sur un cristal, puis d'un empilement de lentilles électromagnétiques : des lentilles condenseurs pour concentrer le faisceau d'électrons sur l'objet, une lentille objectif pour construire une première image, ensuite agrandie jusqu'à un million de fois par une série d'autres lentilles dites « projecteurs ». La longueur d'onde des électrons qui traversent l'échantillon est très petite, ce qui permet d'imager jusqu'à des détails sub-nanométriques, soit l'échelle de l'atome. Cet instrument est particulièrement utilisé pour caractériser des tissus biologiques, des matériaux cristallins, ou des nanomatériaux.

William Lawrence Bragg est l'auteur de la loi de diffraction des rayons X par les cristaux, dite loi de Bragg.
© The Nobel Foundation

Max von Laue découvre la diffraction des rayons X par les cristaux en 1914.
© The Nobel Foundation



CRISTAUX & MATÉRIAUX DE PLATON À BRAVAIS



◀ Cristal rhomboédrique transparent de calcite blanche.

Avant d'être un outil d'analyse en chimie et biologie, le cristal a longtemps été un objet d'étude à part entière. Ses formes géométriques régulières ont piqué la curiosité des scientifiques à travers les siècles.

Dès l'Antiquité, bien avant que l'on commence à parler de cristallographie, les cristaux ont servi de base à Platon lorsqu'il définit les cinq polyèdres réguliers convexes, connus sous le nom de solides de Platon. Il aurait

établi ces modèles en voyant les cristaux des mines du Laurion près d'Athènes.

C'est au XVIII^e siècle, avec Maurice-Antoine Capeller, que le terme de cristallographie apparaît, donnant ainsi l'élan à la communauté scientifique pour poursuivre l'étude des réseaux cristallins. Ainsi, les années suivantes, de nombreux principes se basant sur la répétition moléculaire observée dans les cristaux vont être énoncés.

En 1781, en observant le phénomène de clivage d'un cristal de calcite brisé, l'abbé René-Just

Haüy, minéralogiste, en déduit l'idée d'atome et de périodicité au sein d'un réseau cristallin. Il définira alors « *l'espèce minéralogique comme une collection de corps dont les molécules intégrantes sont semblables par leurs formes et composées des mêmes principes unis entre eux dans le même rapport* ». Autrement dit, un cristal serait cubique, ou hexagonal, parce qu'il serait composé de l'empilement de motifs eux-mêmes cubiques, ou hexagonaux.

Molécule intégrante et molécule chimique

En 1783, Jean-Baptiste Romé de L'Isle, également minéralogiste, définit la loi de constance des angles « *Quelles que soient les dimensions relatives de deux faces déterminées d'un même cristal, elles présentent toujours entre elles le même angle dièdre* ». Tous les cristaux de calcite, quelles que soient leur taille et leur pro-



◀ Platon



◀ Gabriel Delafosse



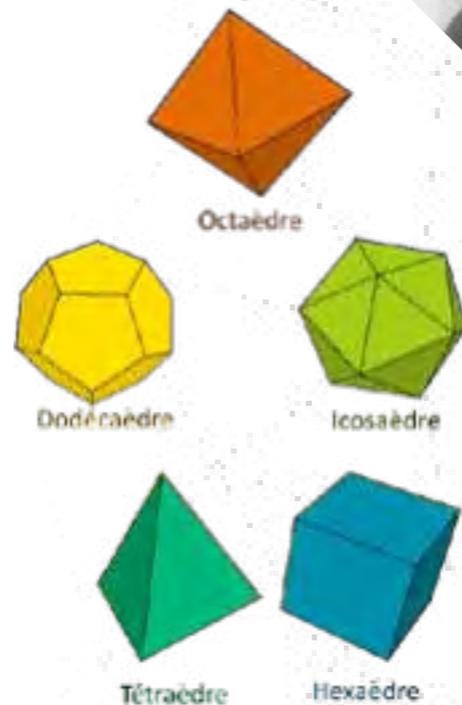
◀ René-Just Haüy



◀ Jean-Baptiste Romé de l'Isle



▶ Auguste Bravais



▲ Les Solides de Platon

venance, seront donc rhomboédriques, tandis que tous les cristaux de pyrite seront cubiques. De façon intéressante, Gabriel Delafosse fut le dernier élève de Haüy mais également le professeur de Louis Pasteur, dont nous reparlerons plus tard. Haüy laissa à Delafosse de nombreux écrits que celui-ci rédigea après la mort de Haüy, en 1822. Après avoir soutenu une thèse en cristallographie, Delafosse accéda à la chaire de minéralogie du Muséum national d'Histoire Naturelle de Paris. C'est lui qui fit la distinction entre la molécule intégrante de Haüy et la molécule chimique. Il introduisit ainsi la notion de maille cristalline, motif composé de plusieurs molécules et qui se répète dans l'espace.

Les mailles cristallines furent formalisées par Auguste Bravais, astronome, physicien, minéralogiste et géologue, qui utilisa en 1849 la géométrie pour établir une liste de 14 réseaux cristallins (les réseaux de Bravais) qui confir-

meront l'hypothèse de Haüy. « *Un cristal est constitué par la répétition par translation, dans trois directions de base, d'un motif élémentaire* ».

Apport décisif des premiers scientifiques

Enfin, il y a un siècle, avec la découverte de la diffraction des rayons X par les cristaux, offrant une image précise de leur structure atomique, tous ces lois et principes ont pu être prouvés. Depuis, les chercheurs ont appris à comprendre puis maîtriser les propriétés de ces matériaux cristallins et en repoussent constamment les limites.

Mais que ce soit les applications d'aujourd'hui (cristaux liquides) ou de demain (graphène), aucune des recherches que vous lirez dans les pages suivantes n'aurait été possible sans l'apport décisif des premiers scientifiques et leur étude des curieuses formes géométriques créées par la nature. ◆

“ C'est au XVIII^e siècle que le terme de cristallographie apparaît avec Maurice-Antoine Capeller



Contributeur

Anne-Magali Seydoux-Guillaume

Géosciences Environnement
Toulouse
Unité mixte de recherche
5563 CNRS/Université
Toulouse III

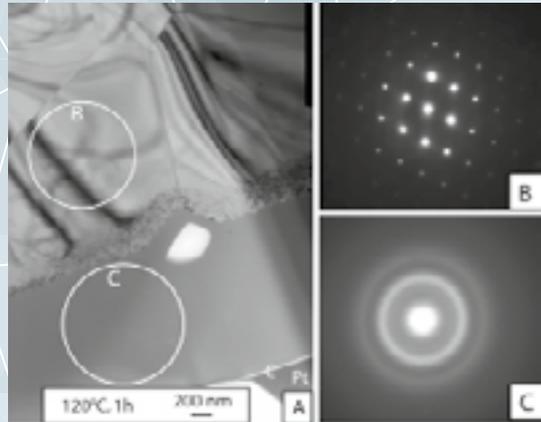
QUAND LA RADIOACTIVITÉ modifie la structure des roches

Comprendre la formation des gisements d'uranium ou proposer des alternatives au stockage des déchets nucléaires sont deux objectifs actuels des chercheurs en minéralogie.

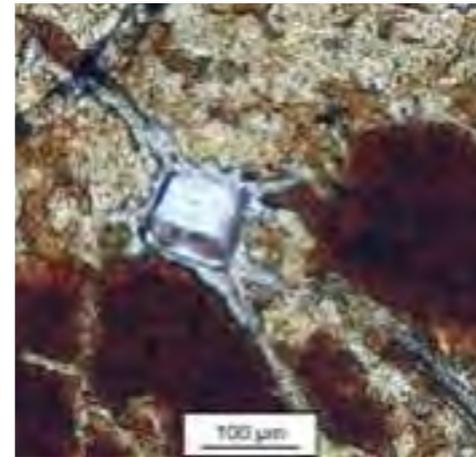
Dans la nature, de nombreuses roches contiennent de petites quantités de minéraux, appelés « *minéraux accessoires* », qui concentrent certains éléments radioactifs, tels que l'uranium et le thorium. Leur présence

est utilisée pour dater les roches et différents événements de l'histoire de la Terre. Au fil du temps, sur plusieurs millions d'années, ces éléments radioactifs se désintègrent, ce qui induit des transformations dans les minéraux les contenant. Ainsi, de nombreux minéraux deviendront amorphes (par exemple le zircon), c'est-à-dire que leur structure cristallographique devient désordonnée (Photo C), tandis que d'autres restent cristallisés (Photo B; par exemple la monazite). Ces transformations cristallographiques induisent des changements importants de propriétés physico-chimiques de ces minéraux. Par exemple, ils deviennent plus sensibles à l'action des fluides, donc plus altérables. Ces perturbations doivent être prises en compte pour interpréter correctement les âges géologiques estimés. Une autre conséquence concerne le

gonflement de ces minéraux radioactifs, lié à la désorganisation de leurs atomes lorsqu'ils deviennent amorphes. Ce gonflement induit de nombreuses fractures autour du minéral radioactif, qui auront pour conséquence de favoriser le transfert des éléments radioactifs à travers la roche. ◆



▲ **Image en microscopie électronique en transmission** de monazite irradiée artificiellement dans toute la bande gris clair de la photo A. Les clichés de diffraction électronique associés montrent une zone non irradiée parfaitement cristallisée (B) et la zone irradiée totalement amorphe. (C).



▲ **Cristal de zircon (blanc)**, observés au microscope optique en lumière analysée (x10), fracturant la roche qui l'entoure.

Contributeurs

François Martin
& Angel Dumas
Géosciences Environnement
Toulouse
Unité mixte de recherche 5563
ERT 1074 Géo-matériaux
CNRS/Université Toulouse III

**Marie-Joëlle Menu
& Lucie Fraichard**

Centre interuniversitaire
de recherche et
d'ingénierie des matériaux
Unité mixte de recherche 5085
CNRS/Université Toulouse III/
Institut National Polytechnique
de Toulouse

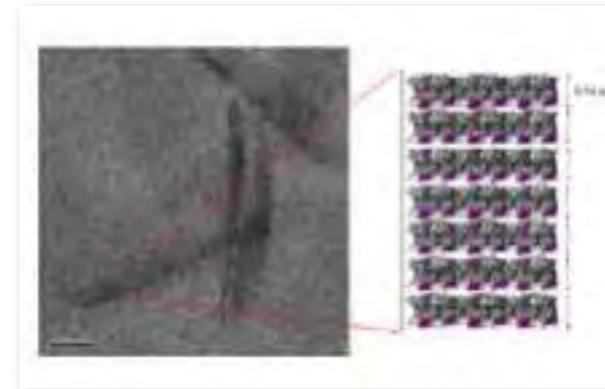
LE SPEED TALC : fabrication en quelques secondes et nouvelles propriétés

Extrait de la carrière de Trimouns à Luzenac (Ariège), le talc entre dans la composition de nombreux matériaux. Mais on sait aussi préparer des talcs à la demande.

Le talc se cache tout autour de nous : plastiques, peintures, papiers, cosmétiques, nourriture humaine, revêtements métalliques de surface... contiennent du talc qui améliore leurs propriétés physiques et chimiques. Ces propriétés physiques que le talc exacerbe sont principalement la lubrification, les rejets et la réflexion des rayonnements (UV, ...), la résistance contre la corrosion et la résistance mécanique. Mais le talc naturel présente deux défauts : sa pureté, car il est toujours associé à d'autres minéraux qui peuvent s'avérer néfastes dans certaines applications ; et la grosseur de ses particules. En effet, sa structure en feuillet interdit des tailles de particules inférieures au micron après broyage mécanique, ce qui le rend difficile à mélanger avec des solides plus finement divisés tels que les métaux. Ceci entraîne des problèmes de cohésion du matériau, des bour-



▶ **Poudre de talcs synthétiques colorés.** © CNRS
Photothèque / Emmanuel Perrin



▲ **Image par microscopie électronique** d'un talc synthétique et sa structure cristallographique en feuillet. © ERT 1074 Géomatériaux

soufflures ou des surfaces peu lisses. L'aspect innovant a donc été de développer la fabrication de particules de talc de tailles bien inférieures au micron, sans défaut, et en quelques secondes (speed talc), contrairement à leurs équivalents naturels formés en quelques millions d'années. Ces particules de taille contrôlée présentent des propriétés physiques et chimiques nouvelles, différentes de leur homologue naturel. Ceci est dû à la petitesse de leur taille, conférant aux matériaux composites de nouvelles propriétés : couleur, aimantation, conduction, hydrophilie... ◆

**Contributeurs**

Isabelle Malfant
& Benoît Cormary
Laboratoire de chimie
de coordination
Unité propre de recherche
8241 du CNRS

DES CRISTAUX QUI ONT DE LA MÉMOIRE

L'utilisation de matériaux photochromes, matériaux qui changent de couleur sous l'effet de la lumière, est une voie intéressante pour la mise en œuvre de mémoires optiques miniaturisées.

Certaines molécules à base de ruthénium sont photochromes car leur structure moléculaire est modifiée sous l'effet de la lumière. C'est par exemple le cas de molécules contenant un ligand nitrosyle*. Dans l'état stable de la molécule, les atomes sont arrangés selon l'enchaînement ruthénium-azote-oxygène (Ru-N-O), tandis qu'après irradiation par une lumière bleue, l'enchaînement est devenu Ru-O-N. Cette transformation peut être réalisée à une température proche de la température ambiante sur la molécule cristallisée : on voit alors le cristal tout entier passer de l'orange (état initial) au vert (après irradiation). Le retour à la couleur initiale se produit spontanément à température ambiante mais peut être accéléré avec de la lumière rouge ou infrarouge.

