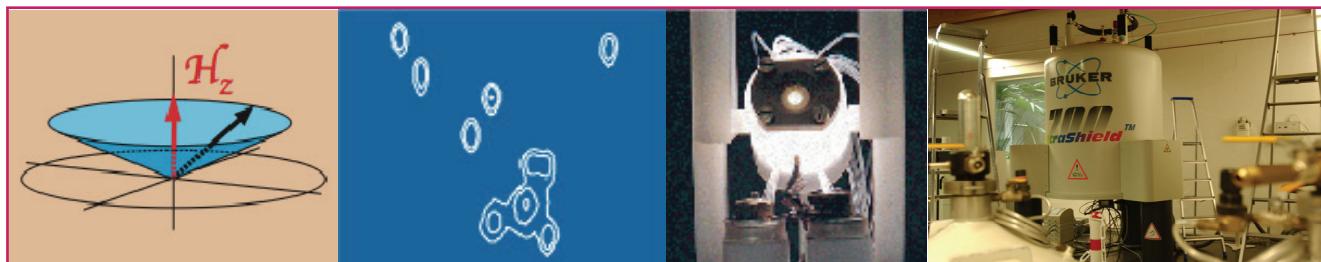


La RMN à haut champ

Soixante ans à révolutionner la science

Alexandre Zagdoun et Lyndon Emsley

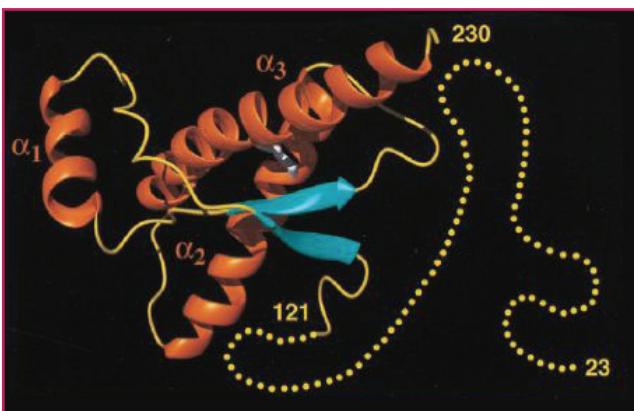


Une brève histoire de la RMN

Depuis sa découverte en 1945, la RMN a connu d'incroyables développements technologiques, motivés par la diversité de ses applications (qui vont de la physique à la médecine). Elle est par exemple l'unique méthode capable de déterminer la structure de protéines en solution. Cet exemple illustre bien son incroyable potentiel. Ses applications ne sont cependant pas limitées à la biologie, puisque cette technique est aussi bien appliquée à la chimie des matériaux (zéolites, polymères, cristaux liquides) qu'à la recherche en cosmétique. Elle est aussi utilisée de manière standard comme outil de diagnostic médical, et trouve même des applications dans la recherche de nouvelles sources de pétrole.

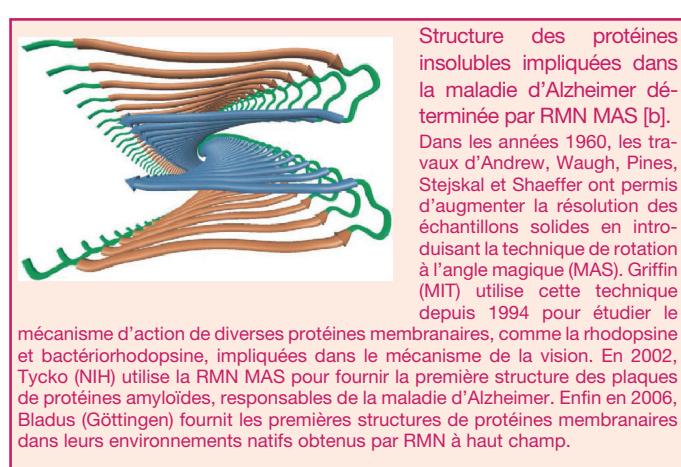
De fait, les applications potentielles de la RMN ne sont limitées que par le coût du développement de la technologie capable de produire de très hauts champs magnétiques, et par l'imagination des chercheurs.

En effet, la RMN permet de sonder la structure et la dynamique des molécules en utilisant des transitions de spins nucléaires. En l'absence de champ magnétique, ces transitions sont dégénérées (de même énergie). Elles acquièrent une énergie différente en présence d'un champ magnétique (effet Zeeman). Le signal RMN est proportionnel à la différence d'énergie entre ces niveaux, qui est habituellement très faible (dans la gamme des radiofréquences). L'intensité – et la résolution – du signal augmentent donc avec le champ magnétique, motivant ainsi la recherche de champs toujours plus élevés.



