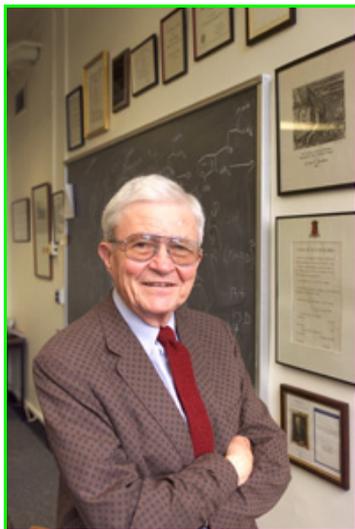


Médaille Lavoisier 2004

Les « enfants » de McLafferty lui rendent hommage

Émérence Marcoux



Le 18 octobre 2004, la Société Française de Chimie a décerné la médaille Lavoisier à Fred W. McLafferty lors d'un colloque initié et supervisé par Patrick Arpino, président de la division Chimie analytique, en partenariat avec la Société Française de Spectrométrie de Masse (SFSM). La communauté a profité de l'occasion pour saluer l'importante contribution de Fred McLafferty aux sciences chimiques, et plus particulièrement à la spectrométrie de masse. Il est entré dans l'histoire de la chimie avec la découverte d'un mécanisme connu aujourd'hui de tous les chimistes : le réarrangement de McLafferty. Au cours de la manifestation, les intervenants ont évoqué les découvertes majeures issues de ses recherches et fait le point sur cette spécialité.

Figure 1 - Après l'inorganicien F. Albert Cotton en 2000, c'est au tour de **Fred W. McLafferty** de recevoir la médaille Lavoisier des mains d'Armand Lattes, président de la SFC.

La médaille Lavoisier 2004 récompense deux facettes d'un même personnage. D'une part, elle reconnaît les mérites du « McLafferty chimiste », personnage incontournable de la spectrométrie de masse. De l'autre, elle remercie, au nom de tous les chimistes français, un vétéran de la Seconde Guerre mondiale, qui a interrompu ses études en 1944 pour combattre sur le sol français. Alors, qui est-il ?

Ce professeur émérite de l'Université de Cornell (New York, États-Unis) est reconnu dès les années 1950. A cette époque, il étudie le mécanisme de dissociation de la spectrométrie de masse, obtenue par ionisation chimique, et lui transpose le formalisme de la chimie organique : c'est la naissance du réarrangement de McLafferty (figure 2). Ce mécanisme est si important qu'il est à ce jour le seul en spectrométrie de masse à porter le nom de son découvreur. Le chimiste ne s'arrête pas là, et accompagne sa spécialité dans tous les stades de son développement. Il participe à la création de bases de données, de bibliothèques de spectres et développe des méthodes telles que les couplages GC/MS, LC/MS, FT/MS et l'ECD (voir *glossaire*).

Un véritable engouement pour la spectrométrie de masse

La technique prend progressivement de l'ampleur, notamment à travers ses applications pour l'analyse de macromolécules biologiques. Dans les années 1980, on l'utilise pour étudier des petites molécules organiques, vaporisées sous vide et ionisées, et dont la masse est

Dans les années 1990, on peut enfin analyser des molécules de 10 000 unités de masse.

La spectrométrie de masse devient un outil essentiel pour la biologie.

inférieure à 500 unités. Ce procédé se révèle efficace et applicable à plus de 400 000 molécules, mais le nombre reste faible en regard de la masse de molécules existantes restant à étudier. La LC/MS élargit son champ d'application dans les années 1990. Dans cette méthode, des ions en solution sont vaporisés à l'aide d'un champ électrique (technique de l'electrospray, voir *glossaire*) et leurs temps de vol sont analysés dans un spectromètre de masse.