Comment sait-on ce qui se passe à l'intérieur du cristal ? En réalisant, tout au long de l'irradiation par la lumière bleue, une étude par diffraction de rayons X. Celle-ci permet de déterminer avec certitude l'arrangement spatial des atomes : on peut alors « voir » que le NO s'est retourné sous l'effet de la lumière ! La cristallographie permet ainsi de suivre la transformation quasi-totale et réversible de l'état stable (cristal orange) vers le cristal vert.

Cette molécule peut aussi être incluse dans un gel qui va ensuite se solidifier : le matériau obtenu, transparent, conserve la propriété photochrome de la molécule. La transparence permet d'effectuer la lecture et l'écriture de l'information en volume. On peut ainsi envisager de fabriquer des unités de stockage de très grande capacité. ●

Contributeur

Michel Mitov
Centre d'élaboration
de matériaux et
d'études structurales
Unité propre de recherche 8011
du CNRS

LES CRISTAUX LIQUIDES, DE QUOI RÉFLÉCHIR (la lumière !)

Les cristaux liquides ont été découverts en 1888 dans la carotte... qui est donc l'ancêtre de l'écran plat !

Les découvreurs de cristaux liquides ne comprenaient pas ce qu'ils observaient. Quand ils chauffaient les cristaux extraits de la carotte, ceux-ci devenaient fluides mais conservaient leur couleur bleue de cristal. Ils ont alors appelé avec embarras « *cristaux liquides* » cette matière étrange qui a la propriété de réfléchir la lumière. Ces cristaux liquides sont faits de molécules-bâtonnets qui s'arrangent en hélice : les bâtonnets sont désordonnés dans leur position, comme dans un liquide, mais ils sont orientés, comme dans un cristal. La couleur dépend du pas de vis de l'hélice : bleue si l'hélice est très visée, ou rouge si elle est au contraire peu visée. Les chercheurs du CNRS à Toulouse se servent des cristaux liquides pour travailler sur les vitrages anti-canicule du futur : ces vitrages laisseraient passer la lumière et la chaleur du soleil ou, au contraire, la bloqueraient en la réfléchissant selon sa volonté, en tournant simplement un bouton. En fait, les cristaux liquides sont présents naturellement dans la matière vivante depuis la nuit des temps. On les trouve dans la carapace du scarabée, la membrane des cellules, les écailles des poissons, les os, les muscles. Pas de vie sans cristaux liquides ! ●

Le scarabée
Plusiotis Resplendens
et sa carapace
à cristaux liquides.
© CNRS-CEMES

très basse def
pour les deux images

▲ Prototypes de vitrages
à cristaux liquides
« anti-canicule ».
© CNRS-CEMES

Les cristaux liquides sont
présents dans la matière
vivante depuis toujours

LEXIQUE**NITROSYLE :**

nom donné au monoxyde d'azote, NO, lorsqu'il est lié à un métal. NO est une molécule très importante en biologie, où il agit comme vasodilatateur, microbicide et neurotransmetteur.

▶ **Cristal photochrome :** après irradiation par une lumière bleue, l'enchaînement Ru-N-O devient Ru-O-N.





Contributeurs

Emmanuel Flahaut,
Centre interuniversitaire de
recherche et d'ingénierie
des matériaux
Unité mixte de recherche
5085 CNRS/Université
Toulouse III/Institut National
Polytechnique de Toulouse

Marc Monthieux

Centre d'élaboration de
matériaux et d'études
structurales
Unité propre de recherche
8011 du CNRS

CRISTALLISATION EN MILIEU CONFINÉ

Dans la nature, en l'absence d'obstacles, les cristaux croissent dans les trois dimensions de l'espace. Pour développer ou exalter certaines propriétés physiques (électriques, magnétiques, optiques), il est souhaitable de faire pousser des cristaux en 2D (feuille) voire en 1D (fil).

Les nanotubes de carbone (NTC), eux-mêmes cristallins, forment des nano-moules idéaux pour l'étude de la cristallisation en milieu 1D confiné. Leur diamètre interne peut varier de moins de 1 nm à quelques nanomètres, bien que leur longueur puisse dépasser plusieurs microns. Les nanocristaux sont généralement préparés par mélange des NTC avec le composé choisi, chauffage sous vide au-delà du point de fusion, recristallisation par refroidissement très lent puis lavage (élimination de l'excès de composé présent à la surface des NTC). Dans l'exemple choisi, un NTC biparois (deux nanotubes concentriques, DWNT) est rempli par un nanocristal d'iodure de plomb (PbI_2). L'image est obtenue par traite-

ment d'images de microscopie électronique à transmission (MET) à haute résolution. Sur l'image, on distingue clairement un nanocristal de PbI_2 à l'intérieur d'un DWNT (a). Un modèle de structure du cristal est proposé à partir de cette image (b), et comparé à l'image expérimentale.

Ces travaux montrent l'influence de l'espace disponible à l'intérieur d'un NTC sur la cristallisation de la matière à l'échelle nanométrique : généralement, le nanocristal se déforme pour s'accommoder à l'espace disponible. Plus rarement, c'est le tube lui-même qui peut se déformer. La proportion importante d'atomes de surface dans ce type de nanocristaux par rapport au même matériau « massif », ainsi que les modifications des distances interatomiques, devraient avoir des conséquences importantes sur les propriétés et potentiellement ouvrir la voie vers de nouvelles applications. ◆

◀ (a) Image MET haute résolution d'un DWNT rempli par un nanocristal de PbI_2 . (b) Modèle structural proposé pour le nanocristal de PbI_2 (vue de profil, en haut, et de face, en bas).

Iodure de plomb (PbI_2) ▼



Contributeur

Erik Dujardin
Centre d'élaboration
de matériaux
et d'études structurales
Unité propre de recherche
8011 du CNRS

Dans les années 1930, les physiciens Peierls et Landau démontraient qu'un cristal 2D, c'est-à-dire un plan d'un atome d'épaisseur, n'était pas stable et serait instantanément déformé voire détruit par des fluctuations thermiques. Confirmée par d'autres travaux théoriques et confortée par les échecs successifs pour produire des cristaux extrêmement fins, cette idée a prévalu pendant toute la suite du XX^e siècle. Par exemple, le graphite est composé d'un empilement de feuillets d'atomes de carbone organisés en réseau hexagonal, comme un motif en

GRAPHÈNE: le cristal qui ne devait pas exister

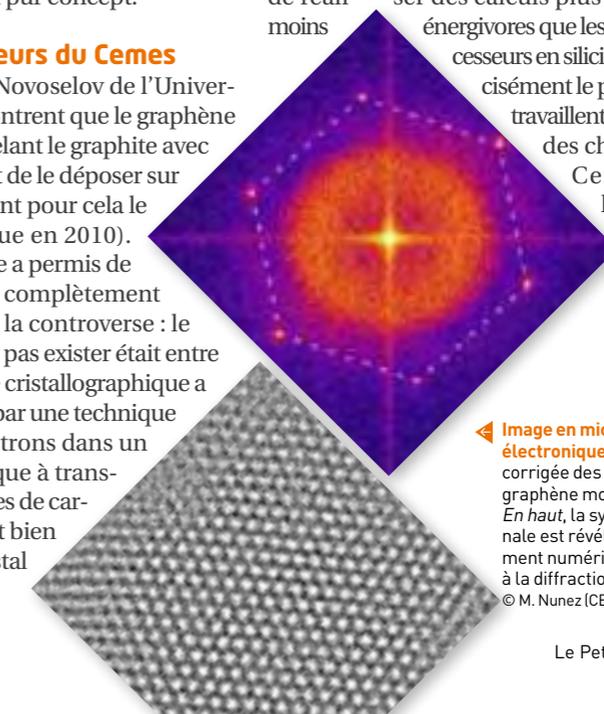
Il a fallu près de 80 ans pour dissiper la controverse sur l'instabilité des cristaux à deux dimensions. Et c'est le graphène, un matériau composé purement de carbone, qui a permis cela...

nid d'abeille. Mais a-t-on jamais vu un seul de ces feuillets, le graphène, autrement qu'empilé avec ses semblables dans le graphite ou solidement collé sur la surface de métaux ou de carbures ? Oui ! Dans les années 1990, sous forme de nanotubes mono-paroi correspondant à un feuillet enroulé : une indication de plus que le graphène plan était un pur concept.

Le pari des chercheurs du Cemes

Voici 10 ans, Geim et Novoselov de l'Université de Manchester montrent que le graphène peut être produit en pelant le graphite avec du ruban adhésif avant de le déposer sur un support (ils recevront pour cela le prix Nobel de physique en 2010). En 2007, cette méthode a permis de produire du graphène complètement suspendu. Comble de la controverse : le cristal 2D qui ne devait pas exister était entre nos mains. Son analyse cristallographique a été faite en Allemagne par une technique de diffraction des électrons dans un microscope électronique à transmission : tous les atomes de carbone du graphène sont bien à leur place dans le cristal

mais lorsqu'il est suspendu, ce feuillet ondule spontanément en bosses et drapés. L'honneur des théoriciens est sauf. Une vaste communauté s'intéresse depuis au graphène qui recèle des propriétés physiques inouïes permettant de relever un autre défi : manipuler ses atomes pour en faire des circuits atomiques capables de réaliser des calculs plus puissants et moins énergivores que les derniers processeurs en silicium. C'est précisément le pari sur lequel travaillent actuellement des chercheurs du Cemes à Toulouse. ◆



◀ Image en microscopie électronique à transmission, corrigée des aberrations du graphène monocouche. En haut, la symétrie hexagonale est révélée par un traitement numérique analogue à la diffraction électronique. © M. Nunez (CEMES-CNRS)

GRAPHÈNE 2014

En mai 2014, s'est tenue à Toulouse la plus grande conférence européenne sur le graphène qui a réuni 800 chercheurs du monde entier. Les scientifiques toulousains cherchent en particulier à le faire croître sous forme de mousse de feuillets pour la catalyse, ou à le produire à bas coût pour l'incorporer dans des composites, notamment pour l'aéronautique, ce qui intéresse Airbus de très près.



Contributeur
Myrtil Kahn

Laboratoire de chimie
de coordination,
Unité propre de recherche
8241 du CNRS

SUPERCISTAUX : des cristaux de cristaux

Dans un cristal moléculaire, les molécules s'organisent de façon répétitive dans l'espace. Dans un supercristal de nanoparticules*, c'est la même chose : les nanoparticules s'organisent dans l'espace de façon régulière, et peuvent le faire en 2D ou en 3D.

De telles structures peuvent se comporter comme des cristaux moléculaires et diffracter (ou pas) la lumière. Il existe plusieurs stratégies pour former de tels assemblages. L'une d'entre elles consiste à fonctionnaliser la surface des nanoparticules afin d'orienter leur assemblage. On peut distinguer deux types de superstructures : celles obtenues de façon cinétique, c'est-à-dire irréversible et définitive ; dans ce cas la formation des superstructures entraîne leur précipitation ou leur dépôt sur un substrat ; beaucoup plus rares sont celles qui sont obtenues à l'équilibre

thermodynamique, c'est-à-dire de manière réversible. Dans ce dernier cas, les supercristaux sont stables en solution. Au-delà de l'intérêt fondamental de telles organisations, des propriétés spécifiques sont attendues. Par exemple, ces assemblages de nanoparticules permettent de détecter de manière très sensible des composés présents dans l'environnement et en particulier dans les milieux liquides. En effet, en présence d'un polluant, les nanoparticules vont s'organiser en supercristaux, ce qui va modifier les propriétés optiques du système. Ceci ouvre des perspectives d'application pour, entre autres, des capteurs environnementaux. ●

LEXIQUE

NANOPARTICULE :

Assemblage cristallin d'atomes dont au moins une des dimensions se situe à l'échelle nanométrique. *Ci-contre*, de l'oxyde de zinc ZnO où chaque point blanc correspond à un atome de zinc.

Image MET d'un supercristal 2D de nanoparticules de ZnO déposées sur un substrat. Chaque point noir correspond à une nanoparticule.

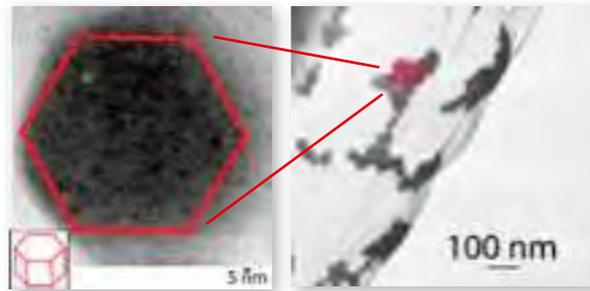
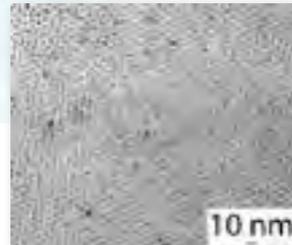


Image MET montrant la formation d'un pavage 2D régulier de supercristaux 3D de nanoparticules de ZnO.

Image MET d'un supercristal 3D de nanoparticules de ZnO. On retrouve l'organisation hexagonale des nanoparticules au sein d'un supercristal d'environ 160 nm de diamètre. Chaque point noir correspond à une nanoparticule.

Contributeur
Fabienne Duc

Laboratoire national des
champs magnétiques intenses
de Toulouse
Unité propre de recherche 3228
du CNRS



Cristaux de spinelle dans leur gangue de calcite blanche.