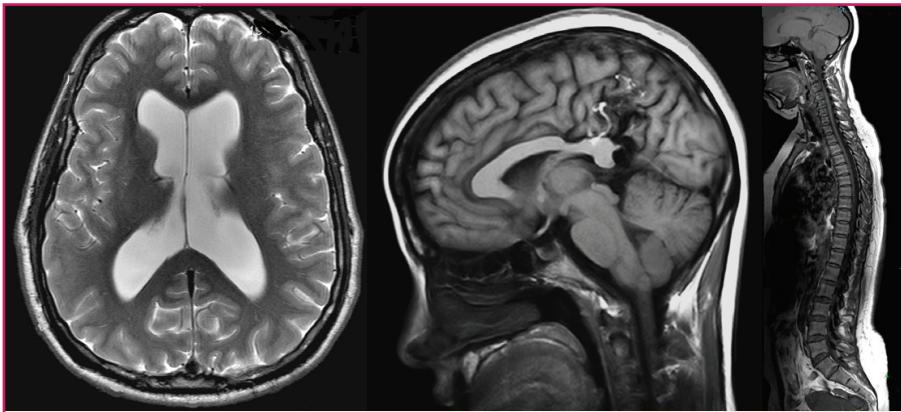
Détermination de la structure tridimensionnelle de protéines [a].

Se basant sur la découverte que l'aimantation de certains noyaux pouvait être transférée à d'autres noyaux à travers l'espace (effet Overhauser nucléaire) et d'une relation entre les angles dihédraux et les constantes de couplage, Kurt Wüthrich, prix Nobel de chimie 2002, et son groupe ont déterminé la structure 3D d'une protéine en solution pour la première fois en 1986. En 2000, il fut le premier à déterminer la structure de la protéine du prion humain.



Au fil des ans, elle est passée du stade de simple curiosité illustrant la théorie – alors nouvelle – de la mécanique quantique à celui d'une technique incontournable pour la caractérisation d'un grand nombre de matériaux.

La RMN est aujourd'hui un outil essentiel pour la caractérisation à l'échelle atomique ou moléculaire d'un vaste



L'imagerie par résonance magnétique (IRM) : un outil de diagnostic clinique [c].

En 1973, Paul Lauterbur utilise un spectromètre RMN haute résolution pour fournir la première IRM : deux tubes à essais remplis d'eau. En l'espace de dix ans, cette démonstration a évolué pour devenir l'outil de choix pour le diagnostic de nombreuses maladies, en particulier de cancers. En 2003, Lauterbur et Mansfield reçoivent le prix Nobel de médecine.

nombre de systèmes : surfaces métalliques, catalyseurs, polymères, supraconducteurs, verres, cristaux liquides, intermédiaires de synthèse, assemblages supramoléculaires, produits naturels, médicaments, membranes et protéines, pour ne citer qu'eux. Elle est au centre des techniques d'analyse standards et a révolutionné notre approche de la chimie, que ce soit au niveau de la synthèse ou de l'étude de la dynamique moléculaire.

Ces progrès phénoménaux peuvent être attribués à deux principaux facteurs. Tout d'abord, l'augmentation du champ magnétique des aimants RMN – qui est passé des électroaimants générant un champ de 0,9 T (correspondant à une fréquence de résonance de 40 MHz pour les protons) à des aimants supraconducteurs créant un champ de 1 GHz aujourd'hui – a permis l'analyse de systèmes de plus en plus complexes et a contribué à l'élargissement du domaine d'application de la RMN. Un autre facteur de ce développement fulgurant concerne les progrès faits au niveau des expériences de RMN par des groupes de recherche. À ce titre, on peut citer deux innovations majeures qui sont intrinsèquement liées. Dans les années 1970, Richard Ernst (Zürich) – prix Nobel de chimie en 1991 – introduit la RMN par transformée de Fourier. En réalisant l'acquisition du signal dans le domaine temporel, puis en faisant la transformée de Fourier de ce signal au lieu du conventionnel balayage en fréquence, la sensibilité de l'expérience fut augmentée d'un facteur 100. Ce pas de géant pour la RMN en amena un autre : en 1971, lors d'une école d'été en Pologne, Jean Jeneer proposa une méthode qui pourrait conduire à l'acquisition de spectres de corrélation bidimensionnels en tirant parti de la transformée de Fourier. Ernst fit la démonstration expérimentale de cette proposition en 1975 et montra qu'il était possible d'établir des connectivités entre les atomes des molécules. En quelques années, des dizaines de séquences RMN sont nées, capables de sonder les connectivités à travers les liaisons (COSY), à travers l'espace (NOESY), par échange chimique (EXSY), ou encore entre hétéroatomes (HSQC). Ceci fut la démonstration que la RMN ne se limitait pas à une méthode pour obtenir les déplacements chimiques des protons d'une molécule, mais qu'elle pouvait s'adapter à une grande diversité de problèmes, allant de la structure tridimensionnelle d'une protéine à la mesure de coefficients de diffusion. La RMN multidimensionnelle, en combinaison avec la capacité que l'on a à manipuler l'hamiltonien apparent de RMN par des impulsions

