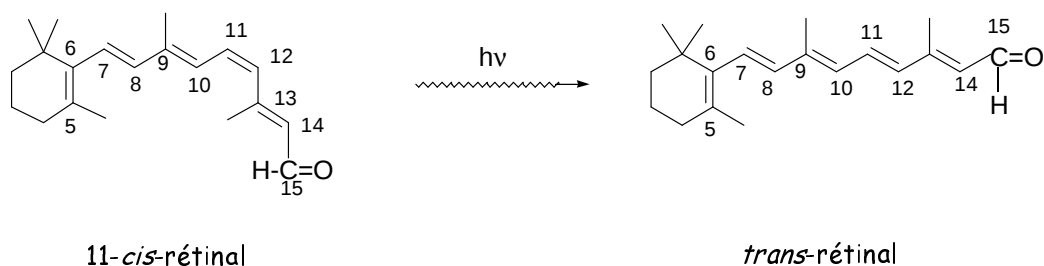


La photo isomérisation *cis-trans* du rétinol

Généralités sur la molécule du rétinol

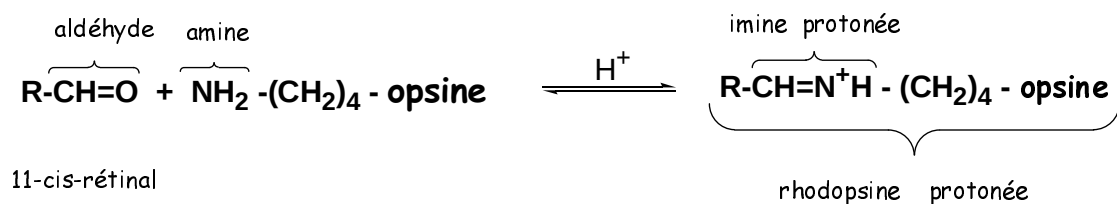
L'une des premières étapes du mécanisme de la vision implique l'isomérisation *cis-trans* du 11-*cis*-rétinal en tout-*trans*-rétinal :



A l'état cristallin le 11-*cis*-rétinal possède une structure proche à la structure montrée ci-dessus (structure déterminée par rayon X). La planéité n'est en réalité pas totale.

Généralités sur le mécanisme de la vision

L'absorption de la lumière par les cellules de la rétine est due à la présence du 11-*cis*-rétinal, qui agit comme **chromophore**. Cette molécule est liée à une fonction amine d'une protéine (l'opsine), formant ainsi une base de Schiff (liaison imine) protonée. Cette combinaison protéinique s'appelle **rhodopsine** (on l'appelait autrefois pourpre rétinien) :



Outre l'établissement d'une liaison imine, pour que la combinaison se réalise, il faut que la molécule de rétinol vienne s'inclure dans l'opsine, et se lier à elle en un **site récepteur spécifique**. Seul l'isomère 11-*cis*-rétinal le peut. La chaîne conjuguée du *trans*-rétinal n'a pas la conformation coudée qui le lui permettrait (voir schéma 1).

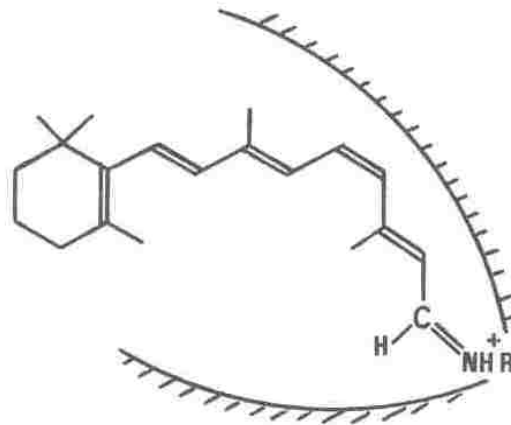


schéma 1 :