“

De puissants outils pour sonder la structure de la matière

DIFFRACTION ET CHAMPS MAGNÉTIQUES INTENSES : de nouveaux états de la matière révélés

La diffraction en champ magnétique intense ouvre de nouvelles opportunités d'étude de la matière.

Le champ magnétique fait partie des conditions expérimentales qui, comme la température et la pression, permettent d'explorer de nouvelles propriétés ou de créer de nouveaux états de la matière. Comprendre ces états souvent exotiques conduit à mesurer, la plupart du temps indirectement, les phénomènes électriques et optiques associés. La diffraction des rayons X et des neutrons offre une mesure directe et complémentaire des propriétés de la matière à l'échelle microscopique. Alors que les premiers donnent accès à l'arrangement spatial

des atomes, les seconds vont sonder les propriétés magnétiques du système. Couplés avec des champs magnétiques intenses de 30 à 40 Tesla (600 000 à 800 000 fois le champ magnétique terrestre !), ils constituent des outils puissants pour sonder la structure intime de la matière en conditions extrêmes. C'est notamment grâce à cette combinaison de techniques qu'un comportement magnétique universel a été révélé dans des composés de type spinelle à base de chrome. Ces recherches ouvrent la voie à la compréhension à l'échelle microscopique de propriétés physiques remarquables comme la supraconductivité. Les matériaux supraconducteurs possèdent en effet l'incroyable aptitude de transmettre le courant électrique sans résistance, particularité qu'ils perdent au-delà d'un champ magnétique limite. Étudier ces matériaux par diffraction sous fort champ magnétique s'avère une étape essentielle à la compréhension des mécanismes microscopiques à son origine. ●



Fabrication d'une bobine de champs magnétiques pulsés 40 Tesla à grandes ouvertures angulaires pour la diffraction des neutrons. © Julien Billete, LNCMI-T



Contributeurs

Philippe Sciau & Chantal
Brouca-Cabarrecq
Centre d'élaboration
de matériaux
et d'études structurales
Unité propre de recherche
8011 du CNRS

CÉRAMIQUES ANCIENNES ET CRISTALLOGRAPHIE

La poterie, un des premiers matériaux artificiels fabriqués par l'homme, est souvent retrouvée en quantité dans la majorité des sites archéologiques datés du Néolithique à nos jours. A ce titre c'est un excellent témoin de notre histoire.

Les procédés d'élaboration des poteries se sont améliorés et diversifiés au fil du temps. Les potiers ont ainsi été capables de produire des objets fonctionnels d'excellente qualité mais également des objets décoratifs. Il est difficile de retrouver les conditions de fabrication de ces poteries, notamment les conditions de cuisson. Des expériences de reconstitution supervisées par des archéologues et basées sur le savoir-faire d'artisans céramistes actuels ont permis de reproduire certains de ces vases mais ont également montré que des procédés différents pouvaient conduire à des résultats visuellement très proches. Ces approches, très fortement dépendantes du choix des matériaux (argiles, dégraissants, défloculents et autres additifs) et du savoir-faire des artisans impliqués, ne permettent

pas d'étudier des productions dont les procédés d'élaboration sont trop éloignés des procédés encore utilisés de nos jours. Ces reconstitutions doivent donc être complétées par des analyses.

Le rôle de la cuisson

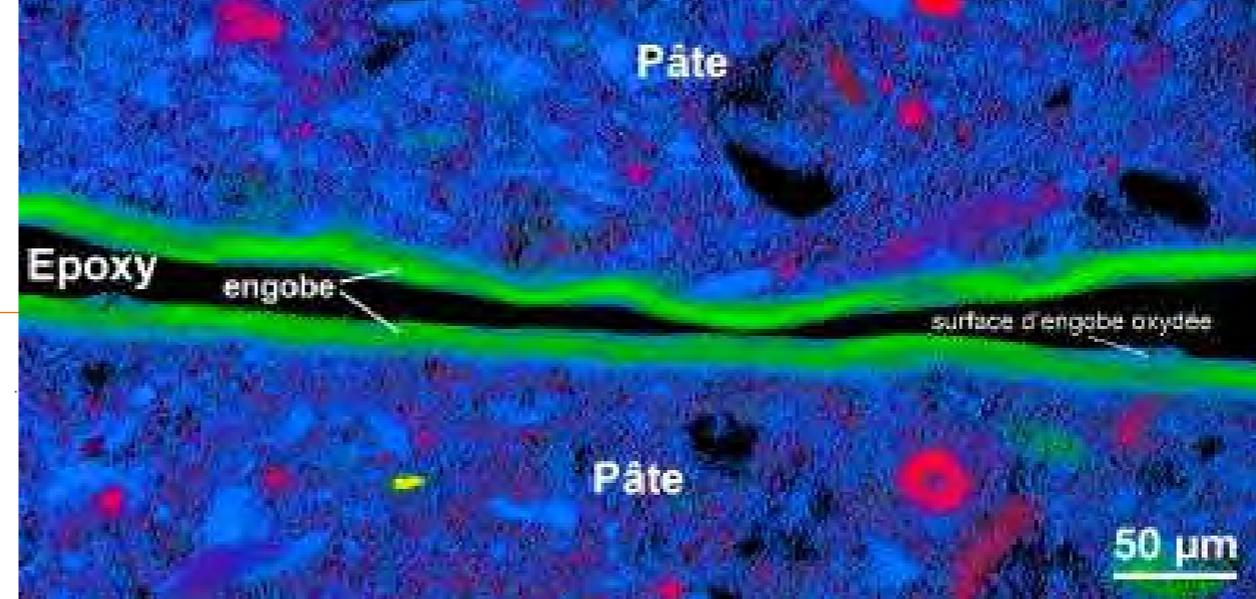
La composition chimique d'une poterie est souvent utilisée pour vérifier ou identifier son lieu de fabrication ou l'origine des matières premières ayant servi à sa fabrication. Lors de la cuisson d'une céramique, seuls les atomes des constituants volatils (eau, matière organique, carbonates, chlorures, ...) peuvent voir leur concentration modifiée. Les proportions des autres atomes sont très peu affectées par la cuisson. En revanche leur organisation, et donc la nature des phases cristallines, peut être profondément modifiée. Par exemple, les phases argileuses se déshydratent puis se déstructurent en chauffant. Ceci permet à une partie des atomes qu'elles contiennent (Si, Mg, Al, Fe, ...) de se réorganiser et/ou d'interagir avec des atomes des autres phases présentes (carbonates, oxydes, ...) pour former de nouvelles phases cristallines. Ces transforma-

tions ont lieu dans des gammes de température qui dépendent à la fois de la composition chimique mais aussi cristalline du mélange de départ (taille, distribution et répartition des différents cristallites). L'atmosphère de cuisson (oxydante ou réductrice) joue également un rôle important dans la déstructura-

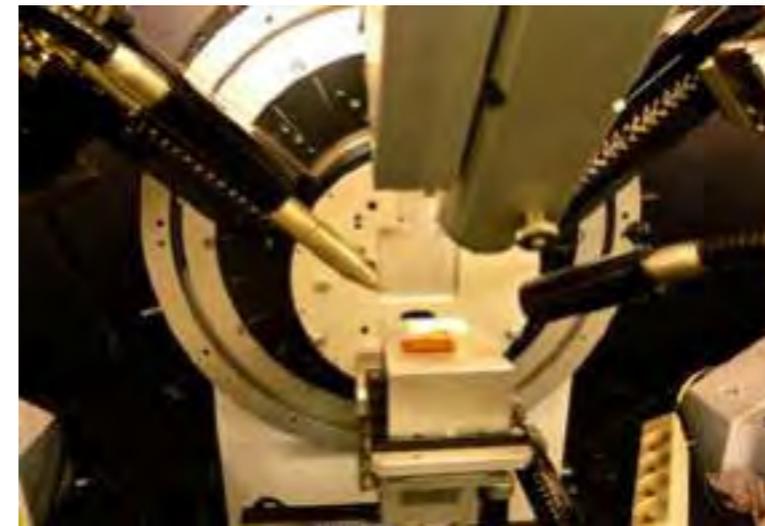
tion des phases initiales et dans la formation des nouvelles phases. C'est notamment le cas des oxydes de fer comme l'hématite (Fe_2O_3), dont la formation nécessite une atmosphère oxydante, tandis qu'une atmosphère réductrice conduira à la formation de magnétite (Fe_3O_4) voire de wustite (FeO).

Une analyse cristallographique complète des cristaux (nature, taille et répartition spatiale à l'intérieur de la poterie) permet ainsi de déduire un grand nombre d'informations concernant la cuisson de la poterie étudiée. Par exemple, dans une poterie campanienne de la période romaine,

la présence d'hercynite indique que la vitrification de l'engobe (une fine couche d'argile appliquée en surface de la poterie avant sa cuisson) a été réalisée sous atmosphère réductrice à une température voisine de 1 000°C. La présence de maghémite dans la pâte prouve que l'atmosphère lors du refroidissement a été oxydante (entrée d'air). La vitrification de l'engobe lors de la phase de chauffage a protégé les cristaux d'hercynite de l'oxydation au cours du refroidissement et seuls ceux de surface dans les zones plus poreuses ont pu être partiellement oxydés. La présence massive d'oxyde de fer sous forme de maghémite et non d'hématite atteste par ailleurs que le refroidissement a été relativement rapide. ◆



Fragment micrométrique transversal d'une poterie campanienne qui a été coupé en deux et assemblé (colle époxy, en noir) afin d'obtenir un échantillon permettant d'observer la répartition en profondeur des cristaux contenant du fer, de la surface de l'engobe (au centre) à la pâte. En vert l'hercynite (FeAl_2O_4), en bleu la maghémite (Fe_2O_3), en rouge l'hématite (forme la plus stable de Fe_2O_3) et en jaune un cristal d'almandine (grenat contenant du fer). Analyses effectuées sur la ligne ID21 de l'ESRF, Grenoble.



Tesson de sigillée (céramique romaine du 1^{er} siècle ap. J.-C) de la Graufesenque (Aveyron). Diffractomètre Bruker D8 Advance du Cemes.

Poteries campaniennes
de la période romaine.
© Ambroise Lassalle.

LA CRISTALLOGRAPHIE AU MUSÉUM DE TOULOUSE

Contributeur

Dominique Morello
chargée de mission CNRS,
détachée au Muséum
d'histoire naturelle
de Toulouse



L'exposition
« Voyage dans
le cristal ».

Le dimanche 2 février 2014, à l'occasion de l'Année internationale de la cristallographie, le Muséum de Toulouse a offert au grand public un « kiosque-Actus », lui permettant ainsi d'en apprendre davantage sur cette discipline encore très peu connue au travers d'animations, de démonstrations, de jeux et d'un quizz... Plusieurs chercheurs toulousains du GET, du CEMES, de l'ENSIACET, de l'IPBS et du LCC sont venus présenter aux jeunes et moins jeunes l'univers de la cristallographie, son histoire, ses différentes facettes, ses applications, à travers un parcours ludique qui incluait l'exposition « *Voyage dans le cristal* ». Cette exposition propose de découvrir les interrogations que suscite le cristal, les démarches scientifiques qu'il provoque et son importance dans notre vie quotidienne.

Une plongée dans le passé

Parmi les nombreux stands, il était possible de se plonger dans le passé pour percevoir comment la cristallographie moderne est née avec ses grands acteurs : les pionniers français découvrant les lois

géométriques des cristaux, Rosalind Franklin produisant un cliché aux rayons X permettant d'établir la structure en double hélice de l'ADN, sans oublier Max von Laue et son prix Nobel, le récompensant d'avoir découvert que les rayons X sont diffractés par les cristaux. C'était l'occasion d'admirer quelques instruments des cristallographes des siècles derniers, comme le tube de Crookes qui permet de visualiser les rayons X découverts par Röntgen en 1895.

D'innombrables applications

D'autres stands permettaient de comprendre l'arrangement des atomes dans les cristaux grâce à des balles de ping-pong ou des bulles de savon. Et de découvrir les innombrables applications de la cristallographie en minéralogie, mais également dans le domaine de la santé, aussi bien que dans l'élaboration de matériaux utilisés dans l'aérospatiale, la métallurgie, ou encore dans les nouvelles technologies (cartes mémoire, écrans plats à cristaux liquides...).



Des balles de ping pong colorées pour mimer l'arrangement des atomes dans un cristal.

Démonstration du phénomène de diffraction avec un rayon laser et un tamis.

Observation de sections fines de roches au microscope polarisant.



Des billes en flocon de maïs et des cure-dents pour construire un cristal de sel de cuisine.

Une aiguille, de l'eau et un peu de savon pour visualiser l'organisation des atomes dans un cristal.

Des étudiantes de l'ENSIACET étaient également là pour animer un atelier « *Construis ton cristal* » avec des boules multicolores, et vérifier l'exactitude des réponses au quizz. Voici quelques exemples des nombreuses animations, présentations et démonstrations proposées par le Muséum d'histoire naturelle de Toulouse pour cette année internationale de la cristallographie !



LE KIOSQUE-ACTUS, une rencontre animée entre scientifiques et publics

Du quotidien à l'exceptionnel, les laboratoires de Toulouse et de la région Midi-Pyrénées s'invitent cinq fois par an au Muséum, un dimanche de gratuité. C'est une occasion unique de s'informer et d'échanger avec les acteurs de la recherche sur un sujet d'actualité scientifique dans une ambiance conviviale.