radiofréquence (notion introduite entre autres par Andrew, Waugh et Freeman) permet de créer des expériences RMN qui s'adaptent aux propriétés que l'on veut extraire, de l'affinité d'une enzyme pour un substrat à la dynamique moléculaire d'un catalyseur sur une surface.

L'un des aspects les plus excitants de la RMN est que, bien que l'on soit absolument certain que de plus hauts champs vont ouvrir de nouvelles applications (comme cela a toujours été le cas dans le passé), il est impossible de savoir à l'avance dans quel domaine cette révolution aura le plus d'impact.



Repousser les frontières de la physique : des supraconducteurs aux ordinateurs quantiques [d].
En 1945, Bloch et Purcell, prix Nobel de physique 1952, ont démontré expérimentalement le phénomène de RMN, validant ainsi la théorie émergente de la mécanique quantique. L'application majeure envisagée à l'époque était la calibration de champs magnétiques. Ceci leur valut le prix Nobel de physique en 1952. Slichter utilisa plus tard la RMN pour apporter la première preuve expérimentale de la théorie BCS de la supraconductivité. En 1997, Gershenfeld et Chuang ont montré comment la RMN haute résolution peut apporter un support aux calculs quantiques multibits. En 2001, la RMN apporte la première preuve expérimentale de l'algorithme de Shor.

Développements récents en France

La France a toujours été un berceau du développement de la RMN, avec des grands noms comme Goldman ou Abragam. C'est encore le cas comme le montrent ces quelques exemples de recherche récents. Nous ne donnons ici que quelques exemples sélectionnés parmi l'impressionnante production française en RMN, dans des groupes impliqués dans le projet TGIR-CNRS de RMN à très haut champs, mais de nombreux autres groupes de recherche en RMN sont actifs en France, et au moins aussi productifs, comme illustré au long de ce numéro.



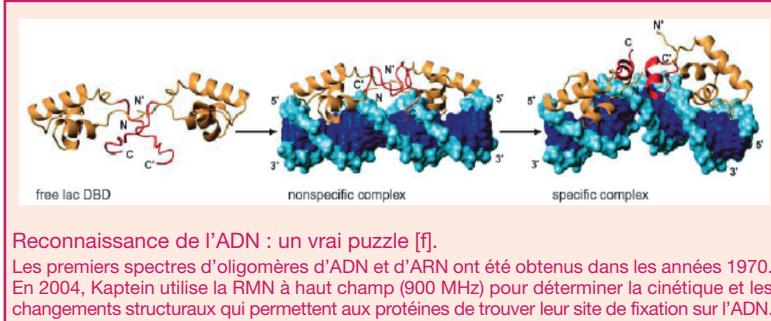
Métabolisme, diagnostic et suivi personnalisé [e].
L'urine fut le premier fluide complexe à être étudié par RMN, ce qui a conduit au développement de la « métabolomique par RMN ». Dans les années 1990, la RMN a été utilisée pour la première fois pour diagnostiquer des cancers. En 2006, Nicholson et ses collègues présentent les résultats d'une étude épidémiologique internationale, sur des milliers de patients, pour déterminer l'impact de facteurs environnementaux sur l'apparition du diabète et de l'hypertension.