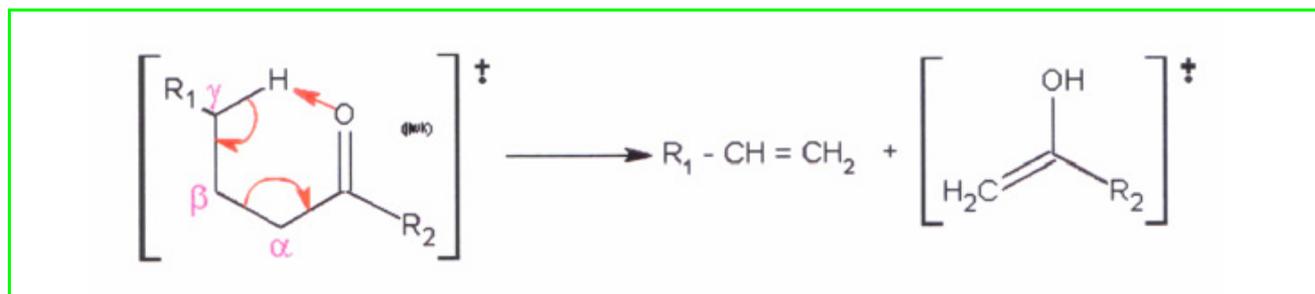


Figure 2 - Réarrangement de McLafferty.

Glossaire

ECD : « electron capture detector », capture d'électrons dissociative. Elle est ici appliquée au séquençage des protéines. Après sélection de la molécule principale ionisée, on la casse en plusieurs séquences d'acides aminés, comparées ensuite avec une bibliothèque extérieure.

ESI/MS ou electrospray : « electrospray ionization-mass spectrometry », ionisation par electrospray-spectroscopie de masse. Méthode permettant de vaporiser, à l'aide d'un champ électrique, une solution de protéines en gouttelettes de plus en plus fines et en ions moléculaires. Le temps de vol d'un ion moléculaire à l'intérieur du champ électrique varie en fonction de sa taille. Les ions ainsi formés sous pression atmosphérique sont canalisés par un ensemble d'échantillonneurs vers l'analyseur quadripôle, magnétique ou à temps de vol.

FT/ICR : « Fourier transform-ion cyclotron resonance », résonance cyclotronique ionique à transformée de Fourier.

FT/MS : « Fourier transform-mass spectrometry », spectrométrie de masse à transformée de Fourier.

GC/MS : « gas chromatography-mass spectrometry », chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse.

LC/MS : « liquid chromatography-mass spectrometry », chromatographie en phase liquide-spectrométrie de masse.

(Micro)nébulisation : transformation d'un liquide en brouillard dont la taille des gouttelettes dispersées varie avec la densité de charges en surface.

μTAS : « μtotal analysis system ».

Point isoélectrique : valeur du pH d'une solution pour laquelle le nombre de charges positives sur une molécule (acide aminé, protéine, molécule amphiphile) est identique à celui des charges négatives. Au point isoélectrique, une molécule est électriquement neutre.

Protéomique : discipline consistant à étudier toutes les protéines synthétisées par un organisme vivant et à les identifier.

Des molécules de 10 000 à 100 000 unités de masse deviennent alors observables et analysables ! La spectrométrie de masse est désormais un outil essentiel pour la biologie. Comme l'a rappelé Pierre Potier, président de la Fondation Internationale de la Maison de la Chimie : « *Biology is chemistry !* »

En 2002, c'est la consécration : la technique d'analyse vaut le prix Nobel de chimie à John B. Fenn¹. On la retrouve un peu partout, des tests antidopage aux détections de polluants agroalimentaires et environnementaux. L'intervention de Frantisek Turecek (Université de Washington, Seattle) sur les dégâts sur l'ADN et les nucléobases radicalaires illustre d'ailleurs cet aspect.

Jean-François Müller (Université de Metz) a souligné une autre facette du prix Nobel 2002, celle du MALDI (« matrix-assisted desorption/ionization »). Tandis que l'electrospray nécessite la nébulisation d'une solution liquide d'un mélange de protéines, la technique du MALDI implique l'irradiation par laser de molécules cristallisées au sein d'une matrice amorphe (figure 3). Aujourd'hui, on peut appliquer cette technique à la protéomique. Le faisceau laser est directement dirigé sur des tissus vivants et la spectrométrie de masse permet de caractériser les ions qui s'en échappent. Cette technique permet également de définir des analyses biologiques par imagerie. Ainsi, des tissus sains de souris peuvent être différenciés de tissus malades.

« Top-down » versus « bottom-up » : le choc des macromolécules

La conférence de McLafferty traitait justement du rôle de la spectrométrie de masse dans la protéomique. Il y a comparé les méthodes « top-down » et « bottom-up ».