Pour en savoir plus sur les Kiosques qui ont déjà eu lieu : <http://www.museum.toulouse.fr/les-kiosques-actus>



Contributeur
Jean-Claude Daran
Laboratoire de chimie
de coordination,
Unité propre de recherche
8241 du CNRS

LES CRISTAUX DE LOUIS PASTEUR

On connaît Louis Pasteur pour ses travaux en microbiologie, notamment pour le vaccin contre la rage et le processus de pasteurisation. Mais ce chimiste de formation va également associer l'optique avec la cristallographie pour faire entrer cette dernière discipline dans le champ de la chimie.

En 1848, Pasteur observe au microscope des cristaux de tartrates formés lors du processus de vinification. Il constate qu'il y a deux sortes de cristaux et, patiemment, les sépare à la main. Il étudie leurs propriétés optiques : elles sont opposées ! Lorsqu'elle est traversée par un faisceau lumineux, l'une des molécules fait varier la direction du faisceau vers la droite, tandis que l'autre la fait varier vers la gauche. Si leur pouvoir rotatoire est opposé, c'est parce que les deux molécules sont intrinsèquement différentes, bien que chimiquement très semblables. Pasteur propose alors l'hypothèse suivante : la dissymétrie des cristaux correspondrait à une dissymétrie interne de la molécule, permettant à la molécule en question d'exister sous deux formes inverses l'une de l'autre. Ces travaux ont abouti une vingtaine d'années plus tard à la notion de stéréochimie des molécules, qui décrit l'arrangement dans l'espace des



▼ Louis Pasteur
en 1852
© Institut Pasteur/Musée Pasteur

atomes d'une molécule les uns par rapport aux autres. Mais il faudra attendre une centaine d'années pour que cette hypothèse soit confirmée par l'étude cristallographique des tartrates, réalisée par trois chercheurs néerlandais en 1951 (Bijvoet, Peerdeman et Bommel). Ces trois chercheurs sont alors affiliés au laboratoire van't Hoff à Utrecht, du nom du chercheur ayant identifié, avec Joseph Achille Le Bel, les notions de carbone asymétrique et de stéréochimie en 1874 : dès lors on comprend que l'arrangement des atomes (-chimie) dans l'espace (stéréo-) est crucial pour déterminer leurs propriétés physiques. Plus tard, les chercheurs comprendront aussi que les propriétés biologiques des molécules sont intrinsèquement liées à leur stéréochimie.

De nombreuses études en Midi-Pyrénées

La stéréochimie est aujourd'hui au cœur de la chimie et la cristallographie en est l'un des outils les plus importants. En effet grâce à la diffraction des rayons X sur des cristaux on peut connaître la structure tridimensionnelle exacte d'une molécule. La dissymétrie des cristaux que Pasteur a notée il y a plus d'un siècle et demi, appelée chiralité depuis 1884, est l'objet d'études de nombreux chercheurs en Midi-Pyrénées. Comme vous le découvrirez au cours des pages suivantes, chimie et cristallographie continuent de progresser ensemble. ◆

NATURE August 18, 1951 Vol. 168

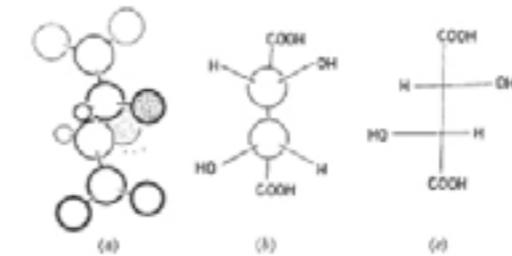


Fig. 2. Absolute configuration of natural dextro-rotatory tartaric acid
a, As determined by X-rays in sodium rubidium tartrate.
b, In normalized configuration by rotating single bonds.
c, In projection.

▲ Figure issue de l'article de 1951 de Bijvoet, Peerdeman et Bommel, déterminant par cristallographie l'arrangement des atomes du tartrate de sodium et rubidium.



▲ Modèle des deux cristaux de tartrates, tels que ceux séparés par Pasteur. © Société des amis de Pasteur

▶ Microscope utilisé par Pasteur pour observer les cristaux de tartrate. © Société des amis de Pasteur



très basse def pour les deux images

CRISTAUX
& CHIMIE

**Contributeurs**

**Isabelle Favier
& Montserrat Gómez**
Laboratoire hétérochimie
fondamentale et appliquée
Unité mixte de recherche
5069 CNRS/Université
Toulouse III

**Sonia Mallet-Ladeira
& Nathalie Saffon**
Institut de chimie de
Toulouse
Fédération de recherche
2599 CNRS/Université
Toulouse III

CRISTALLOGRAPHIE ET CHIRALITÉ

Une légère différence dans l'arrangement spatial des atomes de la molécule provoque des modifications importantes dans ses propriétés. D'où l'intérêt de déterminer sa structure 3D par diffraction de rayons X.

Les propriétés physiques, chimiques ou biologiques d'une molécule dépendent non seulement des atomes qui la composent, mais aussi de leur arrangement dans l'espace.

Deux composés formés des mêmes atomes mais disposés différemment dans l'espace sont appelés stéréoisomères. Parmi eux, deux molécules images l'une de l'autre dans un miroir sont appelées énantiomères. Ces deux molécules auront les mêmes propriétés physiques sauf qu'elles seront « *inverses optiques* » : elles feront dévier la lumière polarisée en sens contraire. Mais cela est insuffisant pour établir leurs structures 3D. Seule la diffraction par rayons X peut le faire car elle permet d'obtenir comme une photo 3D des molécules. Cette analyse structurale est cruciale, en particulier pour attribuer les propriétés biochimiques du composé.

Au laboratoire, nous nous intéressons à la



▲ **Structures cristallines** de deux énantiomères d'un composé sulfone déterminées par diffraction des rayons X.

synthèse de produits optiquement purs (un seul énantiomère est formé dans ce type de réaction). Par exemple, nous avons préparé sélectivement par voie catalytique deux énantiomères de type sulfone et déterminé leurs structures par diffraction de rayons X sur monocristal. Chaque énantiomère trouve des applications dans le traitement d'infections bactériennes. ●

Contributeurs

Céline Rougeot, Frédéric Guillen, Jean-Christophe Plaquevent, Gérard Coquerel
Laboratoire de synthèse et physico-chimie de molécules d'intérêt biologique
Unité mixte de recherche 5068
CNRS/Université Toulouse III

CRISTALLISATION DYNAMIQUE DE MOLÉCULES ASYMÉTRIQUES

De nombreuses substances actives en biologie et en pharmacie sont chirales, mais seule l'une des deux formes (droite ou gauche) présente l'activité biologique recherchée. L'autre forme, inactive voire toxique, ne doit pas être administrée.

Comme ces deux formes sont souvent synthétisées en même temps, il faut développer des méthodes soit pour les séparer (mais on jette alors la moitié du produit), soit pour transformer la forme inintéressante en forme active.

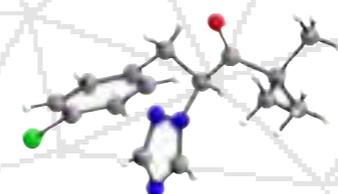
Dans le cadre d'un réseau européen, notre laboratoire (en collaboration avec Gérard Coquerel de l'Université de Rouen) a développé une approche innovante permettant la transfor-

mation, en une seule opération, d'un mélange des deux entités en une seule d'entre elles : la déracémisation. On part du mélange 50/50 des deux formes à l'état solide cristallin (étape 1). Une partie du solide est alors dissoute : les deux formes sont en équilibre dynamique en solution, c'est-à-dire qu'elles s'interconvertissent en permanence (étape 2).

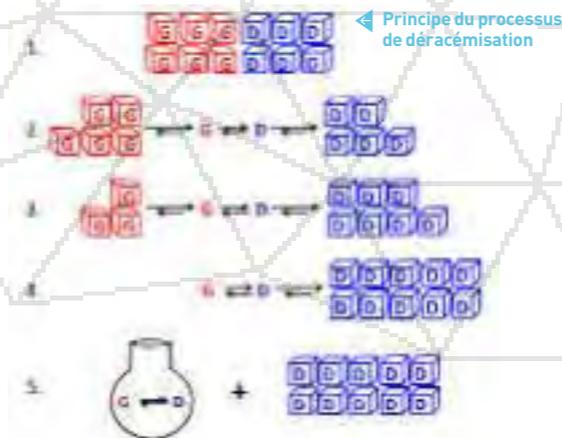
Dans les conditions expérimentales mises au point, une des deux formes cristallise préférentiellement. Pour compenser, l'équilibre se déplace

et consomme l'autre forme, ce qui conduit à la dissolution du solide correspondant (étape 3). L'énergie nécessaire à cette transformation est apportée par broyage mécanique, cycles thermiques ou activation aux ultra-sons. Progressivement, l'intégralité des molécules est ainsi convertie en la forme souhaitée (étape 4) : par simple filtration, on peut récupérer les cristaux qui sont désormais constitués exclusivement de la forme voulue (étape 5). Ainsi, partant d'un mélange contenant seulement la moitié de molécules utiles, la cristallisation dynamique permet de former pratiquement 100% de molécules actives.

Le concept peut être appliqué à divers produits d'intérêt biologique, sous réserve de certaines propriétés cristallographiques : ainsi, les deux formes doivent cristalliser séparément (cristaux D et cristaux G indépendants) et non mélangées dans un même réseau cristallin (cristaux contenant 50% de D et 50% de G). Cette technique de cristallisation dynamique a été mise à profit pour la préparation d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire et de précurseurs de fongicides. ●



▲ **Structure cristalline** d'une molécule déracémisée (précurseur de fongicide).



▲ **L'un des énantiomères** de cette molécule de carvone sent le cumin tandis que l'autre sent la menthe.



Contributeur
Lionel Salmon
& Azzedine Bousseksou
Laboratoire de chimie
de coordination
Unité propre de recherche
8241 du CNRS

DES CRISTAUX pour détecter les composés organiques volatils

Les composés organiques volatils (COV) entrent dans la composition de nombreux produits courants : peintures, encres, colles, cosmétiques, carburants... Certains sont toxiques ou cancérogènes, d'où l'intérêt de les détecter.

Dans les matériaux cristallins, l'arrangement spatial des atomes forme un réseau tridimensionnel, comparable aux cages à poules pour grimper. Entre les barreaux composant ces cages se trouve du vide, et les volumes vides du matériau (l'hôte) peuvent accueillir des molécules (les invités). L'inclusion des invités peut induire de profonds changements sur le réseau tridimensionnel du cristal-hôte. C'est ce qui se passe lorsqu'une molécule de trichlorobenzène (un COV) est mise en contact avec un matériau à base de fer, développé au laboratoire pour ses propriétés magnétiques. En l'absence de COV, le réseau est compact, le fer est dans un état appelé diamagnétique (ses 6 électrons externes sont ordonnés deux par deux) ; en présence de COV, le réseau est plus dilaté, le fer est dans un état appelé paramagnétique (2 électrons sont appariés, les 4 autres sont célibataires).

Les modifications structurales importantes du réseau global engendrent un changement très significatif de la couleur de ce matériau. Ainsi, la présence du COV peut être rapidement détectée à l'œil nu. La cristallographie nous permet de sonder non seulement les modifications structurales du réseau hôte associées à la présence des molécules invitées, mais également de déterminer la nature et la localisation précise des molécules de COV dans les canaux du réseau et constitue donc un outil indispensable pour le développement de ces nouveaux capteurs de gaz. ◆

La cristallographie permet de détecter les composés organiques volatils toxiques



▲ En présence de COV, le réseau cristallin gonfle et le matériau passe du rouge au jaune.

Contributeurs
Jean-Pascal Sutter
& Nans Roques
Laboratoire de chimie
de coordination,
Unité propre de recherche
8241 du CNRS

MATÉRIAUX SUPRAMOLÉCULAIRES : des architectures sur mesure

La cristallographie, appliquée aux matériaux supramoléculaires, est l'art de concevoir des briques moléculaires capables de s'assembler, telles une maçonnerie miniature, pour fabriquer à façon des matériaux pouvant par exemple servir de réservoirs de gaz (CO₂, dihydrogène,...).



agnétiques, conducteurs, ou encore poreux, les propriétés des matériaux supramoléculaires sont directement fonction de l'association et de l'organisation des molécules qui les composent. Il est donc capital de savoir diriger l'assemblage de ces briques

moléculaires lors de la formation du matériau. Pour ce faire, le cristallographe conçoit des briques moléculaires pouvant s'assembler sous l'effet d'interactions relativement faibles, utilisées en guise de mortier entre les briques. Ces interactions vont s'établir spontanément et de manière privilégiée entre molécules complémentaires. Ce processus est appelé auto-assemblage. En fonction de la forme des briques et de la localisation/ l'orientation des liens qui les unissent, une architecture cristalline spécifique est obtenue.

« Voir » l'architecture chimique

Cette approche est mise en œuvre pour l'élaboration d'édifices poreux capables de fixer des molécules invitées dans leurs pores. L'illustration montre un matériau dont les briques moléculaires sont associées en un réseau tridimensionnel parcouru par des canaux. La cristallographie permet de « voir » l'architecture chimique, la manière dont les briques se sont associées, mais également de visualiser les molécules adsorbées/captées par le matériau (ici, des molécules de diiode dans les canaux). ◆

▲ (a) Structure cristalline d'un matériau supramoléculaire poreux, la sphère jaune d'un diamètre de 1 nm matérialise la section des canaux ; (b) après adsorption d'iode, détail des molécules (I₂) trouvées dans les canaux.