Les chercheurs du CRMN (Lyon), où l'on trouve le seul spectromètre 1 GHz au monde, en collaboration avec des scientifiques du MIT et de CPE Lyon, ont récemment réussi à observer des intermédiaires réactionnels dans des

réactions de métathèse à la surface de catalyseurs supportés [1], fournissant ainsi un mécanisme à cette réaction de grande importance pour l'industrie. Ils ont aussi apporté la preuve que des atomes de tungstène isolés sur une surface pouvaient cliver le diazote [2]. Dans un autre domaine, en collaboration avec l'IBCP-Lyon, ils ont montré pour la première fois que la RMN pouvait être utilisée pour sonder en détail les interactions eau-protéines en utilisant des échantillons microcristallins (ces interactions sont vitales pour la stabilisation et le repliement des protéines) [3]. Encore dans un autre domaine, le groupe de Lyon a montré comment le vers *C. elegans* pouvait être utilisé comme modèle pour des études de génétique fonctionnelle par RMN [4].

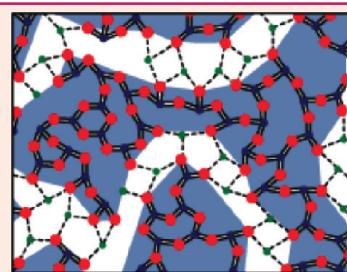
Des chercheurs de l'IBS Grenoble ont montré l'existence d'une corrélation entre les mouvements lents le long du squelette d'une protéine, qui forment un réseau de mouvements, ce qui a permis d'observer l'existence d'ondes stationnaires sur les feuillets bêta d'une protéine modèle [5]. Ces mouvements lents sont liés aux procédés de transduction du signal et de régulation allostérique. Ce groupe contribue au développement de la RMN moderne par la découverte de nouvelles méthodes combinant spectroscopie, biologie computationnelle et marquage isotopique pour étudier entre autres des systèmes moléculaires de grande taille, des molécules à courte durée de vie, ainsi que des protéines déstructurées. Un effort particulier est dévolué au développement de méthodes de RMN multidimensionnelle rapide afin d'étudier des intermédiaires dans le repliement des protéines ou d'autres procédés moléculaires hors équilibre [6]. Leurs recherches ont des impacts sur la compréhension que l'on a de la réplication virale, en particulier pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou de l'hépatite C (HCV).

La RMN permet aussi de sonder des protéines naturellement non repliées, comme le font les chercheurs de Gif-sur-Yvette, qui développent de nouvelles méthodes pour sonder la dynamique en solution de ces protéines et leurs interactions avec leurs partenaires biologiques [7]. Ceci permet de tester l'efficacité et le mécanisme d'action de nouveaux traitements, contre des virus par exemple.



À Bordeaux, en collaboration avec des équipes de l'UCSD et du Burnham Institute de San Diego, des scientifiques ont réussi à réincorporer la protéine membranaire Pf1 dans des biomembranes orientées par des champs magnétiques (biphényl bicelles). Ils ont déterminé la topologie de l'hélice de la protéine traversant la membrane en utilisant la RMN du proton et de l'azote à l'état solide. Dans d'autres travaux, en collaboration avec le Cancer Research UK à Londres, ils ont utilisé la RMN du deutérium à l'état solide sur des cellules vivantes pour mesurer la fluidité de l'enveloppe nucléaire qui est impliquée dans la fusion des gamètes mâles et femelles lors de la reproduction [8].

Comme mentionné plus haut, les applications de la RMN ne sont pas limitées à la biologie. À Orléans, des chercheurs ont développé un système unique de chauffage par laser qui permet d'étudier par RMN la structure et la dynamique de matériaux à l'état fondu, à des températures pouvant atteindre 2 000 °C. Les plus récents développements ont même conduit à la mesure de constante d'autodiffusion dans ces conditions extrêmes. Ils ont aussi mis au point de nouvelles méthodes pour caractériser l'ordre à moyenne échelle de matériaux vitreux, ce qui a conduit à la découverte surprenante de structures locales. Ils ont participé à la caractérisation de nouveaux matériaux hybrides avec des propriétés spécifiques et des applications aux nanomatériaux, aux matériaux biocompatibles ou au transport de médicaments [9].

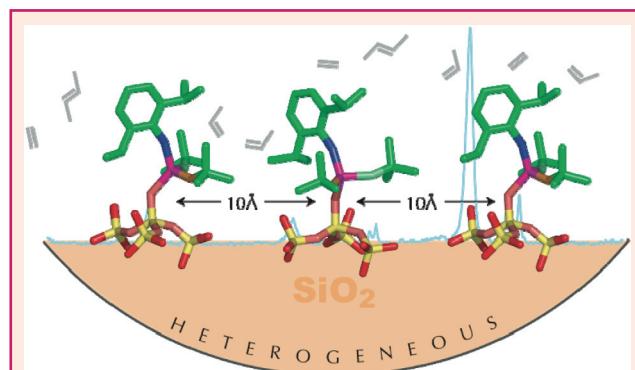


Verres, nouveaux matériaux et nanosciences [g].