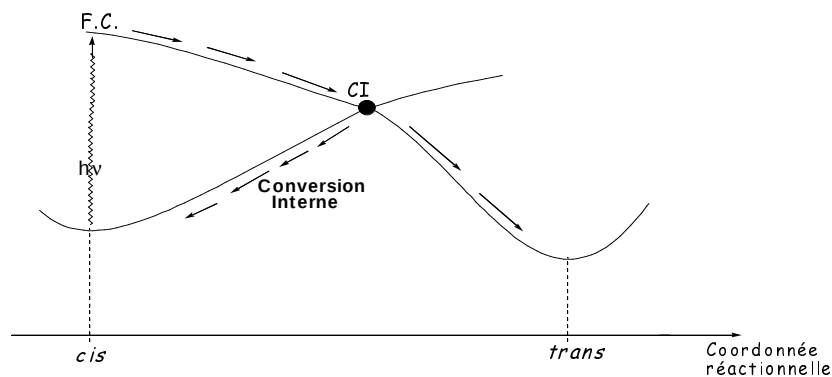
Chromophore de la rhodopsine. Les deux traits courbés symbolisent le site récepteur de la protéine, ainsi que les interactions qui s'exercent entre la partie chromophore et le reste de la combinaison protéinique.

L'absorption d'un photon provoque l'isomérisation du 11-*cis*-rétinal en *trans*-rétinal. Ce dernier n'a plus la conformation nécessaire pour rester lié à la protéine, il est repoussé, et le pigment visuel se décompose en opsine et *trans*-rétinal. Un influx nerveux se produit en réponse à cette dissociation, qui ensuite est transmis par le nerf optique jusqu'au cerveau.

3 Quelques remarques

R1 :

A partir de l'état excité du 11-*cis*-rétinal, où la liaison π entre les carbones **C11** et **C12** est rompue, et où les deux parties de la molécule ont tourné, l'isomère *cis* peut se reformer. Ce processus s'appelle une **conversion interne** (voir schéma ci-dessous) et se produit par le biais d'une **intersection conique** entre les états électroniques S_0 et S_1 (S_0 étant l'état fondamental et S_1 le premier état excité du rétinale). Cependant, le processus qui prend lieu préférentiellement est la formation de l'isomère *trans*, puisqu'il est plus stable que l'isomère *cis*.



Bien qu'étant moins stable que l'isomère *trans*, l'isomère *cis* ne peut, sans apport d'énergie, se transformer en isomère *trans* : il existe une barrière d'énergie à franchir (voir schéma 2), et

l'énergie d'activation pour que la réaction d'isomérisation du 11-cis-rétinal se produise est fournie par la lumière absorbée.

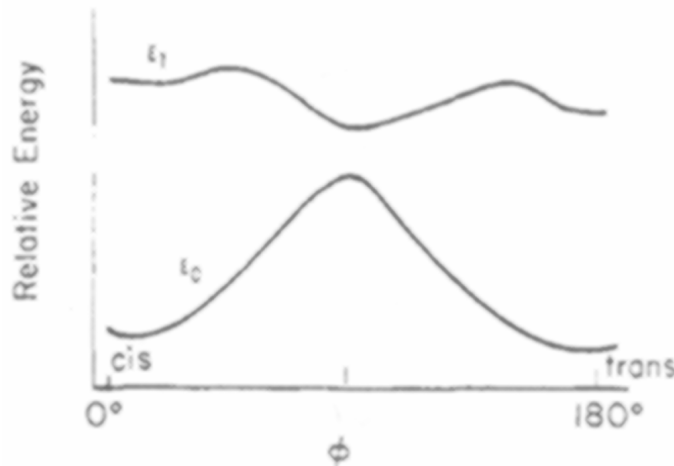


schéma 2 :

En abscisse est représenté l'angle (Φ) de torsion autour de la double liaison **C11-C12**, en ordonnée l'énergie relative du système. Pour un angle $\Phi=90^\circ$ les deux états vont se croiser. Pour un angle autour de $40-45^\circ$ l'état excité présente une barrière énergétique d'environ 2 kcal.mol^{-1} .

Cette barrière est probablement éliminée par l'effet électrostatique de la protéine entière lorsque le rétinale se loge dans son site actif. A l'état non lié du rétinale, cette barrière évite la perturbation que pourraient entraîner de faux signaux en l'absence d'excitation lumineuse, c'est-à-dire éviter l'isomérisation *cis-trans* du rétinale initiée par une activation thermique (sans capture de photon). Il existe cependant une certaine probabilité pour que cette activation thermique se produise, et l'on peut avoir de ce fait, dans le noir absolu, l'impression d'une luminosité très faible.

