



**HAL**  
open science

# Modélisation de la dynamique fonctionnelle de l'Acétylcholinestérase humaine vue par diffusion quasi-élastique de neutrons

Melek Saouessi

► **To cite this version:**

Melek Saouessi. Modélisation de la dynamique fonctionnelle de l'Acétylcholinestérase humaine vue par diffusion quasi-élastique de neutrons. Sciences agricoles. Université d'Orléans, 2020. Français. NNT : 2020ORLE3065 . tel-03211801

**HAL Id: tel-03211801**

**<https://theses.hal.science/tel-03211801v1>**

Submitted on 29 Apr 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# UNIVERSITÉ D'ORLÉANS

ÉCOLE DOCTORALE : SANTÉ, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE  
DU VIVANT

Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS Orléans  
Rue Charles Sadron, 45071 Orléans

Thèse présentée par :  
**Melek Saouessi**

Soutenue le 21 Décembre 2020

Pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université d'Orléans**  
Spécialité/Discipline : **Biophysique**

**Modélisation de la dynamique fonctionnelle de l'Acétylcholinestérase humaine vue par diffusion quasi-élastique de neutrons**

THÈSE dirigée par :

**M. Gerald Kneller** Professeur à l'Université d'Orléans

Rapporteurs :

**M. Andreas Stadler** Chercheur au Forschungszentrum Jülich, Allemagne

**M. Ralf Metzler** Professeur à l'Université de Potsdam, Allemagne

---

Jury :

**M. Yann Vaills** Professeur à l'Université d'Orléans, Président du jury

**M. Gerald Kneller** Professeur à l'Université d'Orléans

**M. Andreas Stadler** Chercheur au Forschungszentrum Jülich, Allemagne

**M. Ralf Metzler** Professeur à l'Université de Potsdam, Allemagne

**M. Daniel Abergel** Directeur de recherche CNRS, ENS Paris

**Mme. Judith Peters** Professeure à l'Université Grenoble Alpes, Invitée



## Remerciements

*J'adresse avant tout mes plus chaleureux remerciements à mon directeur de thèse, Gerald KNELLER pour m'avoir accueillie dans son équipe au Centre de biophysique moléculaire, pour ses disponibilités, ses qualités scientifiques et humaines et pour son aide. Je lui serai pour toujours reconnaissante de m'avoir fait découvrir la recherche à toutes ses échelles et de m'avoir donné la possibilité de donner un séminaire au laboratoire national de Los Alamos aux USA en 2019 et de rencontrer en personne un pionnier de la dynamique des protéines qui est Hans Frauenfelder. Ce voyage sera à jamais gravé dans ma mémoire.*

*J'adresse ensuite ma vive gratitude aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail. Mes remerciements s'adressent à Ralf METZLER et Andreas STADLER d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ce travail et à Yann VAILLS et Daniel ABERGEL d'avoir accepté de faire partie du jury.*

*Je tiens à remercier Judith PETERS. Sans sa collaboration, cet excellent projet n'aurait pas pu avoir lieu. Je la remercie énormément de m'avoir invitée à visiter l'ILL en 2018, pour son aide, nos échanges scientifiques et toutes les informations et les détails expérimentaux qu'elle nous a fournis durant la thèse. Je remercie également Patrick MASSON, Florian NACHON et Marie TROVASLET-LEROY de l'ILL pour la permission de re-analyser des données d'expériences de diffusion quasi-élastique de neutrons effectuées sur l'Acétylcholinestérase humaine.*

*Enfin, et ce n'est pas le moins important, un très grand merci à ma famille à laquelle je dédie tout ce travail, à mon père Taher, ma mère Monia, mes deux soeurs Khaoula et ma chère Sirine et à mon petit frère Yassine. J'espère que vous serez toujours fiers de moi.*

## Table des matières

Remerciements	2
Chapitre 1. Introduction	7
Chapitre 2. Diffusion quasi-élastique de neutrons	13
1. Principe d'une mesure spectroscopique	13
2. La théorie de la diffusion de neutrons	17
2.1. Propriétés du neutron	17
2.2. Sections efficaces de diffusion	19
2.3. Pseudo-potentiel de Fermi	21
2.4. Fonctions de diffusion cohérente et incohérente	25
2.5. Diffusion incohérente élastique et quasi-élastique	28
2.6. Symétries et condition du bilan détaillé	29
2.7. Interprétation de Van Hove des fonctions de diffusion	32
2.8. Modèles classiques de diffusion	35
2.9. Interprétation spectroscopique des fonctions de diffusion	37
3. Spectromètre IN6	42
Chapitre 3. Modélisation des spectres QENS de la hAChE libre et inhibée	45
1. Présentation brève du système biologique étudié	46
2. Analyse dans le domaine du temps	48
2.1. Forme générique pour la fonction intermédiaire de diffusion	48
2.2. Symétrisation des spectres	50
2.3. Méthode de déconvolution des spectres de la résolution instrumentale	52

2.4. Modèle pour $F(\mathbf{q}, t)$	55
2.5. Résultats dans le domaine du temps	56
3. Analyse directe dans le domaine des fréquences	58
3.1. Modèle dans le domaine des fréquences	59
3.2. Méthode de convolution semi-analytique	62
3.3. Modèle pour la résolution instrumentale	65
3.4. Résultats dans le domaine des fréquences	67
3.5. Interprétation des résultats	71
Chapitre 4. Contexte physique et mathématique du modèle QENS	79
1. Description <i>ab initio</i> des phénomènes de relaxation	79
1.1. Équation de Langevin	79
1.2. Équation de Langevin généralisée	81
1.3. Modélisation de la fonction de relaxation	85
2. Autosimilarité "faible" de la fonction de relaxation Mittag-Leffler "étirée"	91
2.1. Étude du comportement asymptotique de la fonction (ML) 'étirée' aux temps longs	92
2.2. Étude du comportement asymptotique des dérivées de la fonction (ML) "étirée" aux temps courts	94
Chapitre 5. Conclusion	101
Chapitre 6. Annexes	107
1. Publications	107
1.1. "Asymptotic analysis of quasielastic neutron scattering data from human acetylcholinesterase reveals subtle dynamical changes upon ligand binding"	107

1.2. "Frequency domain modeling of quasielastic neutron scattering from hydrated protein powders : Application to free and inhibited human acetylcholinesterase"	114
1.3. "Weak self-similarity of the Mittag-Leffler relaxation function"	124
Bibliographie	135





## Chapitre 1

### **Introduction**

Bien que la fonction d'un grand nombre de protéines et leur importance pour l'organisme vivant en général soit connue, la compréhension du fonctionnement de ces nano-machines et constituants fondamentaux de la vie à l'échelle moléculaire reste souvent un défi. Le grand nombre et la diversité des fonctions des protéines au sein de l'organisme vivant témoignent de leur importance : elles interviennent dans la construction du cytosquelette de la cellule aussi bien qu'au stockage, dans la transformation et dans le transport d'énergie et/ou de molécules, ou elles catalysent encore des réactions biochimiques dans le cas des enzymes [1, 2].

Du point de vue chimique, les protéines sont des "biopolymères" naturels dont les monomères sont parmi 20 acides aminés différents. Elles constituent l'une des quatre grandes familles de macromolécules biologiques qui se sont développées au cours de l'évolution, à côté des acides nucléiques (ADN/ARN), des polysaccharides et des lipides. D'après le postulat d'Anfinsen [3], la séquence d'acides aminés d'une protéine se traduit en un repliement unique - sa structure native - et une autre idée clé dans ce contexte était longtemps que cette structure native détermine, de son tour, sa fonction. Cette dernière hypothèse d'une "relation structure-fonction" a en particulier stimulé l'étude de la structure des protéines par diffraction de rayons X et par

résonance magnétique nucléaire. La fameuse Protein Data Bank de Brookhaven [4] contient aujourd'hui plus de 150 000 structures de protéines et de complexes de protéines avec d'autres molécules.

Il est aujourd'hui bien accepté que la structure dite native d'une protéine est plutôt une structure moyenne et que sa dynamique interne joue un rôle aussi important pour sa fonction que sa structure. Depuis les années 1970, Hans Frauenfelder et ses collaborateurs ont mené des études pionnières sur la myoglobine, transporteur d'oxygène dans les muscles, qui ont montré que la fixation de l'oxygène et de son compétiteur, le monoxyde de carbone (CO), se fait sur une vaste gamme d'échelles de temps allant de la microseconde à l'heure [5]. Il s'agissait d'études cinétiques dans lesquelles on suit par spectroscopie d'absorption la population de molécules qui ont refixé l'oxygène/CO après dissociation par une impulsion LASER. Ces expériences reflétaient la dynamique interne de la myoglobine, indispensable pour l'accès des molécules fixées au site de fixation dans le groupe hème. Pour l'interprétation de ces expériences, Hans Frauenfelder a proposé un modèle pour la dynamique des protéines où ces molécules complexes effectuent des "sauts configurationnels" entre les multiples minima de leur d'énergie libre et où à chacun de ces minima est associé un "sous-état conformationnel". La myoglobine était la première protéine dont la structure a été résolue par diffraction de rayons X [6, 7] et Frauenfelder et al ont utilisé cette technique afin de quantifier les amplitudes de mouvement atomiques qui résultent des fluctuations conformationnelles de cette protéine [8]. Le concept du "paysage d'énergie libre" dans lequel une protéine effectue des sauts entre des différents minima est à priori un modèle qualitatif qui ajoute à la relation structure-fonction d'une protéine une composante dynamique. Un travail de Leeson et al. qui a été publié il y a une vingtaine d'années a permis de lui donner une dimension plus quantitative en quantifiant les hauteurs de barrières d'énergie séparant les sous-états

conformationnels de la myoglobine par la technique de "spectral hole burning". Appliquant cette technique au groupe hème de la myoglobine, ils ont trouvé des niveaux de barrières entre 2 et 100 meV [9]. Encore très récemment le concept de paysages d'énergie libre et de sous-états conformationnels a regagné d'actualité pour interpréter des nouveaux types d'expériences sur molécule unique, comme la cryo-microscopie électronique et les expériences de diffraction de rayons X par LASER à électron libre (free electron LASER), qui "figent" les sous-états conformationnels d'une protéine [10].