Contributeurs

David Madec & Annie Castel

Laboratoire hétérochimie
fondamentale et appliquée
Unité mixte de recherche
5069 CNRS/Université
Toulouse III

Sonia Mallet-Ladeira
& Nathalie Saffon

Institut de chimie
de Toulouse
FR 2599 CNRS/Université
Toulouse III

DÉTERMINATION DE LA STRUCTURE CRISTALLINE DE MÉTALLO-POLYMÈRES

Le terme de polymère fait généralement référence aux différentes matières plastiques qui nous entourent : emballages, vêtements (nylon, polaire...). Ceux qui incorporent des atomes métalliques sont définis comme des métallos-polymères.

Les polymères se composent d'une sous-unité organique le plus souvent à base de carbone, d'hydrogène, d'oxygène, d'azote ou encore de soufre. Cette sous-unité se répète tout au long de la structure du polymère et une modification plus ou moins importante de cette dernière peut alors induire une grande variété de propriétés. L'insertion d'atomes métalliques dans un polymère génère de nouvelles propriétés qui pourront être exploitées pour la fabrication de capteurs, de systèmes de stockage de l'information, de dispositifs lumineux, de systèmes photovoltaïques ou encore de catalyseurs pour des processus industriels. En revanche les propriétés de ces matériaux dépendent fortement de

la connectivité entre les différents atomes. Seule la cristallographie par diffraction des rayons X permet de définir de façon précise la structure du métallos-polymère et l'environnement de l'atome métallique. Cette technique a ainsi été utilisée au laboratoire pour déterminer la structure tridimensionnelle de métallos-polymères à base de cuivre de type « simple brin » ou « double brin ». Elle nous a notamment permis de visualiser la structure en forme de S de la sous-unité du métallos-polymère « simple brin ».

◀ Cliché de diffraction des rayons X d'un métallos-polymère de cuivre de type « simple brin ».

Contributeurs

Samuel Tranier
& Lionel Mourey

Samuel Tranier & Lionel
Mourey
Institut de pharmacologie et de
biologie structurale
Unité mixte de recherche 5089

DES ENZYMES CAPABLES DE DÉGRADER LA BIOMASSE VÉGÉTALE

L'exploitation de la biomasse végétale comme alternative aux énergies fossiles ne doit pas entrer en compétition avec son usage alimentaire. Il est donc nécessaire d'apprendre à exploiter les déchets agricoles (paille, sciure...) à des fins énergétiques.

Les glycosides hydrolases sont des enzymes* de choix pour hydrolyser de manière performante la cellulose et l'hémicellulose, principaux constituants de la paroi des végétaux. Ces enchaînements de milliers de molécules de sucres sont très stables et il est très difficile de les couper en l'absence d'enzymes. L'une des façons d'identifier des glycosides hydrolases efficaces consiste à examiner les enzymes utilisées par des organismes spécialisés dans la dégradation des végétaux (champignons et termites par exemple).

Identifier les acides aminés essentiels

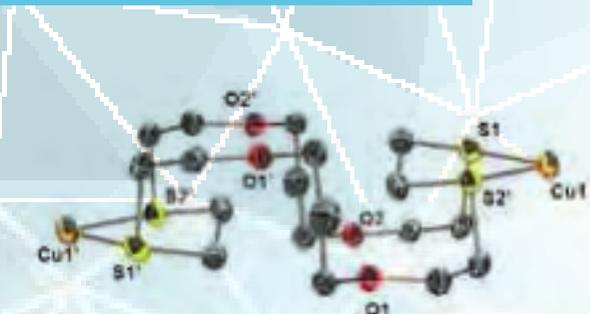
Le terme ne produit pas lui-même ces enzymes, celles-ci sont sécrétées par des bactéries présentes dans le tube digestif de cet insecte. Afin de les identifier, une analyse globale de la flore qu'il contient est menée et les gènes produisant ces enzymes sont ensuite caractérisés.

La détermination de la structure cristallographique des enzymes, seules et également en présence de sucres, va aider à identifier les acides aminés essentiels à la reconnaissance et à la transformation de ces sucres. Ces acides aminés seront ensuite substitués par d'autres acides aminés (par mutagenèse dirigée) afin de rendre ces enzymes encore plus efficaces ou pour modifier le type de réactions chimiques qu'elles catalysent. Ces travaux, réalisés en collaboration avec le LISBP (UMR 5504/792 CNRS/INSA/INRA, Claire Dumon et Michael O'Donohue), ont permis la caractérisation structurale et fonctionnelle de plusieurs de ces glycosides hydrolases.

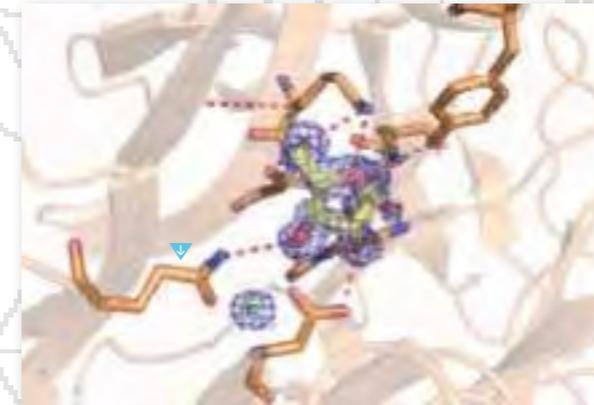
LEXIQUE

ENZYME :

protéine qui catalyse une réaction chimique de façon très spécifique.



▲ Structure monomérique de la sous-unité en S d'un métallos-polymère de cuivre de type « simple brin ».



▲ Structure cristallographique d'une glycoside hydrolase produite par le champignon filamentueux *Podospora anserina* présent sur les excréments d'herbivores. La figure illustre de façon schématique une partie de la structure de l'enzyme (en arrière-plan) et en détail le site catalytique où une molécule de sucre a été fixée. Le maillage bleu correspond à la densité électronique observée pour la molécule de sucre. Les acides aminés importants et la molécule de sucre sont représentés par des bâtons.

INSTRUMENTS DU PATRIMOINE

Contributeurs

Sandrine Tomezak
Mission PATSTEC
Midi-Pyrénées,
Université de Toulouse

Jean-Claude Daran

Laboratoire de chimie de
coordination
Unité propre de recherche
8241 du CNRS



e XX^e siècle a vu se succéder, entre autres, la naissance de l'électronique, l'avènement de la « *big science* », puis la miniaturisation... Les innovations se succèdent et s'insèrent dans la vie quotidienne. Les scienti-

ifiques avancent particulièrement vite dans leurs découvertes. Les outils qu'ils utilisent, intimement liés aux savoir-faire expérimentaux, évoluent en parallèle et se transforment considérablement. D'utilisation plus complexe, interconnectés entre eux en systèmes, ces instruments deviennent vite obsolètes. Ils sont alors menacés d'être dispersés, mis au rebus ou jetés. En 2003, ces constats ont

amené le Musée des arts et métiers à créer une mission nationale de Sauvegarde du patrimoine scientifique et technique contemporain puis en 2004, le réseau PATSTEC rassemblant plusieurs missions régionales. L'objectif est de valoriser la recherche contemporaine régionale au travers de son patrimoine instrumental et de la mémoire de ses chercheurs. En Midi-Pyrénées, plus de 2 000 instruments inventoriés et 40 chercheurs interviewés permettent de retracer l'aventure scientifique régionale de l'aéronautique, l'espace, la chimie, la robotique, l'informatique, la météorologie, la microscopie électronique, l'astronomie... et la cristallographie, bien sûr !



XIX^e
siècle

TUBE À RAYONS X DE CROOKES

William Crookes (1832-1919) découvrit en 1878 que lorsque la pression était abaissée, la cathode semblait émettre des rayons lumineux, appelés rayons cathodiques, qui faisaient fluorescer la paroi de verre recouverte d'une matière phosphorescente.

Le tube à rayons X de Crookes est l'ancêtre des tubes cathodiques. Le tube se compose d'une ampoule de verre, dans laquelle règne un vide partiel, contenant deux électrodes. Lorsqu'une forte tension électrique traverse l'ampoule, le gaz résiduel s'ionise, sous la forme d'un éclair ou « *décharge* », qui provoque un flux d'électrons de la cathode vers l'anode. Ce flux, appelé rayon cathodique, produit un rayonnement électromagnétique qui est capable de créer de la lumière de fluorescence sur certains corps (croix de Malte).

Des rayons X sont produits par l'impact des rayons cathodiques sur l'objet matériel.

©(CEMES/CNRS, LCC/CNRS et UPS) : UPS

1925
1950

TUBE À RAYONS X DE COOLIDGE

Le tube à rayons X de Coolidge produit des rayons X permettant notamment d'effectuer des radiographies. Les rayons X sont produits dans une enceinte fermée dans laquelle un vide poussé est préalablement fait. Un faisceau d'électrons est généré par chauffage de filament et accéléré par un champ électrique. Il vient ensuite frapper une cible métallique appelée anticathode.

La différence entre le tube de Coolidge et le tube de Crookes est que les électrons sont générés par chauffage d'un filament d'où le nom de cathode chaude pour le premier, alors que dans le tube de Crookes les électrons sont générés par ionisation du gaz d'où son nom de tube à cathode froide.

©(CEMES/CNRS, LCC/CNRS et UPS) : UPS



©CEMES-CNRS

CHAMBRE À PRÉCESSION DE BUERGER

La chambre à précession de Buerger permet de déterminer le système cristallin et les paramètres de maille du cristal étudié. L'échantillon cristallin soumis à un faisceau de rayons X est animé d'un mouvement de précession qui permet de maintenir parallèle le film et le plan du réseau cristallin que l'on veut photographier. Les résultats de l'observation enregistrés sur une plaque photographique permettent d'obtenir une image non déformée d'un plan du cristal.

© LCS-CNRS



1950
1975



© CEMES-CNRS

CHAMBRE DE WEISSENBERG

La chambre de Weissenberg permet de déterminer le système cristallin et la maille du cristal étudié.

Elle est constituée d'un cylindre métallique sur la paroi duquel on fixe un film photographique. Le cristal, monté sur une tête goniométrique fixée sur un support coaxial au cylindre, est irradié par un faisceau de rayons X. La rotation du cristal associée à un mouvement de translation du cylindre permet d'obtenir une image déformée du réseau cristallin.

Avant l'arrivée des diffractomètres, l'intensité des réflexions sur le film était mesurée par densitométrie ce qui permettait de remonter à la structure cristalline. Cette technique lourde et fastidieuse n'est plus utilisée de nos jours.

GONIOMÈTRE DE PRÉCISION

Le goniomètre mesure les angles des différentes faces du cristal et permet de les indexer.

Il est composé d'un plateau tournant gradué, d'un bras rotatif portant le cristal, d'une lampe et d'une optique. En fonction des angles de réflexion de la lumière obtenus par l'instrument et reportés sur un logiciel, on peut redessiner le cristal. Aujourd'hui, le goniomètre est encore utilisé dans des cas bien particuliers pour indexer les faces d'un cristal.

Petit



LA CRISTALLOGRAPHIE POUR LES SCIENCES DU VIVANT

Au-delà de l'étude des matériaux et de la chimie, la cristallographie a également révolutionné les sciences du vivant. Dans ce domaine, la diffraction des rayons X a ouvert la voie à de nombreuses découvertes. Grâce à cette technique on peut aujourd'hui connaître la structure tridimensionnelle de molécules biologiques de très grande taille et mieux comprendre leur fonctionnement.

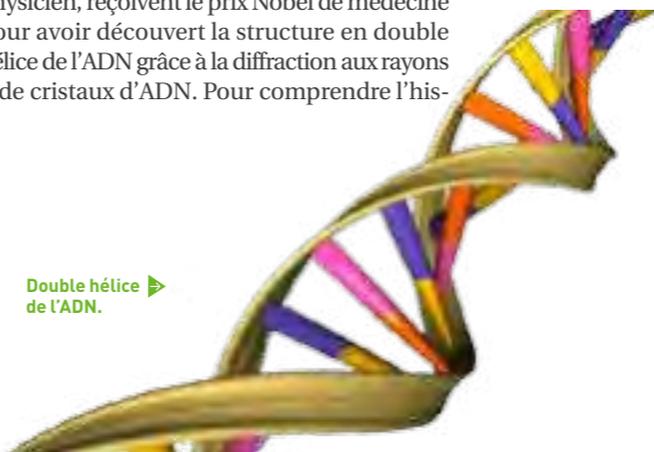
Le XX^e siècle a vu l'émergence de plusieurs travaux majeurs en biologie. En 1926, James B. Sumner, professeur de biochimie à l'université de Cornell (Etats-Unis), parvient à purifier une enzyme, l'uréase, puis à la cristalliser, après une dizaine d'années de travaux infructueux. En étudiant ces cristaux d'uréase, il en vient à la conclusion que les enzymes sont en réalité des protéines. En accréditant cette théorie jusqu'alors controversée, il reçoit la moitié du prix Nobel de chimie (avec John H. Northrop et Wendell M. Stanley) en 1946 pour être parvenu à prouver qu'une enzyme pouvait être cristallisée. Suite à ces travaux pionniers sur la cristallisation de l'uréase, ce sont la pepsine puis la catalase qui seront cristallisées. La structure de l'uréase cristallisée par Sumner dans les années 20 a été publiée par des chercheurs indiens en... 2010, démon-

trant comment ses 840 acides aminés s'organisent dans l'espace.

Structure en double hélice

L'autre grande famille de macromolécules biologiques dont notre perception a été bouleversée au XX^e siècle est celle des acides nucléiques, supports de l'information génétique. En 1962, James D. Watson, Francis Crick et Maurice Wilkins, respectivement biochimiste, biologiste et physicien, reçoivent le prix Nobel de médecine pour avoir découvert la structure en double hélice de l'ADN grâce à la diffraction aux rayons X de cristaux d'ADN. Pour comprendre l'his-

Double hélice
de l'ADN.