Les noyaux quadripolaires ont toujours été au cœur des préoccupations des spectroscopistes RMN. Dans les années 1990, les études RMN sur l'oxygène et l'aluminium ont changé notre perception de la structure et de la dynamique des matériaux vitreux. En 2006, Grey et ses collègues utilisent la RMN pour améliorer les capacités de charge de batteries à base d'oxyde de nickel, de manganèse et de lithium.

Des chercheurs à Lille ont contribué à de nombreuses avancées dans le domaine des noyaux quadripolaires, à la fois pour leur caractérisation directe, ainsi que pour l'analyse de connectivités spatiales et à travers les liaisons à d'autres noyaux. Ces méthodes sont maintenant fréquemment appliquées pour le développement de caractérisation de verres inorganiques par RMN à haut champ de l'oxygène-17 (sceaux pour pile à combustible à oxyde solide, couches phosphates antioxydantes) [10]. Le groupe de RMN biologique à Lille a étudié en détail la protéine neuronale Tau, dont les agglomérats sont caractéristiques de la maladie d'Alzheimer [11].

L'un des développements les plus récents et prometteurs en RMN est l'utilisation de la polarisation nucléaire dynamique (PND) en RMN à haut champ.



Chimie et catalyse [h].

Le premier spectre de catalyseur est enregistré dans les années 1970, à l'époque où la RMN révolutionne le quotidien des chimistes organiciens. En 2006, Schrock obtient le prix Nobel de chimie pour la métathèse des oléfines, aujourd'hui réaction au cœur de l'industrie chimique. La même année, il utilise la RMN pour valider le mécanisme de la réaction de métathèse par un catalyseur supporté sur une surface.

Cette méthode, dont l'équipe d'Abraham à Saclay compte parmi les pionniers, permet d'augmenter la sensibilité du signal RMN en tirant parti du fait que les électrons, comme les noyaux, possèdent un spin. Seulement, les propriétés physiques de l'électron font que la séparation de ses niveaux Zeeman (à laquelle le signal est proportionnel) est beaucoup plus grande que pour les noyaux (dans le domaine des micro-ondes). C'est pour cela que la « RMN de l'électron » (RPE) ne souffre pas du manque de sensibilité intrinsèque à la RMN. La PND consiste en un transfert d'aimantation d'électrons contenus dans l'échantillon (on introduit souvent des radicaux stables) vers les noyaux induits par irradiation micro-onde à basse température. Cette technique, qui a le potentiel d'augmenter le signal RMN d'un facteur 700, est le fruit de nombreuses années de développement (source de micro-ondes, sondes RMN basse température, radicaux (source d'électrons) stables). Elle est appliquée depuis les années 1990 pour sonder des échantillons biologiques. En 2010, le groupe de Lyon a introduit ce concept pour étudier la surface des matériaux – ce qui est très utile dans le cas de catalyseurs supportés sur des surfaces d'oxydes par exemple. Les premiers résultats sont extrêmement prometteurs et ont permis de caractériser en l'espace d'une dizaine d'heures des matériaux qui auraient nécessité plus d'une année d'acquisition continue pour arriver aux mêmes résultats.

Que nous réserve le futur ?

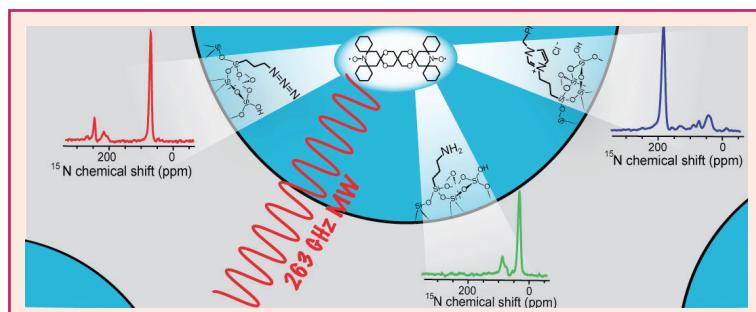
La RMN a été récompensée par cinq prix Nobel en soixante ans : deux en physique – Rabi (1944), Purcell et Bloch (1952) –, deux en chimie – Ernst (1973), Wüthrich (2002) –, et un en médecine – Lauterbur et Mansfield (2003). C'est maintenant une technique standard d'analyse bien établie. Peut-on espérer que la progression continuera à ce rythme ? De nouveaux domaines d'applications vont-ils être découverts avec l'augmentation des champs magnétiques ? Bien qu'il soit impossible de prédire avec certitude ce que le futur de la RMN nous réserve, quelques directions semblent privilégiées.