L'étude de la dynamique interne des protéines, qui est caractérisée par une vaste gamme d'échelles de temps, nécessite l'utilisation de différentes techniques spectroscopiques. Les expériences de Frauenfelder et al. mentionnées ci-dessus couvrent les échelles de temps longues et on cite encore (en ordre décroissant des échelles de temps accessibles) les spectroscopies par relaxation diélectrique [11], corrélation de fluorescence [12, 13], résonance magnétique nucléaire (RMN) [14, 15] et par diffusion de neutrons [16]. La dernière technique couvre des échelles de temps entre la picoseconde et la nanoseconde donc relativement courtes et elle a l'avantage de fournir une information directe sur la dynamique atomique dans le temps et dans l'espace. Les neutrons thermiques qui sont utilisés pour la spectroscopie par diffusion de neutrons sont des particules qui ont une énergie comparable à celle des atomes dans les échantillons utilisés et ils ont en même temps une longueur d'onde comparable à des distances interatomiques et à des mouvements atomiques. Pour cette raison la spectroscopie neutronique est un outil puissant pour l'étude de la dynamique et de la structure de la matière condensée à l'échelle atomique en général. Si les spins électroniques des atomes dans l'échantillon ne sont pas polarisés, l'interaction neutron-échantillon se fait par une interaction avec les noyaux atomiques qui est de très courte portée (de l'ordre du femtomètre). Avec la diffusion de neutrons on suit donc directement les mouvements des

centres atomiques [17, 18] et cette dernière propriété a permis d'utiliser la simulation de dynamique moléculaire comme outil complémentaire pour l'analyse des spectres de diffusion de neutrons [19]. L'approche est pourtant limitée aux systèmes de taille modérée qui peuvent être simulés d'une manière contrôlée et réaliste. Concernant l'étude de la dynamique des protéines par diffusion de neutrons, il convient de souligner que l'interaction neutron-échantillon est dominée par la diffusion incohérente des atomes d'hydrogène qui constituent environ 50% du nombre total des atomes d'une protéine [18]. Ceci a pour conséquence qu'on observe essentiellement la dynamique individuelle des atomes d'hydrogène, moyennée sur la protéine. Comme la masse effective des atomes d'hydrogène peut être petite, les effets quantiques ne peuvent a priori pas être négligés.

Déjà les premières expériences de Frauenfelder et al sur la cinétique de fixation d'oxygène et de monoxyde de carbone par la myoglobine ont révélé le caractère multi-échelle de la dynamique interne de cette molécule et un modèle non-exponentiel correspondant a été proposé par Glöckle et Nonnenmacher [20]. D'une manière générale, les processus de relaxation dans des systèmes complexes sont souvent caractérisés par des fonctions de corrélation à décroissance fortement non-exponentielle et un mot clé dans ce contexte est l'auto-similarité asymptotique qui désigne l'invariance de la forme des fonctions de relaxation aux temps longs par rapport à un changement de l'échelle de temps. Ceci est une propriété universelle des systèmes complexes et une décroissance fortement non-exponentielle a été également observée par les expériences de Xie et al qui utilisaient la technique de la spectroscopie à corrélation de fluorescence afin de suivre la dynamique de relaxation d'une distance intramoléculaire dans la flavin reductase [12, 13]. Concernant les échelles de temps encore plus courtes sondées par diffusion de neutrons, Kneller a proposé un modèle de diffusion pour un atome dans une protéine

qui décrit la diffusion d'une particule dans un potentiel rugueux de forme globalement harmonique et qui mène à une fonction d'autocorrélation des déplacements de la particule [21]. Le modèle peut être justifié par simulation de dynamique moléculaire et il ajoute la composante dynamique au modèle harmonique simple de Zaccai pour les fluctuations atomiques statiques dans une protéine [22]. Du point de vue de la physique statistique tous les modèles cités ci-dessus introduisent d'une manière explicite ou implicite des effets mémoire dans les processus de relaxation [23] et bien qu'ils décrivent des systèmes très complexes, ils gardent une forme simple. Comme la simulation de systèmes complexes est limitée par les contraintes déjà mentionnés, la seule route pour l'analyse d'expériences spectroscopiques sur des systèmes complexes comme des protéines est l'utilisation de ce type de "modèles minimalistes" dont les paramètres ont une interprétation physique. Pour la spectroscopie par diffusion de neutrons cette approche a été déjà utilisée, encore en combinaison avec des simulations de dynamique moléculaire, afin de caractériser l'impact d'une pression non-dénaturante sur la dynamique interne du lysozyme [24, 25].

Ce travail de cette thèse est dédié à l'utilisation de "modèles physiques minimalistes" pour l'analyse de spectres quasiélastiques provenant d'une enzyme, l'Acétylcholinestérase humaine (hAChE). Le but est en particulier de voir si ces modèles détectent un changement de la dynamique interne de cette enzyme en présence d'un inhibiteur réversible, l'huperzine A (HupA). Il s'agit d'une re-analyse de données pour lesquelles un tel changement n'a pas été observée avec des analyses antérieures [26].



## Chapitre 2

# Diffusion quasi-élastique de neutrons

### 1. Principe d'une mesure spectroscopique

Depuis les développements de l'analyse spectrale par Bunsen et Kirchhoff [27], la spectroscopie a connu un grand progrès. Elle se présente aujourd'hui comme l'une des techniques les plus utilisées en chimie, physique et biologie pour enquêter le monde atomique et moléculaire. Les techniques spectroscopiques sondent la matière au moyen des photons, des ondes électromagnétiques, de neutrons..etc préparés à des états connus en interagissant avec les degrés de liberté du système cible en changeant d'états. On étudie les propriétés structurales et dynamiques des systèmes à travers le changement de ses états dû à l'interaction avec la cible. Les résultats des expériences spectroscopiques et comme on va le détailler dans la suite sont des spectres d'énergie associés à des fonctions de corrélation par des transformations de Fourier appliquées en temps.

On développe dans cette section une description théorique générale d'une expérience spectroscopique, en la présentant en termes de couplage entre une cible (le système moléculaire à étudier) et une sonde (dont la nature dépend de l'échantillon et les échelles de longueurs et de temps à étudier) et en considérant que la mesure spectroscopique revient à mesurer la réponse de la cible à la perturbation provoquée par la sonde en analysant son changement d'état dans le temps [18]. Dans la suite, on considère en particulier la

spectroscopie de diffusion d'une particule initialement libre par un système moléculaire quelconque.

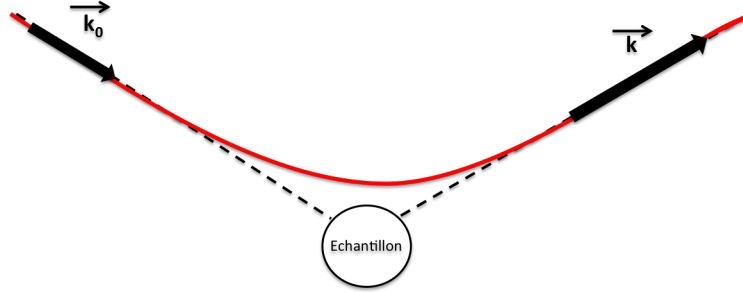


FIGURE II.1. Sketch d'une expérience de diffusion

L'échantillon est considéré à l'équilibre thermique et caractérisé par un Hamiltonien noté  $\hat{H}_E$  dont les valeurs et états propres sont respectivement  $E_m$  et  $|m\rangle$ . La probabilité de trouver l'échantillon à l'état  $|m\rangle$  est de la forme

$$p_m = \frac{1}{Z_E} \exp(-\beta E_m), \quad (\text{II.1})$$

où

$$Z_E = \sum_m \exp(-\beta E_m) \quad (\text{II.2})$$

est la fonction de partition de l'échantillon et  $\beta = (k_B T)^{-1}$  où  $k_B$  est la constante de Boltzmann.

L'échantillon est mis en interaction avec un deuxième système désigné par la 'sonde' qui peut être un photon, un neutron...etc et qui est caractérisé par l'Hamiltonien  $\hat{H}_S$  dont les valeurs et les états propres correspondants sont respectivement  $E_0$  et  $|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle$ . La sonde est capable d'interagir avec l'échantillon par l'intermédiaire d'un opérateur de potentiel d'interaction noté  $\hat{V}$  tel que l'Hamiltonien du système total est de la forme,

$$\hat{H} = \hat{H}_E + \hat{H}_S + \hat{V}. \quad (\text{II.3})$$



Le principe d'une expérience spectroscopique est le suivant : Au départ, la sonde est préparée à un état connu  $|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle$  et à partir du moment où elle se met en interaction avec l'échantillon, son état varie dans le temps pour atteindre un état final  $|\varphi(\mathbf{k})\rangle$ . Si  $\hat{V}$  est petit par rapport à  $\hat{H}_E$  et  $\hat{H}_S$ , alors la probabilité de transition par unité de temps de l'état initial  $|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \otimes |m\rangle$  à l'état final  $|\varphi(\mathbf{k})\rangle \otimes |n\rangle$  subie par le système total "Echantillon+Sonde" est donnée par la règle d'Or de Fermi [17] :

$$W_{|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \otimes |m\rangle \rightarrow |\varphi(\mathbf{k})\rangle \otimes |n\rangle} = \frac{2\pi}{\hbar} |\langle n | \hat{V} | m \rangle|^2 \delta(E_0 + E_m - E - E_n) \quad (\text{II.4})$$

où

$$\hat{V} = \langle \varphi(\mathbf{k}) | \hat{V} | \varphi(\mathbf{k}_0) \rangle \quad (\text{II.5})$$

est la moyenne de  $\hat{V}$  entre les états initial  $|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle$  et final  $|\varphi(\mathbf{k})\rangle$  de la sonde, n'agissant par conséquence que sur les états de l'échantillon. La fonction delta dans l'équation (II.4) exprime le principe de conservation de l'énergie du système total.

La probabilité par unité du temps que la sonde passe de l'état initial  $|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle$  à l'état final  $|\varphi(\mathbf{k})\rangle$  est donnée par :

$$W_{|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \rightarrow |\varphi(\mathbf{k})\rangle} = \sum_{nm} W_{|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \otimes |m\rangle \rightarrow |\varphi(\mathbf{k})\rangle \otimes |n\rangle} p_m. \quad (\text{II.6})$$

En utilisant les expressions (II.1) et (II.4) correspondantes respectivement à la probabilité de trouver l'échantillon à l'état  $|m\rangle$ ,  $p_m$ , et la probabilité de transition par unité entre les états  $|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \otimes |m\rangle$  et  $|\varphi(\mathbf{k})\rangle \otimes |n\rangle$ ,  $W_{\mathbf{k}_0 m \rightarrow \mathbf{k} n}$ , on peut alors écrire

$$W_{|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \rightarrow |\varphi(\mathbf{k})\rangle} = \frac{2\pi}{\hbar^2} \sum_{nm} \frac{1}{Z_E} \exp(-\beta E_m) |\langle n | \hat{V} | m \rangle|^2 \delta(\omega - \omega_{nm}) \quad (\text{II.7})$$

avec

$$\hbar\omega = E_0 - E \quad (\text{II.8})$$

et

$$\hbar\omega_{nm} = E_n - E_m \quad (\text{II.9})$$

sont respectivement les énergies transférées par la sonde et l'échantillon où  $\hbar\omega$  positif correspond à un transfert d'énergie de la sonde vers l'échantillon. L'expression (II.7) décrit des transitions (discrètes) entre les niveaux d'énergie de l'échantillon.