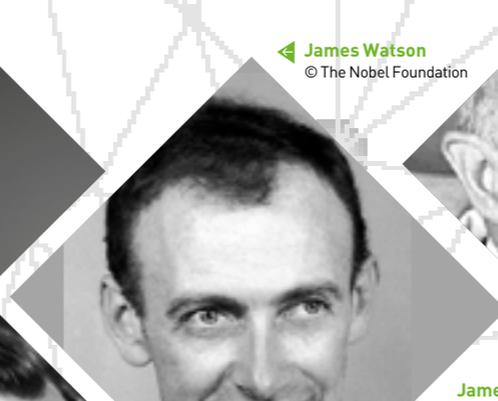
toire de cette découverte il faut remonter en 1951. Rosalind Franklin, alors biologiste moléculaire au King's College de Londres, obtient, grâce à des cristaux d'ADN qu'elle soumet aux rayons X, le premier cliché d'ADN, le désormais célèbre cliché 51. Un de ses collègues du King's College, Maurice Wilkins, montrera plus tard ce même cliché à James Watson et Francis Crick, alors bloqués dans leurs recherches sur la structure de l'ADN. Grâce à ce cliché en forme de croix, Watson, Crick et Wilkins parvinrent à déterminer le modèle en double hélice de l'ADN que l'on connaît aujourd'hui. Les trois hommes recevront en 1962 le prix Nobel de médecine pour leurs travaux. Malheureusement, Rosalind Franklin, décédée quatre ans plus tôt, ne put être honorée à titre posthume, mais sa grande implication dans cette découverte est maintenant reconnue par tous. La structure en double-hélice de l'ADN, définitivement établie dans les années 1950, a ainsi ouvert la voie à la biologie moléculaire et à ses évolutions les plus modernes.

Près de 100 000 structures sont librement accessibles au sein de la Protein Data Bank

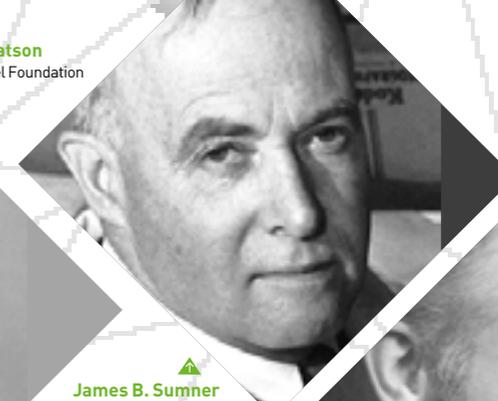
Rosalind Franklin
© National Library of Medicine NIH



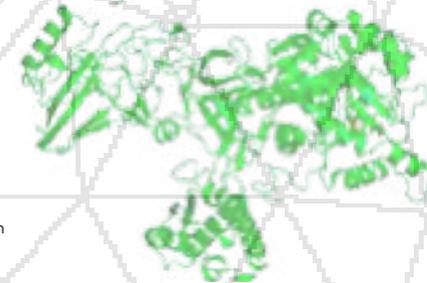
James Watson
© The Nobel Foundation



James B. Sumner
© The Nobel Foundation



Structure cristallisée
de l'uréase.



Maurice Wilkins
© The Nobel Foundation



Francis Crick
© The Nobel Foundation



Depuis, de très nombreux prix Nobel ont récompensé des travaux fondamentaux ou appliqués, allant de la structure d'architectures biologiques très complexes aux tout derniers développements technologiques et numériques permettant leur observation et leur traitement. Grâce à une connaissance toujours plus approfondie des molécules qui nous entourent, les applications médicales se multiplient et offrent aux biologistes tout un champ de possibilités à explorer grâce à la cristallographie.

PROTEINE DATA BANK

Une banque de données internationales, la Protein Data Bank, a été créée en 1971 pour partager sans restriction les structures connues de protéines (et, plus largement, de molécules biologiques). À ce jour, près de 100 000 structures y sont déposées et sont librement accessibles à la communauté scientifique. Depuis 20 ans, ce sont plusieurs milliers de nouvelles structures qui l'enrichissent chaque année, grâce aux progrès dans les techniques de cristallisation, d'acquisition et de traitement du signal diffracté, puis dans la résolution numérique des données expérimentales.



Contributeurs :
Laurent Maveyraud
& Lionel Mourey

Institut de pharmacologie
et de biologie structurale
Unité mixte de recherche 5089
CNRS/Université Toulouse III

LA CRISTALLOGRAPHIE BIOLOGIQUE : les macromolécules de la vie à la loupe

La cristallographie biologique permet de visualiser les structures des macromolécules de la vie (protéines, acides nucléiques, ...) et de décrypter leur mécanisme d'action.

A chaque instant, des milliers de macromolécules sont à l'œuvre dans chacune de nos cellules, ainsi que dans toutes les cellules animales et végétales, chez les bactéries et les champignons.

Pour les bactéries, par exemple, ces macromolécules constituent des armes redoutables qui leur permettent d'infecter un hôte afin de favoriser leur propre survie. Chez l'Homme, le bon fonctionnement des macromolécules est synonyme de bonne santé. Il est donc crucial de bien comprendre le rôle et le mécanisme d'action de chacune d'elles pour avoir une chance d'agir en cas de dérèglement ou d'infection. Malheureusement, même ces « grosses » molécules de la vie sont encore infiniment trop petites pour être visibles, même avec l'aide du meilleur microscope optique ! Or, comment comprendre ce que l'on ne peut voir ?

La cristallographie aux rayons X permet de déterminer la structure tridimensionnelle des macromolécules et ainsi d'aider à mieux comprendre leur fonctionnement ; mais cela reste

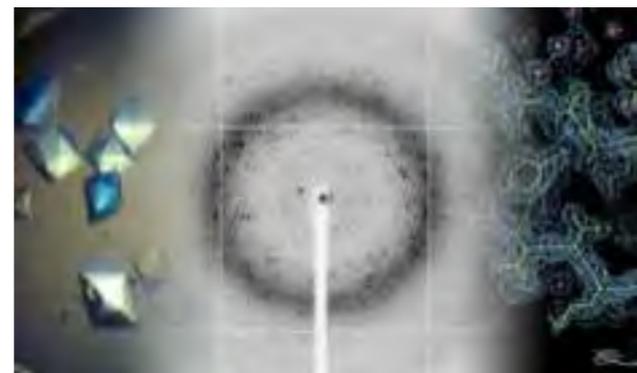
difficile à mettre en œuvre ! Après un long travail de production et de purification, la macromolécule d'intérêt peut enfin être cristallisée : il s'agit d'organiser de façon périodique les macromolécules dans un objet ordonné : le cristal. Or l'obtention d'un cristal de protéine, par exemple, est un processus exigeant et complexe, nécessitant de déterminer très précisément les conditions chimiques et physiques (température...) permettant l'apparition d'un germe de cristallisation puis sa croissance : des milliers d'essais sont nécessaires.

Ces généralités sont présentées dans l'introduction générale à la cristallographie, en tête de brochure.

Une fois la molécule cristallisée, le cristal est placé dans un faisceau de rayons X afin d'observer le phénomène de diffraction. Le traitement des données de diffraction permet d'obtenir l'information qui nous intéresse : la densité électronique de la macromolécule — en d'autres termes, comment sont répartis les électrons et donc les atomes dans l'espace. L'interprétation de la densité électronique donne ainsi accès à la structure de la protéine. Le travail n'est, pour autant, pas terminé : cette structure n'est qu'un début, qui permettra d'imaginer un mécanisme d'action dans le cas d'une enzyme, ou un inhi-

biteur dans le cas d'une cible pharmacologique. À l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, le Groupe de biophysique structurale étudie ainsi des enzymes de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, cibles potentielles pour la mise au point d'agents antituberculeux, des protéines humaines impliquées dans les processus de cancérisation, mais aussi des enzymes identifiées chez certains insectes xylophages, pour comprendre, et éventuellement améliorer, leur capacité à dégrader la cellulose, déchet agricole hautement valorisable. ◆

L'obtention de cristaux de macromolécules (protéines, acides nucléiques) permet d'observer le phénomène de diffraction des rayons X. La mesure de l'intensité et de la position des taches sur plusieurs dizaines de clichés de diffraction conduit au calcul de la densité électronique (position des électrons dans le cristal, représenté par le maillage bleu), qui permet de définir la position des atomes (jaune : carbone, rouge : oxygène, bleu : azote) et donc la structure tridimensionnelle de la macromolécule.



Contributeurs :
Laurent Maveyraud, Virginie Nahoum & Lionel Mourey
Institut de pharmacologie et de biologie structurale Unité mixte de recherche 5089 CNRS/ Université Toulouse II

LA CRISTALLOGRAPHIE, UN OUTIL DE CRIBLAGE

Le criblage par cristallographie permet d'identifier des molécules se liant à une cible pharmacologique parmi une bibliothèque de composés et de comprendre et décrire ces interactions.

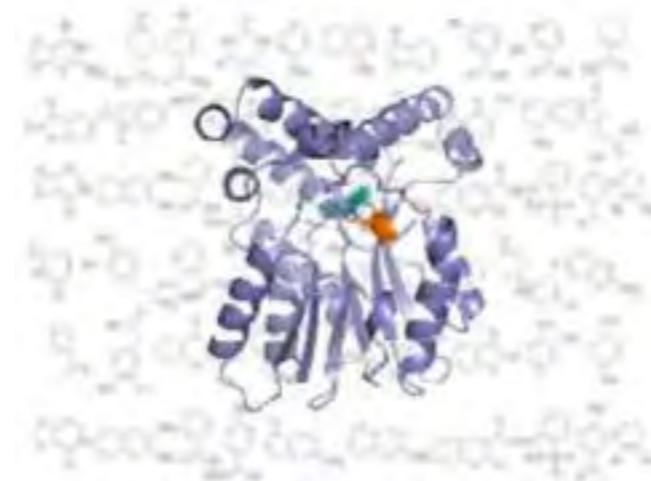
La mise au point de nouveaux médicaments débute souvent par une question simple : parmi l'ensemble des composés chimiques dont nous disposons (la chimiothèque), lesquels sont capables de se fixer dans le site actif de la cible pharmacologique ? Cette simplicité n'est qu'apparente... En effet, pour détecter cette interaction, les grands laboratoires pharmaceutiques utilisent le criblage robotisé à haut débit de très grandes chimiothèques (contenant jusqu'à plusieurs millions de molécules) par un test biologique miniaturisé : les molécules actives sont ainsi identifiées mais leur mode de fixation reste inconnu.

Une autre approche, plus récente, est l'utilisation de chimiothèques de taille plus réduite (500 à 2 000 molécules) construites à partir de molécules simples appelées fragments. Seules des méthodes biophysiques comme la résonance magnétique nucléaire (RMN) et la cristallographie aux rayons X, sont alors capables de détecter les fragments se fixant à la cible pharmacologique. La cristallographie permet

de définir très précisément comment le fragment se positionne dans le site actif de la cible. Cette information structurale est extrêmement précieuse puisqu'elle permet de prévoir quelles modifications doivent être apportées au fragment pour en faire un composé plus actif ou plus sélectif, en d'autres termes, pour transformer ce fragment en possible candidat médicament.

Une chimiothèque partagée

La Plateforme Intégrée de Criblage de Toulouse (PICT), basée en partie à l'IPBS, propose à l'ensemble de la communauté scientifique régionale et nationale, publique ou privée, son expertise en criblage biophysique (RMN, cristallographie...) ainsi que sa chimiothèque de près de 1000 fragments. Actuellement, des projets ayant des applications dans la lutte contre le cancer et la tuberculose sont, entre autres, développés sur la plateforme, en collaboration avec le LSPCMIB (UMR 5068 CNRS/ Université Toulouse III, Stéphanie Ballereau, Yves Génisson, Jean-Christophe Plaquevent et Michel Baltas). ◆



▲ **La structure cristallographique de la cible biologique**, ici une enzyme de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* (en violet et orange) a permis d'identifier, dans le site actif, le ligand fixé (en bleu) parmi l'ensemble des molécules testées (en filigrane).

**Contributeurs :**Cécile Bon, Valérie Guillet
& Lionel MoureyInstitut de pharmacologie
et de biologie structurale
Unité mixte de recherche 5089
CNRS/Université Toulouse III

LEXIQUE

SUBSTRAT :molécule reconnue
et transformée
par une enzyme.

Apport de la cristallographie pour LA RECHERCHE DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

La tuberculose est une infection due à une bactérie qui tue plus d'un million de personnes chaque année dans le monde. La cristallographie des rayons X peut contribuer à aider au développement urgent de nouveaux antibiotiques pour lutter contre cette redoutable maladie.

L'une des voies possibles pour identifier et développer de nouvelles molécules candidats médicaments consiste à sélectionner des cibles thérapeutiques pertinentes au sein de la bactérie.