Évidemment, les principaux développements se font encore dans le domaine de la biologie, comme cela a été le cas ces quinze dernières années. L'effet TROSY, pilier de la détermination structurale de larges complexes moléculaires, doit atteindre son maximum vers 1 GHz, permettant la caractérisation de molécules toujours plus imposantes, notamment les protéines membranaires. De plus hauts champs seront aussi bénéficiaires à l'étude de protéines insolubles à l'état solide.

Le domaine des nanotechnologies et la chimie des matériaux vont aussi bénéficier de cette montée en champ. L'étude de noyaux quadripolaires (présentant plus de deux transitions Zeeman) qui composent souvent ces matériaux (comme l'aluminium ou l'oxygène) sera simplifiée à plus haut champ. En effet, les interactions secondaires gênantes dues à la nature quadripolaire de ces noyaux diminuent quand le champ augmente. Ceci devrait nous aider à comprendre la dynamique et les structures locales de ces matériaux qui sont de plus en plus présents dans notre vie quotidienne.

Le développement de la PND à haut champ (où le design de sources micro-ondes devient compliqué) promet aussi de grandes avancées, tant dans le domaine de la biologie que dans celui des matériaux.

Enfin, l'un des développements que l'on peut attendre avec les hauts champs magnétiques est l'application de la



De nouveaux horizons pour l'étude des matériaux.

L'introduction de la RMN de surface exaltée par polarisation nucléaire dynamique (PND) a récemment permis l'étude de matériaux comprenant une très faible densité de sites actifs (comme c'est le cas pour de nombreux catalyseurs hétérogènes), rendant leurs études par « RMN classique » impossibles. L'étude de ces matériaux par RMN-PND a aussi permis d'améliorer la technique en elle-même, en permettant la découverte de nouveaux solvants compatibles avec cette méthode, ainsi que de sources de polarisation plus efficaces. La PND permet, dans les meilleurs cas, d'accélérer les expériences RMN d'un facteur 12 000. Ainsi, les chercheurs lyonnais ont montré qu'il était possible d'obtenir en quelques heures des spectres de corrélation bidimensionnels, ou des spectres de noyaux peu abondants (comme l'azote-15), impensables sans PND.

RMN pour le diagnostic médical. Jusqu'à présent, le manque de sensibilité de la RMN réduit son application pour la détection de microtraces, comme c'est le cas en médecine ou dans le cadre des analyses environnementales. Les récents développements de microsondes et de « lab on a chip » combinés avec de plus hauts champs magnétiques vont repousser les limites des seuils de détection. L'un des objectifs majeurs étant d'appliquer la RMN au diagnostic, où les marqueurs d'une maladie dans les fluides biologiques (urine, plasma) sont souvent à l'état de traces.

Il est clair que la RMN va continuer à avoir l'impact et le développement qui la caractérisent, propulsée toujours plus en avant par l'inexorable montée en champ.

Les auteurs et la Rédaction de la revue remercient vivement Jean-Pierre Foulon pour sa relecture et ses conseils avisés sur cet article, et plus généralement sur l'ensemble des articles de ce numéro spécial RMN.

Références

Pour les travaux cités dans les encadrés

- [a] Karplus M., Contact electron-spin coupling of nuclear magnetic moments, *J. Chem. Phys.*, 1959, **30**, p. 11 ; Karplus M., Vicinal proton coupling in nuclear magnetic resonance, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, p. 2870 ; Williamson M.P., Havel T.F., Wüthrich K., Solution conformation of proteinase inhibitor-IIA from bull seminal plasma by ¹H nuclear magnetic resonance and distance geometry, *J. Mol. Biol.*, 1985, **182**, p. 295 ; Meddour A., Canet I., Loewenstein A., Pechine J.M., Courtieu J., Observation of enantiomers, chiral by virtue of isotopic-substitution, through deuterium NMR in a polypeptide liquid-crystal, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, p. 9652 ; Zahn R., Liu A.Z., Luhrs T., Riek R., von Schroetter C., Garcia F.L., Billeter M., Calzolai L., Wider G., Wüthrich K., NMR solution structure of the human prion protein, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000, **97**, p. 145.
- [b] Hu J.G., Griffin R.G., Herzfeld J., Synergy in the spectral tuning of retinal pigments - Complete accounting of the opsin shift in bacteriorhodopsin, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1994, **91**, p. 8880 ; Hu J.G.G., Griffin R.G., Herzfeld J., Interactions between the protonated schiff base and its counterion in the photointermediates of bacteriorhodopsin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, p. 9495 ; Petkova A.T., Ishii Y., Balbach J.J., Antzutkin O.N., Leapman R.D., Delaglio F., Tycko R., A structural model for Alzheimer's beta-amyloid fibrils based on experimental constraints from solid state NMR, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, **99**, p. 16742 ; Petkova A.T., Leapman R.D., Guo Z.H., Yau W.M., Mattson M.P., Tycko R., Self-propagating, molecular-level polymorphism in Alzheimer's beta-amyloid fibrils, *Science*, 2005, **307**, p. 262.