En utilisant le fait que  $\delta(\omega - \omega_{nm})$  est la transformée de Fourier de la fonction  $\exp(i\omega_{nm}t)$ ,

$$\delta(\omega - \omega_{nm}) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \exp[i(\omega_{nm} - \omega)t] dt, \quad (\text{II.10})$$

et l'expression

$$|\langle n | \hat{V} | m \rangle|^2 = \langle n | \hat{V} | m \rangle \langle m | \hat{V}^+ | n \rangle \quad (\text{II.11})$$

(où  $\hat{V}^+$  est l'opérateur adjoint de  $\hat{V}$ ), l'équation (II.7) peut s'écrire encore sous la forme

$$W_{|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \rightarrow |\varphi(\mathbf{k})\rangle} = \frac{1}{\hbar^2} \int_{-\infty}^{+\infty} \sum_{nm} \frac{\exp(-\beta E_m)}{Z_E} \langle m | \hat{V}^+ | n \rangle \langle n | \exp\left(i\frac{E_n t}{\hbar}\right) \hat{V} \exp\left(-i\frac{E_m t}{\hbar}\right) | m \rangle \exp(-i\omega t) dt. \quad (\text{II.12})$$

En utilisant  $\sum_n |n\rangle \langle n| = \hat{1}$  et la définition de l'opérateur densité

$$\hat{\rho}_E = \sum_j \frac{e^{-\frac{E_j}{kT}}}{Z_E} |j\rangle \langle j|, \quad (\text{II.13})$$

(où  $Z_E$  est la fonction de partition définie dans l'équation (II.2)), on obtient

$$W_{|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \rightarrow |\varphi(\mathbf{k})\rangle} = \frac{1}{\hbar^2} \int_{-\infty}^{+\infty} Tr\{\hat{\rho}_E \hat{V}^+ (0) \hat{V}(t)\} \exp(-i\omega t) dt, \quad (\text{II.14})$$

où "Tr" indique la trace et

$$\hat{V}(t) = \exp\left(i\frac{E_n t}{\hbar}\right) \hat{V} \exp\left(-i\frac{E_m t}{\hbar}\right) \quad (\text{II.15})$$

est la représentation de Heisenberg de l'opérateur  $\hat{V}$ .

La quantité

$$C_{\hat{V}\hat{V}}(t) = \left\langle \hat{V}^+(0)\hat{V}(t) \right\rangle = Tr \left\{ \hat{\rho}_E \hat{V}^+(0)\hat{V}(t) \right\} \quad (\text{II.16})$$

est une fonction d'auto-corrélation quantique de l'opérateur  $\hat{V}(t)$ . La transformée de Fourier correspondante représente la densité spectrale

$$\tilde{C}_{\hat{V}\hat{V}}(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} C_{\hat{V}\hat{V}}(t) \exp(-i\omega t) dt. \quad (\text{II.17})$$

Cette dernière est reliée à la probabilité de transition de la sonde par unité de temps et entre les états  $|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle$  et  $|\varphi(\mathbf{k})\rangle$  par l'équation suivante,

$$W_{|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \rightarrow |\varphi(\mathbf{k})\rangle} = \frac{2\pi}{\hbar^2} C_{\hat{V}\hat{V}}(\omega). \quad (\text{II.18})$$

En résumé, une mesure spectroscopique consiste à mettre en interaction un système moléculaire avec une sonde choisie selon la nature de l'échantillon à étudier et le type d'interaction à sonder. La détermination des propriétés moléculaires de l'échantillon réside dans l'étude du couplage 'Echantillon-Sonde'. La quantité mesurée dans une expérience spectroscopique représente la transformée de Fourier d'une fonction d'auto-corrélation temporelle quantique formée à partir du potentiel d'interaction et qui est en relation directe avec les changements d'états subis par la sonde mise en jeu.

## 2. La théorie de la diffusion de neutrons

**2.1. Propriétés du neutron.** La découverte du neutron a eu lieu grâce à la succession de trois expériences historiques. La première a été faite en 1930 par Walther Bothe et Herbert Becker qui ont observé que le bombardement

des éléments légers de béryllium et de lithium par des particules alpha engendre l'émission d'un rayonnement neutre et très pénétrant, qu'ils ont interprété comme un rayonnement Gamma très puissant [28]. Une année plus tard, Irène et Frédéric Joliot-Curie ont repris cette étude en observant que le rayonnement émis est capable d'interagir avec des noyaux atomiques, mais toujours en gardant la même interprétation [29]. En 1932, James Chadwick a pu mesurer avec précision l'énergie de recul des noyaux bombardés par ce rayonnement, en affirmant que ce dernier ne peut pas être un rayonnement Gamma mais plutôt des particules de charge nulle et de masse très proche de celle du proton [30].

Le neutron est une particule ayant les propriétés suivantes; une charge électrique nulle qui lui assure une pénétration profonde dans la matière, une masse  $m = 1,66 \times 10^{-24}$  g, un spin de  $\frac{1}{2}\hbar$  et un moment magnétique égal à  $-1,913 \mu_N$  (en unité du magnéton nucléaire). Les neutrons sont produits par des réacteurs nucléaires ou des sources de spallation et ils sont ensuite thermalisés sous l'effet des chocs successifs avec les atomes du modérateur. L'énergie d'un neutron libéré (non relativiste) après modération est égale à son énergie cinétique

$$E = \frac{1}{2}mv^2. \quad (\text{II.19})$$

Le neutron possède également des propriétés d'onde. Le neutron libre est décrit par une onde plane de longueur d'onde  $\lambda$  reliée à sa vitesse par la formule de De Broglie

$$\lambda = \frac{h}{mv} \quad (\text{II.20})$$

et de vecteur d'onde

$$\mathbf{k} = \frac{m}{\hbar}\mathbf{v}, \quad (\text{II.21})$$

où  $\hbar$  est la constante de Planck,  $\hbar = \frac{h}{2\pi}$  est la constante de Planck réduite et  $v$  est le module du vecteur vitesse du neutron  $\mathbf{v}$ . En utilisant les relations (II.19)

et (II.20), l'énergie du neutron peut être exprimée en fonction de sa longueur d'onde  $\lambda$  tel que,

$$E = \frac{h^2}{2m\lambda^2}. \quad (\text{II.22})$$

La distribution des vitesses des neutrons libérés après modération suit la loi de Maxwell dont la moyenne des carrés est

$$\overline{v^2} = \frac{3k_B T}{m}. \quad (\text{II.23})$$

L'énergie moyenne des neutrons thermalisés est alors écrite sous la forme

$$\overline{E} = \frac{1}{2}m\overline{v^2} = \frac{3}{2}k_B T \quad (\text{II.24})$$

où  $k_B$  est la constante de Boltzmann. Dans le cas des neutrons thermiques correspondant à une température de 300 K,  $\overline{E} \simeq 25\text{meV}$  et  $\overline{\lambda} \simeq 1,8\text{\AA}$ . Ces deux valeurs sont respectivement comparables aux énergies intermoléculaires et les distances inter-atomiques dans la matière condensée. Grâce à ces propriétés, le neutron thermique est une particule très adaptée pour étudier les propriétés dynamiques et structurales de la matière condensée à l'échelle nanométrique.

**2.2. Sections efficaces de diffusion.** On considère un faisceau neutronique monochromatique comme étant la sonde dans une mesure spectroscopique, il est préparé à l'état initial  $|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle$  et une énergie initiale  $E_0$ . Mis en interaction avec l'échantillon via le potentiel  $\hat{V}$ , le neutron est diffusé dans l'angle solide  $\Omega$  vers un état final  $|\varphi(\mathbf{k})\rangle$  et une énergie finale  $E = E_0 - \hbar\omega$ . Dans l'espace position, les états initial et final du neutron sont des ondes planes normalisées au volume  $V_0$  du système diffuseur [31] tels que

$$\varphi_{\mathbf{k}_0}(\mathbf{r}) = \langle \mathbf{r} | \varphi(\mathbf{k}_0) \rangle = \frac{1}{\sqrt{V_0}} \exp(i\mathbf{k}_0 \cdot \mathbf{r}) \quad (\text{II.25})$$

et

$$\varphi_{\mathbf{k}}(\mathbf{r}) = \langle \mathbf{r} | \varphi(\mathbf{k}) \rangle = \frac{1}{\sqrt{V_0}} \exp(i\mathbf{k} \cdot \mathbf{r}). \quad (\text{II.26})$$

En assumant que le volume a une forme cubique tel que  $V_0 = L^3$ , le vecteur d'onde s'écrit sous la forme  $\mathbf{k} = \frac{2\pi}{L}\{l, m, n\}$  avec  $(l, m, n) \in \mathbb{Z}^3$ . Le volume dans l'espace réciproque est alors  $V_k = \frac{(2\pi)^3}{V}$  et la densité d'états du vecteur d'onde  $\mathbf{k}$  est  $\rho_{\mathbf{k}} = \frac{V_0}{(2\pi)^3}$ . En utilisant l'expression en coordonnées sphériques de l'élément de volume  $d\mathbf{k}$ , correspondant à l'élément d'angle solide  $d\Omega$ ,  $d\mathbf{k} = k^2 d\Omega dk$ , on obtient [31]

$$\rho_{\mathbf{k}} d^3\mathbf{k} = \frac{V_0}{(2\pi)^3} k^2 d\Omega dk. \quad (\text{II.27})$$

La quantité mesurée dans une expérience de diffusion de neutrons est la section efficace double-différentielle de diffusion. Cette quantité multipliée par le flux de neutrons incidents,  $j_0$ , définit le nombre de neutrons diffusés par unité de temps dans l'élément d'angle solide  $d\Omega$  et avec un transfert d'énergie élémentaire égal à  $dE$ . Pour une transition de l'état  $|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \otimes |m\rangle$  vers l'état  $|\varphi(\mathbf{k})\rangle \otimes |n\rangle$  où l'énergie finale du neutron diffusé est dans l'intervalle infinitésimal  $[E_0, E = E_0 + dE]$  et la direction du vecteur d'onde est dans l'intervalle  $[\Omega, \Omega + d\Omega]$ , la section efficace double-différentielle de diffusion s'écrit en fonction de  $W_{|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \rightarrow |\varphi(\mathbf{k})\rangle}$  sous la forme

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega dE} = \frac{W_{|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \rightarrow |\varphi(\mathbf{k})\rangle} \rho_E}{j_0} \quad (\text{II.28})$$

avec  $j_0$  est le flux de neutrons incidents à l'échantillon par unité de temps et de surface. Il représente le produit de la densité et la vitesse des neutrons incidents,

$$j_0 = \frac{1}{V_0} \frac{\hbar k_0}{m} \quad (\text{II.29})$$

où  $m$  est la masse du neutron.