Dans la technique « bottom-up », les protéines sont préalablement morcelées par hydrolyse enzymatique en un mélange complexe d'oligopeptides, puis soumises à une séparation électrophorétique sur gel SDS-PAGE en deux dimensions : les polypeptides sont dispersés en fonction des masses et des points isoélectriques. Après plusieurs étapes d'extraction et de séparation, ils peuvent être caractérisés par ESI/MS (voir *glossaire*) ; mais cette approche, bien qu'efficace, se révèle fastidieuse. McLafferty y oppose donc la méthode « top-down ». Dans ce cas, on introduit le mélange de protéines intactes directement dans le spectromètre de masse. Après sélection de chacune des molécules ionisées, on leur applique la méthode ECD (voir *glossaire*). Le procédé, qui caractérise plus rapidement les protéines en s'affranchissant des étapes séparatives de l'approche « bottom-up », nécessite un appareillage particulièrement lourd et onéreux (FT/MS).

Les « enfants » de McLafferty

Pendant son intervention, ce jeune homme de 81 ans a fait preuve d'humour. Il ne se prend visiblement pas au sérieux. Et pourtant, il le pourrait ! Les différentes interventions de ce colloque l'ont montré. Par exemple, le fameux réarrangement de McLafferty a donné lieu à un nombre impressionnant d'extensions, comme l'a rappelé Guy Bouchoux, président-conseil de la SFSM. « Normal », « reversed », « pseudoreversed », « retro », « extended McLafferty » et « McLafferty+1 », chaque nouvelle version dérivant de ce mécanisme souligne son importance. Celui-ci n'a d'ailleurs pas livré tous ses secrets, et Henri-Édouard Audier (École Polytechnique, Palaiseau) a traité des rouages de ce grand classique et des dernières découvertes le concernant.

Dans les travaux phares de McLafferty, on retrouve la FT/ICR (figure 4). Jean-Claude Tabet (UPMC, Paris 6) a abordé ce sujet en montrant comment il s'est inspiré des travaux de McLafferty et de Michael Gross (Washington University,

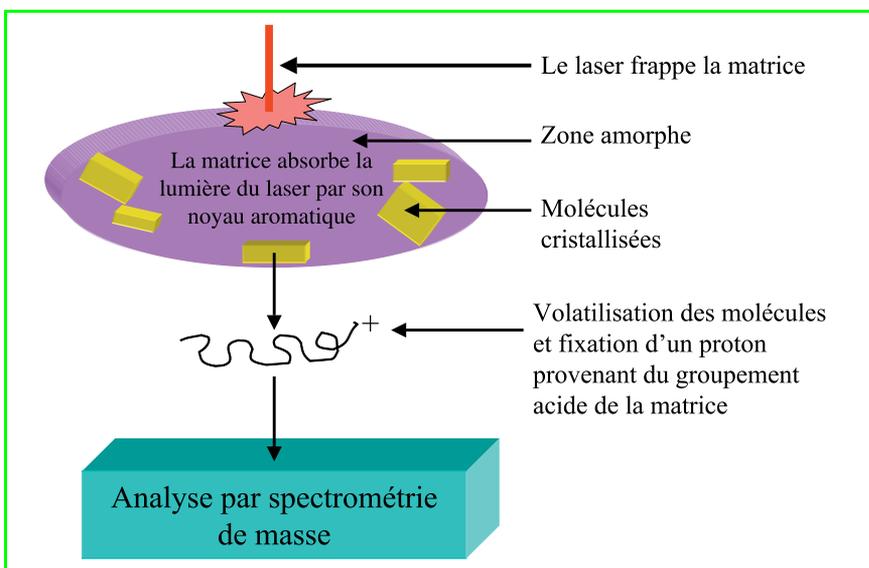


Figure 3 - Le MALDI : comment ça marche ?

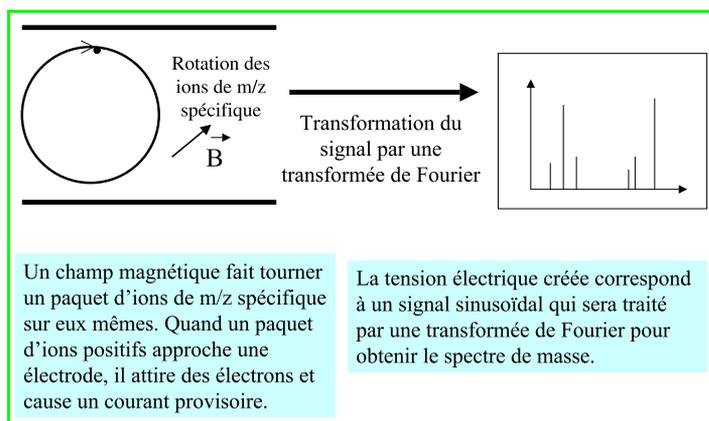


Figure 4 - Rappel sur la FT/ICR.