- [c] Lauterbur P.C., Image formation by induced local interactions - Examples employing nuclear magnetic-resonance, *Nature*, 1973, 242, p. 190 ; Mansfield P., Multi-planar image-formation using NMR spin echoes, *J. Phys J. C-Solid State Physics*, 1977, 10, p. L55.
- [d] Hebel L.C., Sligher C.P., Nuclear spin relaxation in normal and superconducting aluminum, *Phys. Rev.*, 1959, 113, p. 1504 ; Barrett S.E., Durand D.J., Pennington C.H., Sligher C.P., Friedmann T.A., Rice J.P., Ginsberg D.M., ^{63}Cu knight shifts in the superconducting state of $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$ ($T_c=90$ K), *Phys. Rev. B*, 1990, 41, p. 6283 ; Gershenfeld N.A., Chuang I.L., Bulk spin-resonance quantum computation, *Science*, 1997, 275, p. 350 ; Vandersypen L.M.K., Steffen M., Breyta G., Yannoni C.S., Sherwood M.H., Chuang I.L., Experimental realization of Shor's quantum factoring algorithm using nuclear magnetic resonance, *Nature*, 2001, 414, p. 883.
- [e] Brindle J.T., Antti H., Holmes E., Tranter G., Nicholson J.K., Bethell H.W.L., Clarke S., Schofield P.M., McKilligan E., Mosedale D.E., Grainger D.J., Rapid and noninvasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using $^1\text{H-NMR}$ -based metabonomics, *Nature Medicine*, 2002, 8, p. 1439 ; Nicholson J.K., Connelly J., Lindon J.C., Holmes E., Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2002, 1, p. 153 ; Clayton T.A., Lindon J.C., Cloarec O., Antti H., Charuel C., Hanton G., Provost J.P., Le Net J.L., Baker D., Walley R.J., Everett J.R., Nicholson J.K., Pharmaco-metabolic phenotyping and personalized drug treatment, *Nature*, 2006, 440, p. 1073.
- [f] Kalodimos C.G., Biris N., Bonvin A., Levandoski M.M., Guennuegues M., Boelens R., Kaptein R., Structure and flexibility adaptation in nonspecific and specific protein-DNA complexes, *Science*, 2004, 305, p. 386 ; Henzler-Wildman K.A., Lei M., Thai V., Kerns S.J., Karplus M., Kern D., A hierarchy of timescales in protein dynamics is linked to enzyme catalysis, *Nature*, 2007, 450, p. 913.
- [g] Farnan I., Grandinetti P.J., Baltisberger J.H., Stebbins J.F., Werner U., Eastman M.A., Pines A., Quantification of the disorder in network-modified silicate-glasses, *Nature*, 1992, 358, p. 31 ; Poe B.T., McMillan P.F., Coté B., Massiot D., Coutures J.P., Magnesium and calcium liquids: *In situ* high-temperature ^{27}Al NMR spectroscopy, *Science*, 1993, 259, p. 768 ; Stebbins J.F., Xu Z., NMR evidence for excess non-bridging oxygen in an aluminosilicate glass, *Nature*, 1997, 390, p. 60 ; Kang K.S., Meng Y.S., Breger J., Grey C.P., Ceder G., Electrodes with high power and high capacity for rechargeable lithium batteries, *Science*, 2006, 311, p. 977 ; Sideris P.J., Nielsen U.G., Gan Z.H., Grey C.P., Mg/Al ordering in layered double hydroxides revealed by multinuclear NMR spectroscopy, *Science*, 2008, 321, p. 113.
- [h] Blanc F., Copéret C., Thivolle-Cazat J., Basset J.M., Lesage A., Emsley L., Sinha A., Schrock R.R., Surface versus molecular siloxy ligands in well-defined olefin metathesis catalysts: $\{(\text{RO})_3\text{SiO}\}\text{Mo}(\text{=NAr})(\text{=CHtBu})(\text{CH}_2\text{tBu})$, *Angew. Chem.*, 2006, 45, p. 1216 ; Lesage A., Lelli M., Gajan D., Caporini M.A., Vitzthum V., Miéville P., Alauzun J., Roussey A., Thieuleux C., Medhi A., Bodenhausen G., Copéret C., Emsley L., Surface enhanced NMR spectroscopy by dynamic nuclear polarisation, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, p. 15459.