$\rho_E$  dans l'équation (II.28) représente la densité des énergies finales  $E$  du neutron tel que [31],

$$d^3k \rho_{\mathbf{k}} = d\Omega dE \rho_E. \quad (\text{II.30})$$

Étant donnée l'expression de l'énergie finale du neutron  $E = \frac{\hbar^2 k^2}{2m}$ , on a alors

$$dk = \frac{m}{\hbar^2 k} dE \quad (\text{II.31})$$

où  $k = |\mathbf{k}|$ . En insérant cette expression pour  $dk$  dans (II.27) et utilisant la relation (II.30), on obtient la forme suivante pour la densité d'énergies finales

$$\rho_E = \frac{V}{2\pi^2} \frac{km}{\hbar^2}. \quad (\text{II.32})$$

L'expression de la section efficace double-différentielle de diffusion (II.28) devient alors

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega dE} = \frac{(V_0 m)^2}{(2\hbar\pi)^3} \frac{k}{k_0} W_{|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \rightarrow |\varphi(\mathbf{k})\rangle}. \quad (\text{II.33})$$

En remplaçant  $W_{|\varphi(\mathbf{k}_0)\rangle \rightarrow |\varphi(\mathbf{k})\rangle}$  par son expression générale décrite dans l'équation (II.7) et  $dE$  par  $\hbar d\omega$ , on obtient la forme suivante pour la section double-différentielle de diffusion,

$$\boxed{\frac{d^2\sigma}{d\Omega d\omega} = \frac{m^2}{(2\pi\hbar^2)^2} V_0^2 \frac{k}{k_0} \sum_{nm} p_m |\langle n | \otimes \langle \varphi(\mathbf{k}) | \hat{V} | \varphi(\mathbf{k}_0) \rangle \otimes | m \rangle|^2 \delta(\omega - \omega_{nm})}. \quad (\text{II.34})$$

**2.3. Pseudo-potentiel de Fermi.** Les neutrons sont capables d'interagir avec les noyaux à travers les forces nucléaires mais aussi avec les moments magnétiques des électrons à travers les couplages dipolaires. Dans le cas des systèmes à faible polarisation magnétique, l'interaction magnétique est très négligeable par rapport à l'interaction nucléaire. Ainsi l'interaction magnétique ne sera pas considérée dans toute la suite.

Les interactions entre un neutron et un noyau atomique sont de courte portée, de l'ordre du femtomètre, ce qui est beaucoup plus petit que la longueur d'onde des neutrons, qui est de l'ordre de l'Angström. Pour cette raison Fermi a proposé de décrire l'interaction du neutron avec le noyau par une fonction de Dirac [17],

$$\hat{V}_\alpha = \frac{2\pi\hbar^2}{m} b_\alpha \delta(\hat{\mathbf{r}} - \hat{\mathbf{R}}_\alpha) \quad (\text{II.35})$$

où

$\hat{\mathbf{r}}$  l'opérateur position du neutron

$\hat{\mathbf{R}}_\alpha$  l'opérateur position du noyau  $\alpha$

$b_\alpha$  est la longueur de diffusion du noyau  $\alpha$

Le potentiel  $\hat{V}$  correspond en réalité à l'opérateur de transition  $\hat{T}$ , qui apparaît dans la solution de l'équation de Lippmann-Schwinger [32], défini par Fermi en utilisant l'approximation de Born. Tous les calculs correspondants à la détermination de la forme ci-dessus du potentiel  $\hat{V}$  ont été dérivés dans les références suivantes [17, 33].

La longueur de diffusion  $b$  est *a priori* un nombre complexe. Cette grandeur ne dépend pas uniquement du type du noyau diffuseur mais elle change même d'un isotope à un autre au sein de la même espèce chimique atomique. Sa partie imaginaire décrit l'absorption qu'on néglige le plus souvent. On suppose alors que  $b$  est égale à sa partie réelle qui, quant à elle, caractérise la diffusion du neutron par la surface d'une sphère de rayon  $b$ . Pour un atome donné  $\alpha$  au repos, la section efficace de diffusion totale est donc  $\sigma_\alpha = 4\pi b_\alpha^2$ .

Un échantillon composé de différents types d'éléments chimiques présente deux types d'hétérogénéité de longueurs de diffusion; la première hétérogénéité est une hétérogénéité isotopique qui provient de la présence de différents types d'isotopes dans l'échantillon et la deuxième provient du fait que même dans le cas d'un seul isotope le système total neutron-noyau existe sous différents états de spin possibles (deux états de spin du neutron par rapport à l'orientation du spin nucléaire qui sont de valeurs  $\pm\frac{1}{2}\hbar$ ).



Considérons le cas de deux atomes  $\alpha$  et  $\beta$  situés aux positions respectives  $\mathbf{R}_\alpha$  et  $\mathbf{R}_\beta$  et de longueurs de diffusion caractéristiques  $b_\alpha$  et  $b_\beta$  respectivement. Chacune des longueurs de diffusion dépend de la nature de l'isotope de l'atome et du spin nucléaire associé à l'atome [17]. Dans le cas où  $\alpha$  et  $\beta$  font référence à deux atomes différents, la moyenne du produit des deux longueurs de diffusion  $b_\alpha$  et  $b_\beta$  est tel que

$$\overline{b_\alpha b_\beta} = \overline{b_\alpha} \overline{b_\beta} \quad (\text{II.36})$$

car il n'y pas de corrélation entre les valeurs de  $b_\alpha$  et  $b_\beta$ . Dans le cas contraire c'est à dire  $\alpha = \beta$ , on a

$$\overline{b_\alpha b_\beta} = \overline{b_\alpha^2}. \quad (\text{II.37})$$

On peut écrire une expression plus générale de  $\overline{b_\alpha b_\beta}$  de la forme,

$$\overline{b_\alpha b_\beta} = \underbrace{\overline{b_\alpha}}_{b_{\alpha,\text{coh}}} \underbrace{\overline{b_\beta}}_{b_{\beta,\text{coh}}} + \delta_{\alpha\beta} \underbrace{(\overline{b_\alpha^2} - \overline{b_\alpha}^2)}_{b_{\alpha,\text{inc}}^2} \quad (\text{II.38})$$

Soient

$$b_{\alpha,\text{coh}} = \overline{b_\alpha} \quad (\text{II.39})$$

est la longueur de diffusion cohérente et

$$b_{\alpha,\text{inc}} = \sqrt{(\overline{b_\alpha^2} - \overline{b_\alpha}^2)} \quad (\text{II.40})$$

est la longueur de diffusion incohérente de l'atome  $\alpha$ .

$b_{\alpha,\text{coh}}$  et  $b_{\alpha,\text{inc}}$  sont respectivement associées aux sections efficaces de diffusions cohérente et incohérente,

$$\sigma_{\alpha,\text{coh}} = 4\pi b_{\alpha,\text{coh}}^2 \quad (\text{II.41})$$

$$\sigma_{\alpha,\text{inc}} = 4\pi b_{\alpha,\text{inc}}^2. \quad (\text{II.42})$$

Le tableau (1) regroupe les valeurs des sections efficaces cohérentes et incohérentes de quelques éléments chimiques et leurs isotopes [17] (la section

efficace de diffusion est le plus souvent exprimé en barn tel que, 1 barn= $10^{-24} \text{ cm}^2$ ).

Élément	A	Spin	Abondance relative	Section efficace (barn)		
				cohérente de diffusion	incohérente de diffusion	d'absorption
H	1	$\frac{1}{2}$	99,985	1,759	79,91	0,332
	2	1	0,015	5,597	2,04	0,0005
V	51	$\frac{7}{2}$	99,750	0,0203	5,178	4,9
O	16	0	99,762	4,235	0	0,0001
C	12	0	98,9	5,563	0	0,0035
Al	27	$\frac{5}{2}$	100	1,495	0,008	0,231
Gd	155	$\frac{3}{2}$	14,8	60	24	60 900
Cd	122	0	24,13	6,9	0	2,2

TABLE 1. Sections efficaces cohérentes, incohérentes et d'absorption de quelques éléments chimiques [18].

En comparant les valeurs des différents types de sections efficaces relatives aux différents éléments chimiques indiqués dans le tableau (1), on remarque que l'hydrogène  $^1H$  est de loin l'élément chimique ayant la section efficace incohérente la plus importante (40 fois plus importante que celle de son isotope, le deutérium  $^2H$ ). C'est pour cette raison que la technique de la diffusion de neutrons appliquée aux systèmes biologiques sonde essentiellement la dynamique individuelle des atomes d'hydrogène qui sont abondamment et uniformément répartis dans des tels systèmes. Contrairement à son isotope,  $^1H$ , le deutérium,  $^2H$ , représente un diffuseur incohérent beaucoup plus faible. Cette particularité permet une augmentation de contraste par deutération sélective. En fait et afin de minimaliser les contributions incohérentes de l'eau, il faut

travailler avec un solvant deutéré ( $D_2O$ ) et à l'opposé si on cherche à étudier le comportement de l'eau à la surface de la protéine, c'est celle-ci qui est deutérée [34, 35].

Certains de ces éléments chimiques disposent d'autres utilisations expérimentales qui sont également très importantes comme l'Aluminium qui est un absorbant faible de neutrons ce qui en fait un matériau très utilisé pour la construction de certaines parties des grands instruments neutroniques et notamment les conteneurs et les supports des échantillons. Le Cadmium est au contraire un absorbant très fort de neutrons ce qui le rend très utile dans la délimitation des formes et des dimensions des faisceaux de neutrons dans les guides neutroniques. Le Vanadium qui est un diffuseur de neutrons purement élastique et incohérent est utilisé dans l'étalonnage des instruments et pour représenter la résolution instrumentale.

**2.4. Fonctions de diffusion cohérente et incohérente.** Étant données l'expression (II.35) du potentiel décrivant l'interaction entre le neutron et un noyau défini par son opérateur de position  $\hat{\mathbf{R}}_\alpha$  et sa longueur de diffusion  $b_\alpha$  ainsi que les expressions (II.25) et (II.26), le potentiel  $\hat{V}_\alpha$  moyenné entre les états initial et final du neutron prend la forme suivante [31],

$$\begin{aligned} \langle \varphi(\mathbf{k}) | \hat{V}_\alpha | \varphi(\mathbf{k}_0) \rangle &= \frac{2\pi\hbar^2}{m} \frac{1}{V_0} b_\alpha \int d^3\mathbf{r} \exp(-i\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}) \delta(\mathbf{r} - \hat{\mathbf{R}}_\alpha) \exp(i\mathbf{k}_0\cdot\mathbf{r}) \\ &= \frac{2\pi\hbar^2}{m} \frac{1}{V_0} b_\alpha \exp(i\mathbf{q}\cdot\hat{\mathbf{R}}_\alpha), \end{aligned} \quad (\text{II.43})$$

avec,  $\mathbf{q} = \mathbf{k}_0 - \mathbf{k}$  est le transfert du vecteur d'onde.