St. Louis, États-Unis) pour obtenir des résultats exploitables avec un quadripôle tridimensionnel, moins onéreux.

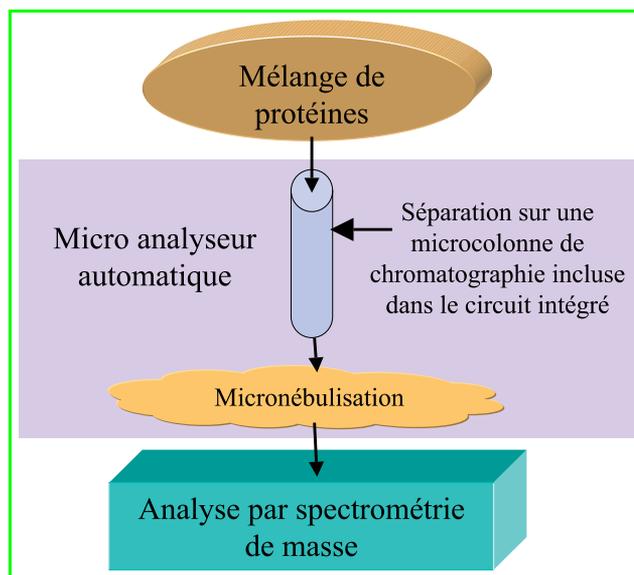
Christian Rolando (Université de Lille) a proposé pour sa part une autre voie technologique, celle de la miniaturisation, le μ TAS (voir *glossaire*). Cette méthode de miniaturisation, déjà suivie par de nombreux chercheurs, se base sur l'utilisation d'appareils si petits et économiques qu'ils en deviennent jetables après usage. Cet analyseur automatique deviendrait un système total intégré (figure 5), dont la conception réunirait des compétences en chimie et en microélectronique (micro-usinage et circuit intégré). Au début de ses recherches, Rolando a remplacé l'aiguille traditionnelle de l'electrospray par des plumes commerciales, type Sergent Major. Il a conçu ensuite des pointes synthétiques de plus en plus petites pour une raison simple : plus c'est petit, mieux ça marche ! Aujourd'hui, Christian Rolando a déjà abouti à la micronébulisation.

En 2004, la remise de la médaille Lavoisier a mis à l'honneur une spectrométrie de masse dynamique et désormais indispensable aux sciences dures. Top-down, μ TAS ou FT/ICR, de beaux jours se profilent à l'horizon pour elle. Fred W. McLafferty n'y est sans doute pas étranger.

Remerciements

J'adresse tous mes remerciements à Patrick Arpino pour son aide précieuse et ses conseils avisés qui ont permis la rédaction de cet article.

¹En 2002, John B. Fenn, Koichi Tanaka et Kurt Wüthrich ont obtenu le prix Nobel de chimie pour leurs méthodes d'identification et d'analyse structurale des macromolécules biologiques. Fenn, le père de l'electrospray, a travaillé à partir de la spectrométrie de masse et Tanaka avec la méthode du MALDI ; Wüthrich s'est appuyé sur des méthodes d'analyses par RMN.

Figure 5 - La technique du μ TAS.

Émérence Marcoux

est journaliste stagiaire à *L'Actualité Chimique**

* 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris
Tél. : 01 40 46 71 64. Fax : 01 40 46 71 61.
Courriel : marcoux@sfc.fr



Petit rappel...

La médaille Lavoisier de la SFC rend honneur aux grandes figures de la chimie. Cette haute distinction a acquis un nouveau design en 1992, à l'occasion du bicentenaire de la mort de Lavoisier (1743-1994). On retrouve parmi ses lauréats le prix Nobel Jean-Marie Lehn (1997) ou l'actuel président de la SFC Armand Lattes (1993). Sa face a été créée sous Louis XV par Armand-Auguste Caqué. Aujourd'hui, l'originale est exposée au musée de la Monnaie de Paris.