R2 :

L'efficacité du rétinale provient du fait que seule la combinaison protéinique absorbe dans le visible. La chaîne conjuguée est par elle-même trop courte, elle ne peut absorber que dans l'UV. Il y a donc une grande sélectivité dans le processus : le rétinale libre ne peut entrer en compétition avec la rhodopsine. La molécule du rétinale est si efficace dans son rôle qu'elle joue au sein du mécanisme de la vision, et si facile à former *in vivo* à partir de précurseurs comme les carotènes, que tous les vertébrés, les mollusques et les arthropodes qui ont des yeux adaptés à la perception des images (et pas seulement à la perception de la lumière), utilisent cette molécule comme chromophore dans une combinaison protéique.

R3 :

Il a été démontré que la **dynamique** de l'isomérisation du rétinale **dans la protéine** est différente de celle qui a lieu **en solution** : la réaction est complète à une échelle de temps de l'ordre de la **femtoseconde** (dans la protéine) ou de la **picoseconde** (en solution). La nature du mouvement lors de l'isomérisation femtoseconde dans la rhodopsine a été étudiée par dans la référence 3, et il a été démontré qu'il existe un mouvement **non adiabatique** le long d'une coordonnée qui mène de l'état excité du rétinale 11-cis jusqu'à l'état fondamental de son isomère tout-trans. Ce mouvement peut apparaître uniquement si la coordonnée d'isomérisation dans l'état excité mène vers la surface d'énergie potentielle de l'état fondamental, évitant ainsi de rester piégé dans la configuration d'énergie minimale de l'état excité. Dans la référence 4 une étude détaillée de la

dynamique dans l'état excité de la rhodopsine est présentée, en se basant sur son spectre d'absorption. Il est suggéré que pendant les premières 25 fs, le chromophore 11-cis-rétinal dans l'état excité sort de la zone de **Franck-Condon** le long du mode qui inclut principalement l'élongation de la chaîne conjuguée. Après ce mouvement initial, le 11-cis-rétinal relaxe le long d'une coordonnée différente et atteint une région plus basse en énergie de l'état excité S_1 , où le passage de S_1 à S_0 se fait en 60 fs (voir schéma 3).

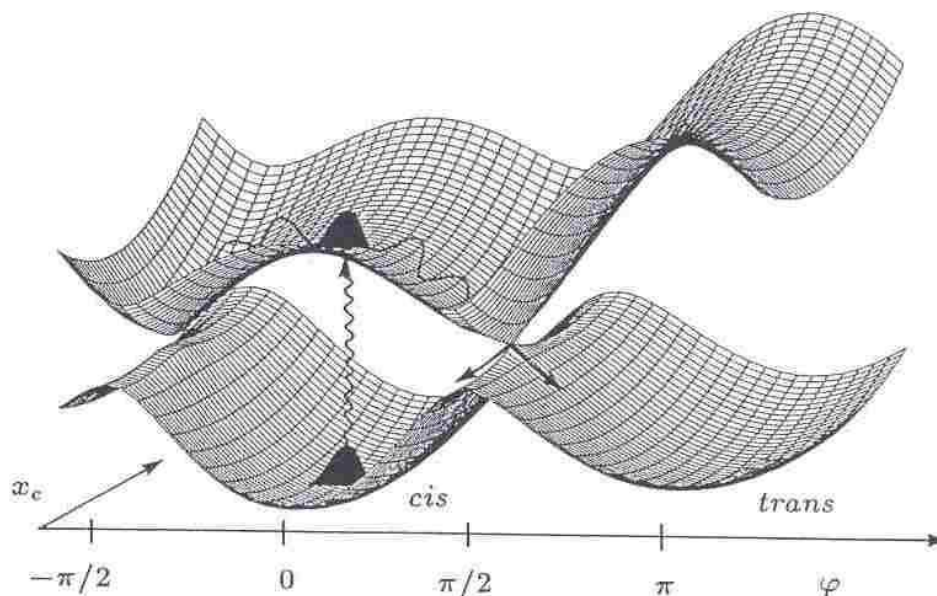


Fig. 5.2 A model of a conical intersection associated with a *cis-trans* isomerization process.

schéma 3 :

Le plan $[x_c, \varphi]$ tient compte de l'évolution selon les deux modes principaux, qui interviennent dans l'isomérisation. x_c inclut les modes d'élongation de la chaîne conjuguée, actifs pendant les 24 premières femtosecondes. φ est le mode qui inclut la torsion autour de la double liaison **C11-C12** et qui mène en 60 fs jusqu'à l'endroit où S_1 passe en S_0 .