Revenons à l'équation (II.34), ce qu'on observe n'est pas une transition particulière  $|m\rangle \rightarrow |n\rangle$  de l'échantillon diffuseur mais plutôt, en considérant dans la suite le cas d'un système formé de  $N$  atomes, une moyenne thermique sur les états initiaux et sur tous les états finaux non pondérés ainsi qu'une moyenne

sur les longueurs de diffusion dépendantes des isotopes et des états de spin total neutron-atome. En supposant que la dépendance isotopique du spin atomique et la projection du spin du neutron sur l'orientation du spin atomique ne sont pas corrélés, on peut écrire

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega d\omega} = \frac{k}{k_0} \frac{1}{N} \sum_{\alpha,\beta} \overline{b_\alpha b_\beta} \sum_{m,n} p_m \langle m | \exp(-i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\alpha) | n \rangle \langle n | \exp(i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\beta) | m \rangle \delta(\omega - \omega_{nm}). \quad (\text{II.44})$$

En suivant le même calcul fait dans la section (1) et notamment en utilisant les expressions (II.10) (la transformée de Fourier de la fonction delta) et (II.11) pour aboutir à (II.14) ainsi que l'expression de la trace dans l'espace de Hilbert, on obtient la forme suivante pour la section efficace double-différentielle de diffusion,

$$\boxed{\frac{d^2\sigma}{d\Omega d\omega} = \frac{k}{k_0} \frac{1}{N} \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-i\omega t} \frac{1}{N} \sum_{\alpha,\beta} \overline{b_\alpha b_\beta} \left\langle \exp(-i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\alpha(0)) \exp(i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\beta(t)) \right\rangle}. \quad (\text{II.45})}$$

On définit à partir de l'équation (II.45) un terme très important qui dépend uniquement des propriétés internes des atomes diffuseurs et qui a une dimension équivalente à une unité de surface multipliée par une unité temps, ce terme est connu sous le nom du facteur de structure dynamique et noté  $S(\mathbf{q}, \omega)$ , tel que

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega d\omega} = \frac{k}{k_0} S(\mathbf{q}, \omega) \quad (\text{II.46})$$

avec

$$\boxed{S(\mathbf{q}, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-i\omega t} \frac{1}{N} \sum_{\alpha,\beta} \overline{b_\alpha b_\beta} \left\langle \exp(-i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\alpha(0)) \exp(i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\beta(t)) \right\rangle}. \quad (\text{II.47})}$$

Comme on peut le voir dans l'équation (II.47),  $S(\mathbf{q}, \omega)$  représente la transformée de Fourier d'une fonction de corrélation quantique  $F(\mathbf{q}, t)$  connue sous

le nom de la fonction intermédiaire de diffusion

$$S(\mathbf{q}, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-i\omega t} F(\mathbf{q}, t), \quad (\text{II.48})$$

où

$$F(\mathbf{q}, t) = \frac{1}{N} \sum_{\alpha, \beta} \overline{b_\alpha b_\beta} \left\langle \exp\left(-i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\alpha(0)\right) \exp\left(i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\beta(t)\right) \right\rangle. \quad (\text{II.49})$$

En utilisant l'expression (II.38), la fonction de la fonction intermédiaire de diffusion peut être décomposée en deux parties cohérente et incohérente

$$F(\mathbf{q}, t) = F_{\text{coh}}(\mathbf{q}, t) + F_{\text{inc}}(\mathbf{q}, t) \quad (\text{II.50})$$

avec

$$F_{\text{inc}}(\mathbf{q}, t) = \frac{1}{N} \sum_{\alpha} b_{\alpha, \text{inc}}^2 \left\langle \exp\left(-i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\alpha(0)\right) \exp\left(i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\alpha(t)\right) \right\rangle \quad (\text{II.51})$$

et

$$F_{\text{coh}}(\mathbf{q}, t) = \frac{1}{N} \sum_{\alpha, \beta} b_{\alpha, \text{coh}} b_{\beta, \text{coh}} \left\langle \exp\left(-i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\alpha(0)\right) \exp\left(i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\beta(t)\right) \right\rangle. \quad (\text{II.52})$$

Le facteur de structure dynamique peut être divisé également en une partie cohérente et une partie incohérente,

$$S(\mathbf{q}, \omega) = S_{\text{coh}}(\mathbf{q}, \omega) + S_{\text{inc}}(\mathbf{q}, \omega) \quad (\text{II.53})$$

tel que

$$S_{\text{coh}}(\mathbf{q}, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-i\omega t} F_{\text{coh}}(\mathbf{q}, t), \quad (\text{II.54})$$

et

$$S_{\text{inc}}(\mathbf{q}, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-i\omega t} F_{\text{inc}}(\mathbf{q}, t). \quad (\text{II.55})$$

En fait, ces notions de cohérence et d'incohérence permettent de faire la distinction entre les mouvements moléculaires collectifs et individuels. Tandis que la diffusion cohérente résulte des effets d'interférence des ondes diffusés par différents noyaux appartenant à différents isotopes, ce qui donne des informations sur les comportements collectifs ou des informations structurales,

la diffusion incohérente renseigne sur les mouvements moléculaires individuels. On constate dans le tableau (1) que l'hydrogène a une section efficace de diffusion incohérente beaucoup plus importante par rapport à tous les autres éléments présentés. Dans le cas des systèmes fortement hydrogénés comme les protéines, la diffusion est essentiellement incohérente et sonde principalement les mouvements individuels moyennés des atomes d'hydrogène. Ces derniers sont uniformément répartis sur l'ensemble de la structure de la protéine et par la suite les mouvements individuels des atomes d'hydrogène peuvent bien refléter les mouvements des chaînes latérales auxquelles ils sont attachés [36].

**2.5. Diffusion incohérente élastique et quasi-élastique.** Prenons l'équation (II.51) et considérons la limite  $t \rightarrow \infty$ . Il n'existe aucune corrélation entre les opérateurs de position aux temps  $t = 0$  et  $t \rightarrow \infty$  et par la suite la limite de  $F(\mathbf{q}, t)$  à l'infini prend la forme suivante

$$F_{\text{inc}}(\mathbf{q}, \infty) = \frac{1}{N} \sum_{\alpha} b_{\alpha, \text{inc}}^2 \left| \left\langle \exp(i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_{\alpha}) \right\rangle \right|^2. \quad (\text{II.56})$$

Ainsi, la fonction intermédiaire de diffusion incohérente peut s'écrire sous la forme

$$F_{\text{inc}}(\mathbf{q}, t) = EISF(\mathbf{q}) + F'_{\text{inc}}(\mathbf{q}, t) \quad (\text{II.57})$$

avec  $\lim_{t \rightarrow \infty} F_{\text{inc}}(\mathbf{q}, t) = EISF(\mathbf{q})$  et  $\lim_{t \rightarrow \infty} F'_{\text{inc}}(\mathbf{q}, t) = 0$ .

La transformée de Fourier correspondante donne

$$S_{\text{inc}}(\mathbf{q}, \omega) = EISF(\mathbf{q})\delta(\omega) + S'_{\text{inc}}(\mathbf{q}, \omega) \quad (\text{II.58})$$

avec

$$S'_{\text{inc}}(\mathbf{q}, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} dt e^{-i\omega t} (F_{\text{inc}}(\mathbf{q}, t) - EISF(\mathbf{q})). \quad (\text{II.59})$$

$EISF(\mathbf{q})\delta(\omega)$  dans l'expression (II.58) représente la ligne élastique du spectre de diffusion correspondant à la diffusion de neutrons sans transfert d'énergie avec l'échantillon,  $\hbar\omega = 0$ , dont l'amplitude est la quantité,  $EISF(\mathbf{q})$ , qui est

l'abréviation de l'expression "Elastic Incoherent Structure Factor". Le reste du spectre représente la partie inélastique avec transfert d'énergie,  $\hbar\omega \neq 0$ . Des petits transferts d'énergie entre le neutron et l'échantillon (de l'ordre de quelques  $meV$ ) forment un cas limite de la diffusion inélastique et correspondent aux contributions quasi-élastiques qui reflètent les mouvements diffusifs dans le système [17]. La figure (II.2) illustre schématiquement un spectre de diffusion de neutrons avec une séparation entre la ligne élastique, les contributions quasi-élastiques et les parties inélastiques,

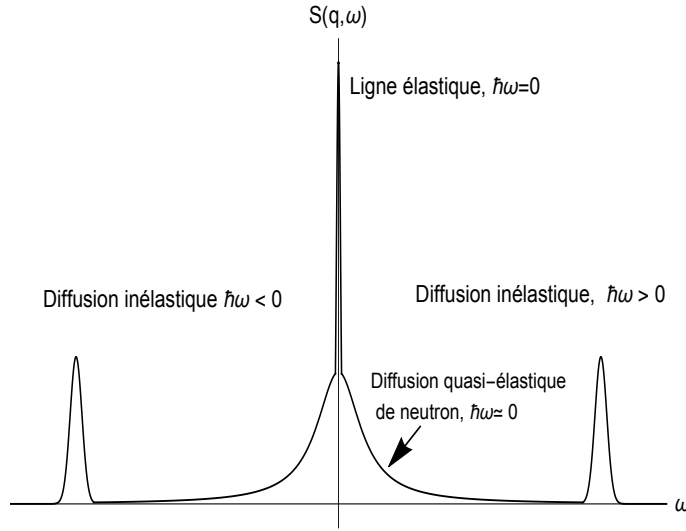


FIGURE II.2. Figure illustrative d'un spectre de diffusion de neutrons représentant les parties élastique, quasi-élastique et inélastique.

**2.6. Symétries et condition du bilan détaillé.** Dans la section présente, on discute la symétrie des fonctions de diffusion  $F(\mathbf{q}, t)$  et  $S(\mathbf{q}, \omega)$ . Pour y arriver, on considère d'abord le cas général d'une fonction de corrélation temporelle  $C_{AB}(t)$  de deux observables  $A$  et  $B$  associés aux opérateurs  $\hat{A}$  et  $\hat{B}$  tel que

$$C_{AB}(t) = \langle \hat{A}(0)\hat{B}(t) \rangle = \frac{1}{Z} \left\{ e^{-\beta\hat{H}} \hat{A} e^{i\hat{H}t/\hbar} \hat{B} e^{-i\hat{H}t/\hbar} \right\} \quad (\text{II.60})$$

avec  $\hat{H}$  est l'hamiltonien du système considéré et  $Z = Tr \left\{ e^{-\beta\hat{H}} \right\}$ .