Ces cibles sont le plus souvent des enzymes spécifiques du microorganisme et essentielles à sa survie. Plusieurs cibles identifiées au laboratoire sont actuellement étudiées en collaboration avec les équipes de Mamadou Daffé et de Christophe Guilhot à l'IPBS. Il s'agit d'enzymes qui interviennent dans la fabrication de constituants clés de la paroi bactérienne et qui confèrent à

la bactérie sa grande capacité de résistance. La cristallographie des rayons X va tout d'abord être utilisée pour obtenir la structure atomique de l'enzyme cible. La structure de l'enzyme en interaction avec son substrat* va ensuite aider à comprendre son mécanisme réactionnel et permettre de guider le développement rationnel de molécules ayant des propriétés inhibitrices. Une fois une molécule de départ identifiée, plusieurs cycles d'amélioration seront alors nécessaires combinant notamment les modifications chimiques à apporter à la molécule, la détermination de la structure cristallographique du complexe formé entre la molécule et l'enzyme, et des tests fonctionnels tels que la mesure de l'inhibition de la croissance des bactéries ou l'inhibition de l'activité enzymatique. Des résultats structuraux encourageants sur les cibles sélectionnées permettent d'envisager d'entrer dans cette démarche rationnelle de découverte de nouvelles molécules aux propriétés antibiotiques. ●

Observation en microscopie électronique de l'interaction entre mycobactéries (bleu) et macrophages (blanc).
© CNRS Photothèque - ALTARE Frédéric

Contributeurs :Vania Bernardes-Génisson,
Aurélien Chollet

& Geneviève Pratviel

Laboratoire de chimie
de coordination
Unité propre de recherche
8241 du CNRS

Nouvelles molécules antituberculeuses pour CONTRENER LA RÉSISTANCE DU BACILLE DE KOCH

La tuberculose est une maladie infectieuse dont l'agent responsable est la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), ou bacille de Koch. Bien que connue depuis l'Antiquité, elle reste l'une des premières causes de mortalité d'origine infectieuse dans le monde (1,3 millions de morts par an).

Pourquoi un tel bilan ? À cause notamment de l'apparition de souches de Mtb résistantes aux antibiotiques les plus utilisés pour traiter cette pathologie (isoniazide et rifampicine). L'isoniazide empêche la bactérie de se multiplier en inhibant l'enzyme InhA, impliquée dans la synthèse de la paroi mycobactérienne. Cependant, avant d'entrer en action, l'isoniazide a besoin d'être activé par Mtb. La plupart des souches de Mtb résistantes à l'isoniazide montrent que la bactérie a été mutée et qu'elle n'est plus capable d'activer le médicament, qui de ce fait devient

inactif. Une piste intéressante pour contourner ce problème de résistance est de développer des médicaments ciblant directement InhA, en s'affranchissant ainsi de l'étape préliminaire d'activation du médicament par Mtb. Ces travaux sont réalisés en collaboration avec l'IPBS (UMR 5089 CNRS/Université Toulouse III, Lionel Mourey et Laurent Maveyraud) et le LSPCMIB (UMR 5068 CNRS/Université Toulouse III, Michel Baltas et Christian Lherbet).

Notre démarche de recherche de nouveaux antituberculeux fait appel à l'obtention de l'enzyme InhA sous sa forme cristallisée et à la détermination de sa structure cristallographique par diffraction des rayons X. En effet, la connaissance de la structure tridimensionnelle de l'enzyme est un atout indispensable pour la conception, l'identification et l'étude du mode d'interaction de nouveaux inhibiteurs d'InhA plus spécifiques et plus efficaces : mieux on connaît la serrure, plus on a de chances de trouver la bonne clé! ●



Structure tridimensionnelle de l'enzyme InhA.
© IPBS/LCC



Cristal de l'enzyme InhA. © IPBS/LCC



Contributeurs :
Valérie Guillet
& Lionel Mourey

Institut de pharmacologie
et de biologie structurale
Unité mixte de recherche 5089
CNRS/Université Toulouse III

Mieux comprendre la division cellulaire POUR AIDER À LUTTER CONTRE LE CANCER

Lors de la division cellulaire, le matériel génétique de la cellule est dupliqué. Les deux génomes identiques s'éloignent l'un de l'autre, pour donner naissance aux cellules-filles. Mais qu'est-ce qui pousse les chromosomes à prendre ces directions opposées ?

Chez l'homme, et plus généralement chez les eucaryotes, la division cellulaire requiert des mécanismes spécifiques pour séparer physiquement les constituants des futures cellules-filles.

Les protéines de la superfamille des « *gamma-tubulin complex proteins* » (GCP) s'associent à la tubuline gamma pour former une structure en forme d'anneau qui agit comme une matrice pour initier l'assemblage ordonné des tubulines alpha et bêta. Cet assemblage permet ainsi la formation des microtubules*, sortes de rails indispensables à la bonne répartition des chromosomes et donc au bon déroulement de la division des cellules. Les protéines GCP sont responsables de l'orientation correcte de la tubuline gamma dans la structure en anneau, et un déficit de ces protéines entraîne des divisions cellulaires anormales et la mort des cellules.

Afin d'élucider les mécanismes mis en jeu dans la croissance des microtubules à partir des GCP et des différentes sous-unités de

tubuline, nous avons cristallisé et résolu la structure cristallographique de la protéine GCP4 : le prototype de la famille des GCP. Cette structure ainsi que des informations obtenues par microscopie électronique ont permis de décrire comment ces protéines s'associent pour former l'architecture en anneau. Ces travaux, réalisés en collaboration avec Ces travaux, réalisés en collaboration avec l'IPBS (équipe d'Alain Milon) et le CBD (UMR 5547 CNRS/Université Toulouse III, Marie-Hélène Remy et Andreas Merdes), apportent un éclairage fondamental sur l'un des processus-clés du vivant et les données structurales ouvrent la voie à la conception de petites molécules capables d'inhiber de façon spécifique la formation des complexes entre les protéines GCP et la tubuline gamma, et de bloquer ainsi des divisions cellulaires anarchiques. De telles molécules inhibitrices, qui pourraient avoir une grande importance pharmacologique dans la lutte contre certains cancers, sont maintenant recherchées en utilisant notamment la cristallographie des protéines. ●

Contributeurs :
Christelle Hureau
& Peter Fallér
Laboratoire de chimie
de coordination
Unité propre de recherche 8241
du CNRS

MALADIE D'ALZHEIMER : structuration de peptides par le cuivre

Les ions métalliques (cuivre, fer, zinc...) jouent un rôle prépondérant dans la chimie du vivant et il est crucial que leur concentration soit finement contrôlée pour le bon fonctionnement de la machinerie biologique.

C

hez les malades d'Alzheimer, la concentration des ions Cu et Zn dans le cerveau est mal contrôlée, ce qui aboutit à leur fixation au peptide* amyloïde-β (A). Une fois les ions Cu et Zn fixés aux peptides Aβ, ces derniers s'agglomèrent et la maladie se développe. Il serait donc très intéressant de pouvoir identifier les sites de fixation des métaux au peptide par cristallographie. Néanmoins, et contrairement à ce qui est réalisé pour une très grande majorité de métalloprotéines, il n'est pas possible d'obtenir de tels cristaux à cause de la nature intrinsèquement flexible et désordonnée du peptide, composé d'une quarantaine d'acides aminés. L'environnement proche des ions métalliques est donc déduit à l'aide de différentes techniques spectroscopiques permettant indirectement de reconstruire la structure des complexes Cu-Aβ et Zn-Aβ. Les chercheurs s'appuient aussi sur les structures cristallographiques de complexes de cuivre avec des peptides courts d'intérêt biologique (par exemple le tripeptide GHK glycine-histidine-lysine) et avec des protéines telles que la superoxyde dismutase (SOD), enzyme impliquée dans la régulation du stress oxydant. Notons, en guise de conclusion, qu'un même ion métallique peut, en fonction de son environnement chimique, être responsable de la génération d'espèces oxydantes létales pour les neurones (Cu-Aβ) ou de leur régulation (Cu-SOD). ●



LEXIQUE

PEPTIDE :
enchaînement d'acides aminés. Chez l'homme, il existe 20 acides aminés différents.

Environnement des ions métalliques avec le tripeptide GHK (facteur de croissance tissulaire), le peptide Aβ (impliqué la maladie d'Alzheimer) et la SOD (enzyme de lutte contre le stress oxydant).

LEXIQUE

MICROTUBULES :

polymères composés de protéines spécifiques, les tubulines alpha et bêta, qui permettent le transport directionnel de molécules au sein de la cellule ainsi que le déplacement des chromosomes lors de la division cellulaire.

La structure cristallographique de la protéine GCP4, représentée ici de façon schématique, permet de mieux comprendre certains processus cellulaires fondamentaux tels que la formation des microtubules et la division de la cellule.

**Contributeurs :**

Alessandra Viçosa, Fabienne Espitalier, Maria Ines Ré & Jean-Jacques Letourneau
Centre de recherche d'Albi en génie des procédés des solides divisés, de l'énergie et de l'environnement
Unité mixte de recherche 5302 CNRS/Ecole des Mines d'Albi-Carmaux

LEXIQUE**FORME GALÉNIQUE :**

aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimé, gélule, pommade, sirop, etc.

BIODISPONIBILITÉ :

en pharmacologie, elle décrit les propriétés pharmacocinétiques d'un médicament, c'est-à-dire la fraction qui atteint la circulation sanguine sous sa forme originale. Elle comprend les étapes d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination.

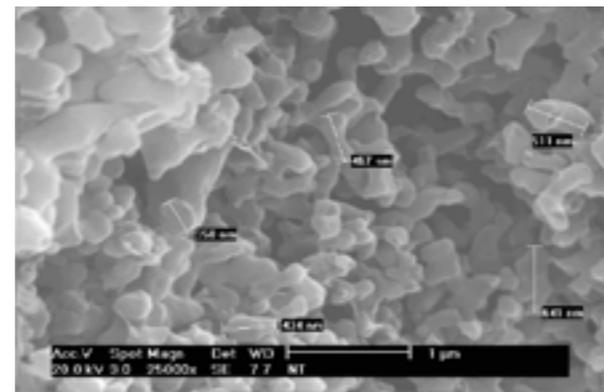
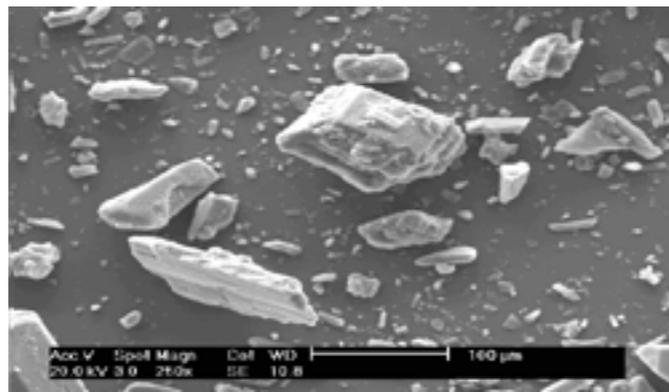
CRISTALLISATION DE LA RIFAMPICINE

Après administration d'un médicament par voie orale, le principe actif doit être libéré de sa forme galénique* pour être absorbé par l'organisme. La vitesse et l'efficacité de l'absorption dépendent de la forme galénique et dans le cas d'un solide par exemple de la distribution de taille des particules.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la recristallisation de la rifampicine en vue d'améliorer sa biodisponibilité* orale. Il s'agit d'une molécule hydrophobe peu soluble utilisée comme antibiotique dans le traitement de la tuberculose. Cette molécule à l'état solide présente au moins deux formes cristallines différentes et une forme amorphe. La biodisponibilité de cette molécule en milieu acide est limitée d'après la bibliographie par l'étape de dissolution. Des particules fines (<100 µm) étaient donc

recherchées afin d'accélérer cette étape de dissolution. Après dissolution dans un solvant organique de type liquide ionique, la rifampicine a été recristallisée en présence d'un agent anti-agglomérant (l'hydroxypropyl méthylcellulose), conduisant à la formation de nanoparticules amorphes. À 37°C, le produit amorphe formé présente une solubilité dans l'eau 30% supérieure à celle du produit cristallin commercial. Sous cette nouvelle forme, le temps de dissolution de la moitié de la poudre synthétisée est significativement réduit, passant de 69 minutes à 20 minutes seulement. ◆

Particules initiales de rifampicine (ci-contre), et particules recristallisées de rifampicine (à droite)

**Contributeurs :**

Anne Grunenwald, Christophe Drouet & Anne-Marie Sautereau
Centre interuniversitaire de recherche et d'ingénierie des matériaux
Unité mixte de recherche 5085 CNRS/Université Toulouse III/ Institut National Polytechnique de Toulouse

Christine Keyser, Éric Crubézy & Bertrand Ludes

Laboratoire d'anthropologie moléculaire et d'imagerie de synthèse
Unité mixte de recherche 5288 CNRS/Université Toulouse III/ Université de Strasbourg



Préparation d'un fragment d'os et d'une dent en vue de l'extraction d'ADN ancien. © AMIS Strasbourg

DES MOLÉCULES D'ADN ANCIEN piégées dans le minéral osseux et dentaire

L'ADN ancien est l'une des meilleures sources d'information sur les populations du passé. Cette collaboration inédite entre physico-chimistes et paléogénéticiens anthropologues a permis une meilleure compréhension des mécanismes de conservation de l'ADN au cours du temps.

De l'ADN peut subsister dans les restes squelettiques, jusqu'à plus de 500 000 ans. Si les progrès récents en paléogénomique sont immenses, l'extraction de l'ADN à partir des os et des dents peut être améliorée en élucidant la façon dont se conserve l'ADN dans le minéral osseux ou dentaire. L'hypothèse souvent admise par les paléogénéticiens est celle d'une associa-

tion entre brins d'ADN et cristaux qui composent la phase minérale de l'os ou de la dentine. Cette interaction permettrait aux brins d'ADN d'échapper aux agents de dégradation enzymatique et hydrolytique, favorisant ainsi sa conservation.

Ces biocristaux présentent une réactivité de surface importante, en raison de leur taille nanométrique et d'une couche hydratée de surface qui contient des ions pouvant s'échanger avec le milieu environnant.