Pour rendre compte de toutes ses observations expérimentales, il sera nécessaire de procéder à une étude détaillée du champ de forces, qui est en réalité la force motrice pour le processus d'isomérisation. En fait, ce champ de force représente simplement le potentiel électrostatique qui entre en jeu lors de la transformation. Autrement dit, pour décrire correctement tous les phénomènes qui ont lieu lors de l'isomérisation *cis-trans* du rétinol, il faut étudier en détails les surfaces d'énergie potentielle de l'état fondamental et de l'état excité du chromophore le long des coordonnées d'isomérisation. Des calculs *ab initio* (MC-SCF) ont été utilisés pour rechercher le chemin réactionnel d'énergie minimale et les changements dans la distribution de la charge dans l'état excité du chromophore de la rhodopsine, dans des conditions isolées et sur un système simple (les premiers calculs théoriques pour le chemin réactionnel d'énergie minimale, réalisés sur **un modèle du rétinol**). Cependant, ces calculs ne tiennent pas compte du solvant, de la cavité (le site récepteur) de la protéine, ou des contre-ions, qui jouent un rôle important pour l'**efficacité** et la **rapidité** de cette photo isomérisation du rétinol. Ainsi, des calculs supplémentaires sur des modèles plus réalistes du rétinol ont été menés [références 5,6].

R4 :

Au cours du processus de photo isomérisation trois **modes normaux de vibration** sont actifs : un mode d'élongation de la double liaison centrale, un mode d'élongation des deux doubles liaisons adjacentes et un mode de torsion autour de la double liaison centrale. Pendant la réaction d'isomérisation, le mode de torsion s'active uniquement après une élongation (relaxation) considérable de toutes les doubles liaisons du chromophore. **L'intersection conique** entre les états électroniques S_1 et S_0 fournit deux chemins réactionnels pour l'isomérisation : un chemin de formation du produit *trans* qui est **très efficace** (~70% de rendement), et un chemin de reformation de l'isomère *cis*.

BIBLIOGRAPHIE

- articles sur la photo isomérisation du Rétinal :

M. Garavelli, P. Celani, F. Bernardi, M.A. Robb, and M. Olivucci; *J.Am.Chem.Soc.*, n°119, 6891-6901 (1997)

T. Verven, F. Bernardi, M. Garavelli, M. Olivucci, M.A. Robb, and H.B. Schlegel; *J.Am.Chem.Soc.*, n°119, 12687-12688 (1997)

Q. Wang, R.W. Schoenlein, L.A. Peteanu, R.A. Mathies, C.V. Shank; *Science*, n°266, 422-424 (1994)

H. Kandori, H. Sasabe, K. Nakanishi, T. Yoshizawa, T. Mizukami, Y. Schichida; *J.Am.Chem.Soc.*, n°118, 1002-1005 (1996)

M. Garavelli, T. Verven, P. Celani, F. Bernardi, M.A. Robb, and M. Olivucci; *J.Am.Chem.Soc.*, n°120, 1285- 1288 (1998)

M. Garavelli, F. Negri, M. Olivucci ; *J.Am.Chem.Soc.*, n°121, 1023-1029 (1999)

- quelques articles sur la théorie des intersections coniques :

H. Köppel, W. Domcke, and L.S. Cederbaum ; *Adv.Chem.Phys.*, Vol. 57 (1984)

G.A. Worth, H.-D. Meyer, and L.S. Cederbaum; *J.Chem.Phys.*, n°109, 3518 (1998)

C. Cattarius, G.A. Worth, H.-D. Meyer, and L.S. Cederbaum; *J.Chem.Phys.*, Vol.115, n°5, 2088-2100(2001)