Toute fonction de corrélation de la forme décrite ci-dessus vérifie la relation de réflexion de l'axe du temps ( $t \rightarrow -t$ ),

$$C_{AB}(-t) = C_{BA}(t + i\beta\hbar). \quad (\text{II.61})$$

La preuve de cette propriété des fonctions de corrélation provient des faits que la trace est invariante par une permutation cyclique et que  $e^{\pm\beta\hat{H}}$  et  $e^{\pm i\hat{H}t/\hbar}$  commutent,

$$\begin{aligned} C_{AB}(-t) &= \frac{1}{Z} Tr \left\{ e^{-\beta\hat{H}} \hat{A} e^{-i\hat{H}t/\hbar} \hat{B} e^{i\hat{H}t/\hbar} \right\} \\ &= \frac{1}{Z} Tr \left\{ e^{-\beta\hat{H}} e^{i\hat{H}t/\hbar} \hat{A} e^{-i\hat{H}t/\hbar} \hat{B} \right\} \\ &= \frac{1}{Z} Tr \left\{ e^{-\beta\hat{H}} e^{i\hat{H}t/\hbar} \hat{A} e^{-i\hat{H}t/\hbar} e^{\beta\hat{H}} e^{-\beta\hat{H}} \hat{B} \right\} \\ &= \frac{1}{Z} Tr \left\{ e^{-\beta\hat{H}} \hat{B} e^{i\hat{H}(t+i\beta\hbar)/\hbar} \hat{A} e^{-i\hat{H}(t+i\beta\hbar)/\hbar} \right\} \\ &= C_{BA}(t + i\beta\hbar). \end{aligned}$$

Ainsi que le conjugué complexe de  $C_{AB}(t)$  vérifie

$$C_{AB}^*(t) = C_{BA}(-t), \quad (\text{II.62})$$

en supposant que les opérateurs  $\hat{A}$  et  $\hat{B}$  sont hermitiens et dont la démonstration est présentée ci-dessous,

$$\begin{aligned} C_{AB}^*(t) &= \frac{1}{Z} Tr \left\{ e^{i\hat{H}^\dagger t/\hbar} \hat{B}^\dagger e^{-i\hat{H}^\dagger t/\hbar} \hat{A}^\dagger e^{-\beta\hat{H}^\dagger} \right\} \\ &= \frac{1}{Z} Tr \left\{ e^{i\hat{H}t/\hbar} \hat{B}^\dagger e^{-i\hat{H}t/\hbar} \hat{A}^\dagger e^{-\beta\hat{H}} \right\} \\ &= \frac{1}{Z} Tr \left\{ e^{-\beta\hat{H}} e^{i\hat{H}t/\hbar} \hat{B}^\dagger e^{-i\hat{H}t/\hbar} \hat{A}^\dagger \right\} \\ &= \frac{1}{Z} Tr \left\{ e^{-\beta\hat{H}} \hat{B} e^{-i\hat{H}t/\hbar} \hat{A} e^{i\hat{H}t/\hbar} \right\} \\ &= C_{BA}(-t), \end{aligned}$$



$\hat{A}^\dagger$  et  $\hat{B}^\dagger$  dénotent respectivement les adjoints des opérateurs  $\hat{A}$  et  $\hat{B}$  tel que  $\hat{A}^\dagger = \hat{A}$  et  $\hat{B}^\dagger = \hat{B}$ .

Pour des raisons de simplification des calculs, on définit les fonctions intermédiaires de diffusion partielles ci-dessous

$$F_{\alpha\beta}(\mathbf{q}, t) = \left\langle \exp\left(-i\mathbf{q}\cdot\hat{\mathbf{R}}_\alpha(0)\right) \exp\left(i\mathbf{q}\cdot\hat{\mathbf{R}}_\beta(t)\right) \right\rangle \quad (\text{II.63})$$

et

$$F_{\alpha\alpha}(\mathbf{q}, t) = \left\langle \exp\left(-i\mathbf{q}\cdot\hat{\mathbf{R}}_\alpha(0)\right) \exp\left(i\mathbf{q}\cdot\hat{\mathbf{R}}_\alpha(t)\right) \right\rangle, \quad (\text{II.64})$$

et on considère le cas particulier où  $\hat{A} = \exp\left(-i\mathbf{q}\cdot\hat{\mathbf{R}}_\alpha(0)\right)$  et  $\hat{B} = \exp\left(i\mathbf{q}\cdot\hat{\mathbf{R}}_\beta(t)\right)$ .

La fonction  $F_{\alpha\beta}(\mathbf{q}, t)$  définie dans l'équation (II.63) vérifie les deux propriétés générales des fonctions de corrélation (II.61) et (II.62) tel que

$$\boxed{F_{\alpha\beta}(\mathbf{q}, -t) = F_{\beta\alpha}(-\mathbf{q}, t + i\beta\hbar)} \quad (\text{II.65})$$

et

$$F_{\alpha\beta}^*(\mathbf{q}, t) = F_{\beta\alpha}(\mathbf{q}, -t). \quad (\text{II.66})$$

En définissant le facteur de structure dynamique partiel  $S_{\alpha\beta}(\mathbf{q}, \omega)$  comme étant la transformée de Fourier de  $F_{\alpha\beta}(\mathbf{q}, t)$  ainsi la propriété de cette dernière exprimée dans l'équation (II.65), on extrait la relation dite du bilan détaillé pour le facteur de structure dynamique,

$$\boxed{\begin{aligned} S_{\alpha\beta}(\mathbf{q}, \omega) &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-i\omega t} F_{\alpha\beta}(\mathbf{q}, -t + i\beta\hbar) \\ &= e^{\beta\hbar\omega} S_{\beta\alpha}(-\mathbf{q}, -\omega). \end{aligned}} \quad (\text{II.67})$$

Ce résultat est obtenu grâce à un simple changement de variable, de  $t$  vers  $t' = -t + i\beta\hbar$ .

La relation du bilan détaillé exprimée dans l'équation (II.67) souligne la non-symétrie du facteur de structure dynamique en  $\omega$ . Sachant qu'un transfert d'énergie de signe positif  $\hbar\omega > 0$  correspond à une perte d'énergie par le neutron et que inversement un transfert d'énergie  $\hbar\omega < 0$  correspond à un gain d'énergie par le neutron, la relation de bilan détaillé exprime alors que la probabilité de perte d'énergie par le neutron vers le système est plus importante d'un facteur de  $e^{\beta\hbar\omega}$  que le processus de gain d'énergie.

La propriété (II.66) implique une fonction de corrélation  $F_{\alpha\alpha}(\mathbf{q}, t)$  dont la partie réelle et imaginaire sont respectivement paire et impaire [17]. La transformée de Fourier correspondante  $S_{\alpha\alpha}(\mathbf{q}, \omega)$  est par conséquent une quantité réelle.

**2.7. Interprétation de Van Hove des fonctions de diffusion.** Inspiré des fonctions de corrélation de paires connues en diffraction de la lumière et des rayons X et qui sont exprimés dans l'espace  $(\mathbf{r})$ , Van Hove a eu l'idée de faire une généralisation de ces fonctions en passant de l'espace  $(\mathbf{q}, \omega)$  à l'espace  $(\mathbf{r}, t)$ . Il a proposé une interprétation physique des fonctions de diffusion définies avant en introduisant la fonction de corrélation  $G(\mathbf{r}, t)$  comme étant la transformée de Fourier en espace de la fonction intermédiaire de diffusion  $F(\mathbf{q}, t)$  [37]. En appelant l'expression de la fonction intermédiaire de diffusion partielle (II.63), la fonction de Van Hove prend la forme suivante,

$$G_{\alpha\beta}(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{(2\pi)^3} \int d^3\mathbf{q} e^{-i\mathbf{q}\cdot\mathbf{r}} \left\langle \exp\left(-i\mathbf{q}\cdot\hat{\mathbf{R}}_{\alpha}(0)\right) \exp\left(i\mathbf{q}\cdot\hat{\mathbf{R}}_{\beta}(t)\right) \right\rangle. \quad (\text{II.68})$$

La fonction de corrélation de Van Hove  $G(\mathbf{r}, t)$  est alors reliée au facteur de structure dynamique  $S(\mathbf{q}, \omega)$  par l'équation suivante,

$$S_{\alpha\beta}(\mathbf{q}, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} dt \int d\mathbf{r} e^{i(\mathbf{q}\cdot\mathbf{r} - \omega t)} G_{\alpha\beta}(\mathbf{r}, t). \quad (\text{II.69})$$

Il est important de noter que les opérateurs  $\hat{\mathbf{R}}_\alpha(0)$  et  $\hat{\mathbf{R}}_\beta(t)$  dans l'équation (II.68) ne commutent pas. Sachant que,

$$\exp(i\mathbf{q}\cdot\hat{\mathbf{R}}_\beta(t)) = \int d\mathbf{r}' \exp(i\mathbf{q}\mathbf{r}')\delta(\mathbf{r}' - \hat{\mathbf{R}}_\beta(t)), \quad (\text{II.70})$$

on obtient,

$$G_{\alpha\beta}(\mathbf{r}, t) = \int d\mathbf{r}' \left\langle \left\{ \frac{1}{(2\pi)^3} \int_{-\infty}^{+\infty} d^3\mathbf{q} \exp(-i\mathbf{q}\cdot(\mathbf{r} + \hat{\mathbf{R}}_\alpha(0) - \mathbf{r}')) \right\} \delta(\mathbf{r}' - \hat{\mathbf{R}}_\beta(t)) \right\rangle \quad (\text{II.71})$$

En utilisant  $\delta(\mathbf{r}) = \frac{1}{(2\pi)^3} \int d^3\mathbf{q} e^{i\mathbf{q}\mathbf{r}}$ , on arrive finalement à la forme ci-dessous de la fonction de Van Hove,

$$\boxed{G_{\alpha\beta}(\mathbf{r}, t) = \int d\mathbf{r}' \left\langle \delta(\mathbf{r}' - \mathbf{r} - \hat{\mathbf{R}}_\alpha(0))\delta(\mathbf{r}' - \hat{\mathbf{R}}_\beta(t)) \right\rangle}. \quad (\text{II.72})$$

Les opérateurs  $\hat{\mathbf{R}}_\alpha(0)$  et  $\hat{\mathbf{R}}_\beta(t)$  commutent uniquement dans les deux cas suivants [17] :

(i) À  $t=0$ . Dans ce cas on écrit

$$G_{\alpha\beta}(\mathbf{r}, 0) = \left\langle \delta(\mathbf{r} - \hat{\mathbf{R}}_\beta(0) + \hat{\mathbf{R}}_\alpha(0)) \right\rangle. \quad (\text{II.73})$$

Pour  $\alpha = \beta$ ,

$$G_{\alpha\beta}(\mathbf{r}, 0) = \delta(\mathbf{r}) \quad (\text{II.74})$$

Il est important de noter que, la fonction

$$g(\mathbf{r}) = \frac{1}{N} \sum_{\alpha \neq \beta} G_{\alpha\beta}(\mathbf{r}, 0) \quad (\text{II.75})$$

correspond à la fonction de corrélation de paires bien connue dans la technique de diffraction par les rayons X et qui décrit la variation de la densité des particules en fonction de la distance qui les sépare  $\mathbf{r}$ .