Nous avons synthétisé un matériau qui mime les os et les dents (une apatite nanocristalline). Un modèle expérimental d'interaction ADN — apatite biomimétique nous a permis, pour la première fois, de valider l'hypothèse des paléogénéticiens. Nous avons également quantifié le processus d'adsorption de fragments d'ADN à la surface de cristaux apatitiques. Il reste à étudier les mécanismes qui rendent cette adsorption possible, comme l'attraction entre ions de charge opposée (ions calcium de l'apatite et phosphates de l'ADN) ou des échanges d'ions entre l'ADN et le minéral osseux ou dentaire. ◆



RETOUR SUR L'ANNÉE DE LA CRISTALLOGRAPHIE EN MIDI-PYRÉNÉES

En cette année 2014, partout dans le monde, la cristallographie est mise à l'honneur afin de célébrer le centenaire du prix Nobel de Max von Laue sur la diffraction des rayons X par les cristaux. Les 20 et 21 janvier 2014 la cérémonie d'ouverture de cette année internationale a pris place à la Maison de l'UNESCO à Paris. Dans notre région, l'association *Les cristallographes en Midi-Pyrénées* coordonne et soutient de nombreux projets de culture scientifique aux côtés d'autres acteurs comme le Muséum d'histoire naturelle de Toulouse ou encore l'association *Chimie & Société*.

Au niveau national, le CNRS est particulièrement impliqué dans l'AICr 2014, notamment via son site internet dédié www.cnrs.fr/cristallo. ◆



Image déjà utilisée en page 17



FÉVRIER :

► Kiosque actus sur la cristallographie au Muséum de Toulouse

2 février 2014

Le Muséum d'histoire naturelle de Toulouse a consacré son kiosque actus du mois de février à la cristallographie. De nombreux stands ont permis aux visiteurs de découvrir, grâce à un parcours ludique, l'histoire de la cristallographie, son rôle dans la recherche scientifique ou encore les applications qui en découlent.

www.museum.toulouse.fr/les-kiosques-actus

MAI :

► Chimie & Terroir Albi

15, 16 et 17 mai 2014

Les Rencontres « *Chimie & Terroir* » proposent de découvrir la chimie et la place qu'elle occupe dans le quotidien. Des animateurs ont accueilli, du 15 au 17 mai 2014, les visiteurs autour de démonstrations et ateliers sur les thèmes comme « *Matières et techniques* », « *Bien-être et Santé* », « *Matières et couleurs* », « *Matières et Saveurs* », « *Matières, Structures et Propriétés* ». Plusieurs cristallographes de la faculté d'Orsay et de *Chimie & Société* ont pu faire découvrir au public cette discipline.

www.maisondelachimie.asso.fr/chimiesociete

► Formation cristallographie aux enseignants de primaire

28 mai 2014

Jean-Claude Daran, Président de l'association « *Les cristallographes en Midi-Pyrénées* », a présenté une conférence intitulée « *Le cristal et ses réseaux* » au sein de la Maison pour la science en Midi-Pyrénées. Après avoir discuté des différentes phases solides observées, les enseignants devaient, en atelier, proposer un protocole expérimental permettant d'obtenir une phase cristalline à partir d'une poudre. La conférence fut l'occasion de conceptualiser les connaissances abordées le matin et de découvrir le monde de la cristallographie.

www.maisons-pour-la-science.org/fr/midi-pyrenees

JUIN :

image de mauvaise qualité et sera illisible en petit

► Mallette cristallographie - Exposciences Midi-Pyrénées

4, 5 et 6 juin 2014

Tout au long de l'année, le Cirasti organise partout en France des manifestations Exposciences mettant en avant des jeunes de 5 à 25 ans présentant au public leurs projets à caractère scientifique et technique. À cette occasion, des étudiantes de l'ENSIACET (INP Toulouse) ont présenté une mallette pédagogique autour de la cristallographie. Cette mallette permet de découvrir, de façon ludique, les principes de la cristallographie.

www.a7anim.wordpress-hebergement.fr/mallette-pedagogique-de-cristallographie/

► Formation cristallographie aux enseignants de lycée

18 juin 2014

Jean-Claude Daran, Président de l'association « *Les cristallographes en Midi-Pyrénées* », a présenté une conférence intitulée « *Le cristal et ses réseaux* » devant l'Union des professeurs de physique et chimie (UdPPC). Les échanges autour des techniques de cristallisation du sulfate de cuivre furent nombreux avec ce public averti et la conférence fut suivie avec grand intérêt. Des cristaux furent obtenus en peu de temps au grand plaisir de tous.

www.udppc.asso.fr/national/

AOÛT :

► Festival d'astronomie de Fleurance Projection du film « À la découverte des plus grands cristaux du monde ! » de Naïca.

4 août 2014

Dans le cadre des Conférences du soir du Festival d'astronomie de Fleurance, Giovanni Badino a présenté un reportage sur les cristaux de la grotte de Naïca, réalisé au Mexique par lui et toute une équipe de tournage. La grotte de Naïca renferme des cristaux parmi les plus grands de la planète.

www.festival-astronomie.com

OCTOBRE :



► « Les cristallographes en Midi-Pyrénées » à la Novela

Du 4 au 19 octobre

À l'occasion de l'édition 2014 de la Novela, l'association « *Les cristallographes en Midi-Pyrénées* » co-animerons un stand avec le Muséum de Toulouse au Village du quai, du 4 au 19 octobre. Ils proposeront un atelier sur la notion de cristal à travers des exemples concrets ainsi qu'un atelier d'introduction à la cristallographie. Plusieurs applications du quotidien (études de nouveaux matériaux, de cellules photovoltaïques, nouveaux médicaments, etc.) et un cas d'études sur les poteries seront également présentés.



► Pièce de théâtre « Matière.com »

11 octobre 2014

Au cours d'une manipulation, un groupe de chercheurs se trouve coincé dans la matière. S'en suit un voyage extraordinaire au cœur des éléments chimiques. Mettant en scène une trentaine d'enfants, ce spectacle s'appuie sur des ressorts visuels et chorégraphiques afin de créer un ensemble cohérent et harmonieux. Christel Larrouy, directrice artistique de la compagnie « *Théâtre Extensible* » et auteure d'œuvres théâtrales scientifiques, a écrit à partir d'ouvrages scientifiques destinés aux élèves de CM1/CM2, et du programme de sciences, un spectacle à caractère scientifique que les élèves présenteront le samedi 11 octobre à 17h30 en clôture de la manifestation « *Grépiac fête la science* ».

www.theatre-extensible.com



CONFÉRENCES

► Lundi 17 février :

« Des cristaux et des hommes »

par Maryvonne Hervieu (IRMA)
Salle du Sénéchal à Toulouse.

► Jeudi 20 février :

« Les cristaux de Louis Pasteur »

par Jean-Claude Daran (LCC) - Auditorium du Muséum d'histoire naturelle de Toulouse.

► Jeudi 27 février :

« Des cristaux au secours de la médecine »

par Lionel Mourey (IPBS) - Auditorium du Muséum d'histoire naturelle de Toulouse.

► Jeudi 10 avril :

« Effets de la radioactivité sur les structures des minéraux »

par Anne-Magali Seydoux (GET) - Muséum d'histoire naturelle Philadelphie Thomas de Gaillac (81).

► Mardi 9 septembre :

« Coraux et climats, coquillages et perles : surprises propriétés des cristallisations biologiquement contrôlées »

par Jean-Pierre Cuif (Université Paris-sud) - Observatoire Midi-Pyrénées à Toulouse.

► Mardi 11 septembre :

Journée « Cristallographie et espace »

en hommage à Hubert Curien, organisée par le CCT-EDU du CNES - Auditorium Fernand Gallais (LCC), Toulouse.

► Mercredi 19 novembre :

« La cristallographie pour étudier les œuvres d'art »

par Philippe Walter (LAMS) - Hôtel d'Assézat à Toulouse.

Direction : José Biosca

Coordination : Pascal Lemoine avec avec Isabelle Dixon et Alexandre Papin (CNRS)

Secrétariat de rédaction : Jean-Paul Bobin

Création graphique : Sandrine Lucas

Comité de Rédaction CNRS : Patrick Mounaud, Virginie Mahdi, Marie Dervillers, Isabelle Dixon, Morgane Gibert, Valeria Medina, Dominique Morello, Alexandre Papin

Diffusion : La Dépêche du Midi

Impression : Techniprint Montauban

Bien que la société Le Cèdre ait fait tout son possible pour citer correctement et contacter la source et/ou le(s) détenteur(s) du copyright de chaque image, nous nous excusons par avance de toute erreur ou omission involontaire, qui serait immédiatement corrigée dans les prochaines éditions.

LA DÉPÊCHE
DU MIDI

Journal de la Démocratie

Groupe La Dépêche du Midi

Société Anonyme au capital de 3 577 010 euros

Siège : Avenue Jean-Baylet, 31095 Toulouse CEDEX

Tél. 05 62 11 33 00 - Fax 05 61 44 74 74

e-mail : contact@ladepeche.com

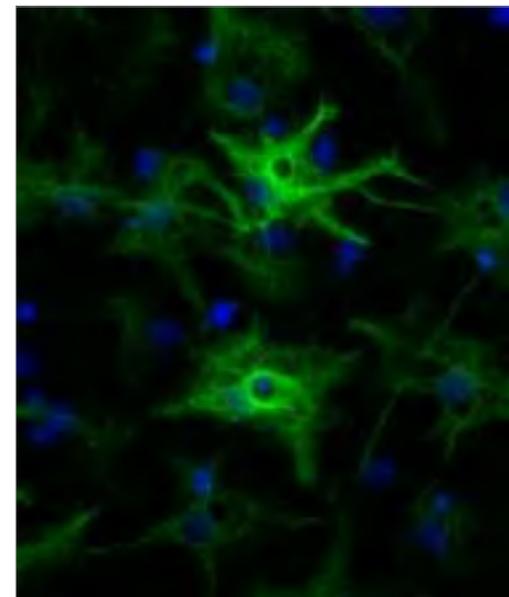
Président Directeur Général et responsable de la Rédaction

Jean-Michel BAYLET

Directeur de la publication

Jean-Nicolas BAYLET

Commission paritaire n° 0310 C 87785 - ISSN 0181-7981



REMERCIEMENTS

Le CNRS tient à remercier le labex Next, la CASDEN et la MGEN pour leur engagement dans des actions de diffusion de la culture scientifique.



UNiversité Recherche

PROXIMITÉ
CONFIANCE
ENGAGEMENT
ENTRAÏDE

La CASDEN est la banque coopérative des personnels de l'Éducation, des Universités, de la Recherche et de la Culture. Elle s'est engagée auprès du CNRS, dans le cadre d'une convention de partenariat national.

Notre réseau de Chargés de Relations Enseignement Supérieur et Recherche a pour mission d'accompagner les projets des personnels et des établissements, de nouer des liens institutionnels et de contribuer à la diffusion de la culture scientifique.

Partager avec vous une relation de confiance, à la CASDEN c'est une priorité.

Votre chargé de Relations Enseignement Supérieur et Recherche
Valérie MARIA 06 77 31 56 81
Valerie.maria@casden.banquepopulaire.fr
www.casden.fr

casden
BANQUE POPULAIRE

CASDEN, la banque coopérative de l'éducation, de la recherche et de la culture

MGEN

Bien plus qu'une mutuelle
ma référence solidaire

mgen.fr

Mutuelle Santé | Prévoyance | Autonomie | Retraite

MGEN, Prolégataire Générale de l'Éducation nationale, 17715 505 396, MGEN Yle, 17441 022 003, MGEN Fila, 17442 501 586, mutuelles membres aux dépens de l'Etat lors de la cession de la Mutualité, MGEN Action sanitaire et sociale, 17441 022 915, MGEN Centres de santé, 17471 801 714, mutuelles membres aux dépens de l'Etat lors de la cession de la Mutualité.

www.amigol.agency - Photo Jean Pierre Sella, Document non contractuel.



Le laboratoire d'excellence toulousain NEXT regroupe quelque 450 physiciens et chimistes, aux compétences complémentaires. La communauté NEXT travaille aux frontières de la connaissance dans les domaines de la nanophysique/chimie, la matière condensée et «molle», l'optique, et la physique atomique/des agrégats. L'apport conjoint et cohérent d'équipes expérimentales et théoriques, appartenant à 6 unités de recherche du CNRS, de l'INSA et de l'Université Paul Sabatier, et leur maîtrise du «monde des nanos», constituent la spécificité et la plus-value scientifique du projet. NEXT finance aussi de nombreuses actions pour accroître l'attractivité des masters et de l'école doctorale associés, la valorisation et le partage des résultats scientifiques issus de ses laboratoires, ainsi que les interactions avec le milieu industriel. www.next-toulouse.fr



Bien que méconnue, la cristallographie joue un rôle majeur dans bon nombre de découvertes car elle permet de voir l'agencement des atomes qui composent les molécules ou les matériaux. Tantôt objet d'étude, tantôt outil d'analyse, la cristallographie s'impose massivement dans de nombreux champs de la recherche scientifique.

À l'occasion de l'Année internationale de la Cristallographie, ce Petit illustré présente l'apport de cette discipline dans le domaine des matériaux, de la chimie, de la biologie, de la santé, de la physique ou encore de l'archéologie.

En collaboration avec *La Dépêche du Midi*, des chercheurs de Midi-Pyrénées (CNRS, université de Toulouse...) expliquent ici leurs recherches et vous font voyager au cœur de la matière.

LA DÉPÊCHE



28554 - 23 - 3,90