- [2] Felgines Avenir P., Taoufik M., Lesage A., Baudouin A., De Mallmann A., Veyre L., Basset J.-M., Emsley L., Quadrelli E.A., Dinitrogen dissociation on an isolated surface by a single tantalum atom, *Science*, 2007, 317, p. 1056.
- [3] Lesage A., Emsley L., Penin F., Böckmann A., Investigation of dipolar-mediated water-protein interactions in microcrystalline Crh by solid-state NMR spectroscopy, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, p. 8246.
- [4] Blaise B.J., Giacometto J., Elena B., Dumas M.-E., Toulhoat P., Ségalat L., Emsley L., Metabotyping of *Caenorhabditis elegans* reveals latent phenotypes, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2007, 104, p. 19808.
- [5] Bouvignies G., Bernado P., Meier S., Cho K., Grzesiek S., Bruschweiler R., Blackledge M., Identification of slow correlated motions in proteins using residual dipolar and hydrogen-bond scalar couplings, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2005, 102, p. 13885.
- [6] Arnero C., Schanda P., Dura M.A., Ayala I., Marion D., Franzetti B., Brutscher B., Boisbouvier J., Fast two-dimensional NMR spectroscopy of high molecular weight protein assemblies, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, p. 3448.
- [7] Hertzog M., Van-Heijenoort C., Didry D., Gaudier M., Coutant J., Giant B., Didelot G., Preat T., Knossow M., Guittet E., Carlier M.F., The b-thymosin/WH2 domain: structural basis for the switch from inhibition to promotion of actin assembly, *Cell*, 2004, 117, p. 611.
- [8] Garnier-Lhomme M., Byrne R.D., Hobday T.M.C., Gschmeissner S., Woscholski R., Pocia D.L., Dufourc E.J., Larjani B., Nuclear envelope remnants: fluid membranes enriched in sterols and polyphosphoinositides, *PLoS One*, 2009, 4, e4255.
- [9] Laurencin D., Gervais C., Wong A., Coelho C., Mauri F., Massiot D., Smith M.E., Bonhomme C., Implementation of high resolution ^{43}Ca solid state NMR spectroscopy: towards the elucidation of calcium sites in biological materials, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, p. 13430.
- [10] Tricot G., Delevoye L., Palavit G., Montagne L., Phase identification and quantification in a devitrified glass using homo- and heteronuclear solid state NMR, *Chem. Comm.*, 2005, p. 5289.
- [11] Landrieu I., Lacoste L., Leroy A., Wieruszewski J.M., Trivelli X., Sillen A., Sibille N., Schwalbe H., Saxena K., Langer T., Lippens G., NMR analysis of a Tau phosphorylation pattern, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, p. 3575.

Pour les travaux cités dans le texte

- [1] Blanc F., Berthoud R., Copéret C., Lesage A., Emsley L., Singh R., Kreickmann T., Schrock R.R., Direct observation of reaction intermediates for a well-defined heterogeneous alkene metathesis catalyst, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2008, 105, p. 12123.

Alexandre Zagdoun est doctorant et Lyndon Emsley, professeur, à l'Université de Lyon, Centre européen de RMN à Très Hauts Champs*.



A. Zagdoun



L. Emsley

- * CNRS/ENS Lyon/UCB-Lyon 1, Centre de RMN à très hauts champs, 5 rue de la Doua, F-69100 Villeurbanne.
Courriels : alexandre.zagdoun@ens-lyon.fr, lyndon.emsley@ens-lyon.fr

http://culturesciences.chimie.ens.fr

Le site CultureSciences-Chimie est conçu pour assurer une formation scientifique de haut niveau, accessible à tout utilisateur, en particulier aux enseignants.

Ce site constitue un centre de ressources pour enseigner la chimie, en lien direct avec l'avancement des connaissances au sein des laboratoires de recherche.

Alors vite à vos souris !

EduSCOL  