(ii) En supposant que le système étudié est classique, soit pour des transferts d'énergie  $\hbar\omega$  supposés très petits par rapport à  $\frac{1}{2}k_B T$ . Dans ce cas,  $\hat{\mathbf{R}}_\alpha$  et  $\hat{\mathbf{R}}_\beta$  deviennent des vecteurs de positions et la moyenne

$\langle \dots \rangle$  devient une moyenne classique  $\langle \dots \rangle_{cl}$ . La fonction intermédiaire de diffusion partielle (II.63) devient alors une fonction de corrélation classique. La moyenne sur les fonctions partielles de Van Hove dont la forme est exprimée dans l'équation (II.72) peut s'écrire sous la forme de la somme de deux fonctions classiques et dépendantes du temps,

$$G^{cl}(\mathbf{r}, t) = G_s^{cl}(\mathbf{r}, t) + G_d^{cl}(\mathbf{r}, t), \quad (\text{II.76})$$

tel que,

$$G_s^{cl}(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{N} \sum_{\alpha} \langle \delta(\mathbf{r} - \mathbf{R}_{\alpha}(t) + \mathbf{R}_{\alpha}(0)) \rangle_{cl} \quad (\text{II.77})$$

est la fonction d'auto-corrélation de Van Hove qui exprime la probabilité de trouver une particule à  $\mathbf{r}$  à l'instant  $t$  sachant que cette même particule était à l'origine du repère  $O$  à l'origine du temps.

$$G_d^{cl}(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{N} \sum_{\alpha \neq \beta} \langle \delta(\mathbf{r} - \mathbf{R}_{\beta}(t) + \mathbf{R}_{\alpha}(0)) \rangle_{cl} \quad (\text{II.78})$$

est la fonction de corrélation distincte de Van Hove qui traduit la probabilité de trouver une particule à  $\mathbf{r}$  à l'instant  $t$  sachant qu'une particule différente était à l'origine à  $t=0$ .

La version classique des fonctions de Van Hove relie la fonction de diffusion mesurée dans l'espace- $(\mathbf{q}, \omega)$  à une interprétation en terme de probabilité de déplacement dans l'espace- $(\mathbf{r}, t)$ . Étant donnée l'expression suivante du moment de recul [38],

$$\int_{-\infty}^{\infty} d\omega \omega S(\mathbf{q}, \omega) = \frac{\hbar q^2}{2M}, \quad (\text{II.79})$$

(où  $M$  est la masse effective des atomes d'hydrogène,  $\hbar$  est la constante réduite de Planck et  $q$  est le module du vecteur de transfert du vecteur d'onde), l'interprétation classique de Van Hove qui est obtenue en faisant tendre  $\hbar$  vers 0 néglige tout mouvement de recul subi par l'atome lors du processus de la collision avec le neutron.

**2.8. Modèles classiques de diffusion.** L'interprétation classique a permis d'introduire plusieurs et différents modèles de diffusion. Citons comme exemples;

- **Le modèle de diffusion à longue distance** qui décrit les mouvements de diffusion en supposant des interactions faibles entre les particules.  $G_s^{cl}(\mathbf{r}, t)$  est ici la solution de la relation de Fick [18],

$$\frac{\partial}{\partial t} G_s^{cl}(\mathbf{r}, t) = D \Delta G_s^{cl}(\mathbf{r}, t) \quad (\text{II.80})$$

et a pour forme,

$$G_s^{cl}(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{(4\pi Dt)^{3/2}} e^{-\frac{r^2}{4Dt}} \quad (\text{II.81})$$

avec  $D$  est le coefficient de diffusion ayant pour dimension  $m^2/s$  dans le SI des unités et  $\Delta = \partial_x^2 + \partial_y^2 + \partial_z^2$  est l'opérateur Laplacien. La fonction de diffusion correspondante est une Lorentzienne d'amplitude 1 et de mi-largeur à mi-hauteur  $Dq^2$ ,

$$S_{inc}(\mathbf{q}, \omega) = \frac{1}{\pi} \frac{Dq^2}{\omega^2 + (Dq^2)^2}. \quad (\text{II.82})$$

- **Le modèle de diffusion par sauts** qui dévie de la relation de Fick en supposant des interactions fortes entre les particules. Ce modèle qui a été développé par Chudley et Elliot en 1961 [39] décrit des événements de sauts diffusifs, chacun est de durée  $\tau$  très courte par rapport à la durée de repos qui séparent les sauts  $\tau_0$ . Dans ce modèle, la fonction intermédiaire de diffusion a également la forme d'une Lorentzienne d'amplitude 1 et de demi-largeur à demi-hauteur  $f(q) = \frac{Dq^2}{1+Dq^2\tau_0}$ .
- **Le modèle de diffusion dans une sphère** qui est, contrairement aux deux modèles cités ci-dessus, un modèle de diffusion localisée qui décrit un processus de diffusion d'une particule dans une sphère de rayon  $a$  en présence d'un potentiel  $V(\mathbf{r})$  qui est supposé nul à l'intérieur d'une sphère et infini à l'extérieur. Volino et Dianoux [40]

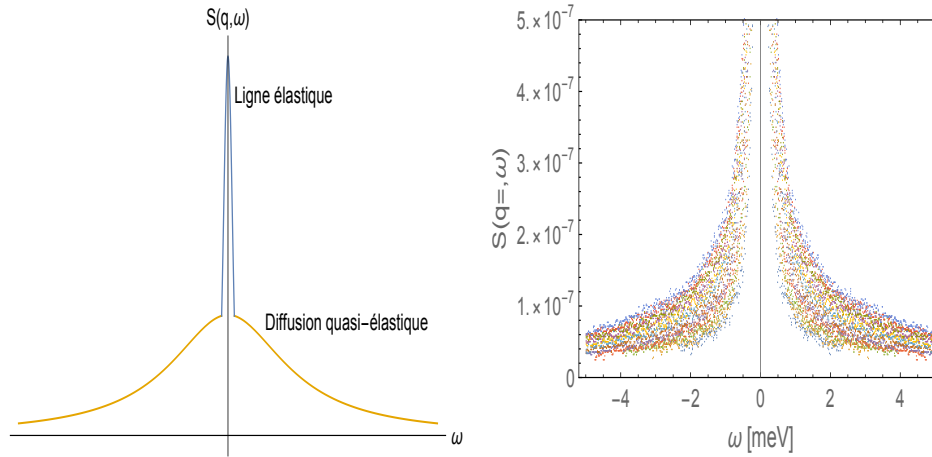


FIGURE II.3. Partie gauche : Représentation schématique classique d'un spectre de diffusion quasi-élastique de neutrons. Partie droite : Spectres de diffusion quasi-élastique incohérente de neutrons qui sont effectués sur l'enzyme hAChE en état libre et mesurés sur le spectromètre IN6 à l'ILL, Grenoble, France, pour  $q = 0, 5/0, 6/0, 7\dots1, 6 \text{ \AA}^{-1}$ .

ont proposé une solution de l'équation de Smoluchowsky dans ce cas qui a donné une fonction de diffusion incohérente de la forme suivante

$$S_{inc}(\mathbf{q}, \omega) = A_0^0(\mathbf{q})\delta(\omega) + \frac{1}{\pi} \sum_{\{l,n\} \neq \{0,0\}} (2l+1) A_n^l(\mathbf{q}) \frac{\lambda_n^l/a^2}{\omega^2 + [\lambda_n^l/a^2]} \quad (\text{II.83})$$

où  $\lambda_n^l$  sont les valeurs propres de la solution de l'équation de Smoluchowsky et  $A_n^l(\mathbf{q}) = [\frac{3j_1(a\mathbf{q})}{aq}]^2$ , avec  $j_1(x)$  est la fonction de Bessel de premier ordre.  $A_0^0(\mathbf{q})$  est ici l'amplitude de la ligne élastique et la partie quasi-élastique est représentée par une somme de Lorentziennes.

Les modèles de diffusion cités ci-dessus, qui sont basés sur une interprétation classique des fonctions de corrélation de Van Hove en termes de densités de probabilité de déplacement, impliquent, comme le montre la partie gauche de la figure (II.3), un spectre de diffusion de neutrons avec une séparation systématique entre la ligne élastique et la partie quasi-élastique qui

est généralement décrite par une seule ou la somme de plusieurs fonctions Lorentziennes dont la largeur de chacune est dépendante de  $q$ .

**2.9. Interprétation spectroscopique des fonctions de diffusion.** Comme il a été démontré dans la section précédente, la fonction de Van Hove est interprétable, en terme de densité de probabilité de déplacement  $\mathbf{r}$  en un temps  $t$ , uniquement si on considère la limite classique et si on néglige tout effet quantique. Ici, une interprétation spectroscopique plus générale des fonctions de diffusion est présentée en se basant sur la théorie de diffusion en mécanique quantique.

En utilisant la représentation d'Heisenberg, Wick a pu transformer l'opérateur de position dépendant du temps dans l'expression de la fonction intermédiaire de diffusion partielle (II.64) en terme d'un Hamiltonien décalé ('shifté') dépendant de  $\mathbf{q}$  [41],

$$F_{\alpha\alpha}(\mathbf{q}, t) = \frac{1}{Z} Tr \left\{ e^{-\beta\hat{H}_E} e^{it\hat{H}'_E(\mathbf{q})/\hbar} e^{-it\hat{H}_E/\hbar} \right\}, \quad (\text{II.84})$$

où

$$\begin{aligned} \hat{H}_E &= \sum_{i=1}^N \frac{\hat{\mathbf{p}}_i^2}{2m_i} + V_E(\hat{\mathbf{R}}_1 \dots \hat{\mathbf{R}}_N) \\ \hat{H}'_E(\mathbf{q}) &= \sum_{i=1}^N \frac{(\hat{\mathbf{p}}_i + \delta_{i\alpha}\hbar\mathbf{q})^2}{2m_i} + V_E(\hat{\mathbf{R}}_1 \dots \hat{\mathbf{R}}_N) \end{aligned} \quad (\text{II.85})$$

(où  $m_i$  est la masse de l'atome  $i$ ) sont respectivement l'Hamiltonien de départ de l'échantillon et l'Hamiltonien de perturbation de l'échantillon exprimant l'effet de la collision de l'atome  $\alpha$  avec le neutron et dont la partie d'énergie cinétique est décalée de  $\hbar\mathbf{q}$ .

Un travail récent de G. Kneller [42] s'est appuyé sur cette représentation pour proposer une présentation 'Franck-Condon' des spectres de diffusion

de neutrons en les interprétant en termes de probabilités des transitions énergétiques. On distingue les deux cas suivants :

**(1) Spectre d'énergie discret.** en considérant des spectres discrets de valeurs propres associées aux opérateurs Hamilton  $\hat{H}_E$  et  $\hat{H}'_E$ ,

$$\begin{aligned}\hat{H}_E |\phi_m\rangle &= E_m |\phi_m\rangle \\ \hat{H}'_E |\phi'_n(\mathbf{q})\rangle &= E'_n |\phi'_n(\mathbf{q})\rangle\end{aligned}\tag{II.86}$$

où  $|\phi_m\rangle$  et  $|\phi'_n(\mathbf{q})\rangle$  sont les vecteurs propres correspondants respectivement aux opérateurs  $\hat{H}_E$  et  $\hat{H}'_E$  et qui forment deux bases ortho-normales dans l'espace d'Hilbert.  $E_m$  et  $E'_n$  sont les valeurs propres correspondantes. Dans l'article [42], G.Kneller a utilisé les définitions ci-dessus afin d'écrire la fonction intermédiaire de diffusion partielle  $F_{\alpha\alpha}(\mathbf{q}, t)$  sous la forme suivante,

$$F_{\alpha\alpha}(\mathbf{q}, t) = \frac{1}{Z} \sum_{m,n} e^{-\beta E_m} e^{i(E'_n - E_m)t/\hbar} |\langle \phi'_n(\mathbf{q}) | \phi_m \rangle|^2, \tag{II.87}$$

où  $\langle \phi'_n(\mathbf{q}) | \phi_m \rangle$  est la projection du vecteur propre non perturbé  $|\phi_m\rangle$  sur celui perturbé  $|\phi'_n(\mathbf{q})\rangle$ . Il est important de noter que les fonctions propres de l'Hamiltonien perturbé  $\tilde{\phi}'_n(\mathbf{P}; \mathbf{q}) = \langle \mathbf{P} | \phi'_n(\mathbf{q}) \rangle$  correspondent aux fonctions propres de celui non perturbé  $\tilde{\phi}_m(\mathbf{P}) = \langle \mathbf{P} | \phi_m \rangle$  mais avec un 'shift' de  $\hbar\mathbf{q}$  tel que

$$\tilde{\phi}'_n(\mathbf{P}; \mathbf{q}) = \tilde{\phi}_n(\mathbf{P} + \hbar\mathbf{q}) \tag{II.88}$$

et que les valeurs propres correspondantes forment un même spectre tel que  $E'_n = E_n$ . Il en résulte que  $\langle \phi'_n(\mathbf{q}) | \phi_m \rangle$  peut être écrit comme une intégrale de recouvrement des fonctions d'onde 'non shiftée' et 'shiftée'  $\tilde{\phi}_n(\mathbf{P}; \mathbf{q})$  et  $\tilde{\phi}'_n(\mathbf{P}; \mathbf{q})$  tel que,

$$\langle \phi'_n(\mathbf{q}) | \phi_m \rangle = \int d^3p \tilde{\phi}_n^*(\mathbf{P} + \hbar\mathbf{q}) \tilde{\phi}_m(\mathbf{P}) \tag{II.89}$$

où  $\tilde{\phi}_n^*(\mathbf{P} + \hbar\mathbf{q})$  est la conjuguée complexe de la fonction d'onde 'shiftée'. La norme au carré de  $\langle \phi'_n(\mathbf{q}) | \phi_m \rangle$

$$w_{m \rightarrow n}(\mathbf{q}) = |\langle \phi'_n(\mathbf{q}) | \phi_m \rangle|^2, \tag{II.90}$$



peut être interprétée comme étant une probabilité de transition de l'état  $|\phi_m\rangle$  à l'état  $|\phi'_n\rangle$  suite à la collision de l'atome avec le neutron caractérisée par un transfert de quantité de mouvement  $\hbar\mathbf{q}$ .

En appliquant la transformée de Fourier à l'expression (II.87), on obtient la forme ci-dessous pour le facteur de structure dynamique

$$S_{\alpha\alpha}(\mathbf{q}, \omega) = \frac{1}{Z_E} \sum_{m,n} e^{-\beta E_m} \delta\left(\omega - \frac{E_n - E_m}{\hbar}\right) w_{m \rightarrow n}(\mathbf{q}) \quad (\text{II.91})$$

En utilisant le fait que  $w_{m \rightarrow n}(\mathbf{q}) = w_{n \rightarrow m}(-\mathbf{q})$ , on retrouve facilement les relations de balance détaillée exprimées dans les équations (II.65) et (II.67).

L'équation (II.91) peut être écrite sous la forme d'une somme de deux parties,

$$S_{\alpha\alpha}(\mathbf{q}, \omega) = \frac{1}{Z_E} \sum_{m=n} e^{-\beta E_m} w_{m \rightarrow m}(\mathbf{q}) \delta(\omega) + \frac{1}{Z_E} \sum_{m \neq n} e^{-\beta E_m} \delta\left(\omega - \frac{E_n - E_m}{\hbar}\right) w_{m \rightarrow n}(\mathbf{q}). \quad (\text{II.92})$$

$w_{m \rightarrow m}(\mathbf{q})$  qui prend part de la première partie de la somme exprime une probabilité que l'atome diffuseur n'effectue aucune transition et reste à son niveau d'énergie initiale  $m$ . Les première et deuxième parties de la somme correspondent respectivement à la ligne élastique et à la partie quasi-élastique, définies dans l'équation (II.58). L'expression générale (II.91) du facteur de structure dynamique et sa re-écriture sous la forme ci-dessous montrent que la ligne élastique qui correspond à un 'shift'  $\hbar\mathbf{q} = 0$  n'est pas différente en nature des lignes correspondantes à des transferts d'énergies différents de zéro. Contrairement à ce qui est montré dans la partie gauche de la figure (II.3), la figure (II.4) montre une transition 'continue' et non brusque entre les parties élastique et quasi-élastique du spectre de diffusion.

**(2) Spectre d'énergie continu.** On considère maintenant le cas des Hamiltoniens perturbé et non perturbé correspondants à des spectres d'énergie

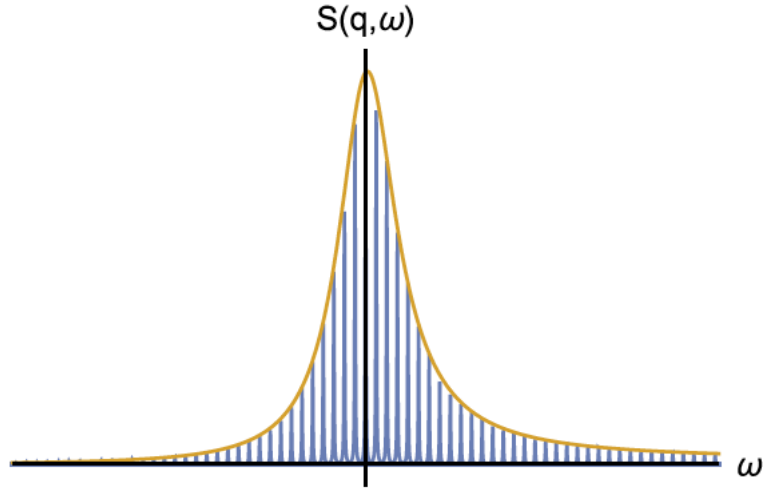


FIGURE II.4. Sketch d'un spectre de diffusion de neutrons de type Franck-Condon [42].

continus,

$$\begin{aligned}\hat{H}_E |\phi(X)\rangle &= E(X) |\phi(X)\rangle \\ \hat{H}'_E |\phi(X')\rangle &= E(X') |\phi(X')\rangle\end{aligned}\tag{II.93}$$

où  $X = \{x_1, x_2, \dots, x_f\}$  est décrite par un ensemble de variables réelles et  $E(X)$  est l'énergie correspondante.

Dans ce cas, les probabilités de transition sont remplacées par des densités de probabilité qui sont définis ci-dessous,

$$W(X'/X; \mathbf{q}) = \rho(X') |\langle \phi(X') | \phi(X) \rangle|^2\tag{II.94}$$

avec  $W(X'/X; 0) = \delta(X - X')$ . En introduisant la densité de probabilité à l'équilibre thermique,  $W_{eq}(X) = \rho(X) \frac{e^{-\beta E(X)}}{Z}$  (avec  $Z = \int d^f \rho(X) e^{-\beta E(X)}$ ) et par analogie avec les expressions (II.87) et (II.91) dans le cas d'un spectre

d'énergie discret, on obtient les formes ci-dessous pour la fonction intermédiaire de diffusion partielle,

$$F_{\alpha\alpha}(\mathbf{q}, t) = \int \int d^f X d^f X' W_{eq}(X) e^{\frac{i}{\hbar}(E(X')-E(X))t} W(X'/X; \mathbf{q}). \quad (\text{II.95})$$

En appliquant la transformée de Fourier et en posant  $X \equiv E$  et  $X' \equiv E + \hbar\omega$ , le facteur de structure dynamique correspondant prend la forme d'une moyenne thermique de la densité de probabilité de transition,

$$S_{\alpha\alpha}(\mathbf{q}, \omega) = \hbar \int dE W_{eq}(E) W(E + \hbar\omega/E; \mathbf{q}). \quad (\text{II.96})$$

L'expression ci-dessus montre que si les effets quantiques ne sont pas négligés,  $S_{\alpha\alpha}(\mathbf{q}, \omega)$  peut être interprétée en terme d'une densité de probabilité des transitions énergétiques induites par un transfert de vecteur d'onde  $\mathbf{q}$ . Elle souligne également le fait qu'il n'existe aucune distinction de nature entre la ligne élastique ( $\hbar\omega = 0$ ) et la partie quasi-élastique (des petites valeurs de  $\hbar\omega$ ).

Dans la référence [42], il a été démontré que dans le cas des systèmes complexes comme les protéines où la fonction de relaxation se caractérise par un comportement asymptotique auto-similaire en loi de puissance aux temps longs, les parties élastique et quasi-élastique sont pratiquement fusionnées. La partie droite de la figure (II.3) montre des spectres de diffusion quasi-élastique de neutrons mesurés sur le spectromètre IN6 dont la description sera détaillée dans la section suivante. On peut bien voir dans cette figure que la transition entre la ligne élastique et la partie quasi-élastique n'est pas brusque mais plutôt "lisse". Une estimation alors de l'amplitude de la ligne élastique, exprimée dans la première partie de la somme dans l'équation (II.92) et dans l'équation (II.96) pour  $\hbar\omega = 0$ , peut être réalisée grâce à un modèle minimaliste global qui ajuste simultanément la ligne élastique et la contribution quasi-élastique.

### 3. Spectromètre IN6

Comme on va le détailler dans le chapitre suivant, le travail présent concerne l'analyse des données de diffusion quasi-élastique de neutrons (QENS) qui ont été mesurées par Peters et al [61, 62, 80, 82] sur le spectromètre IN6 à l'institut Laue-Langevin, Grenoble, France. Il s'agit d'un spectromètre de temps de vol et de focalisation en temps.

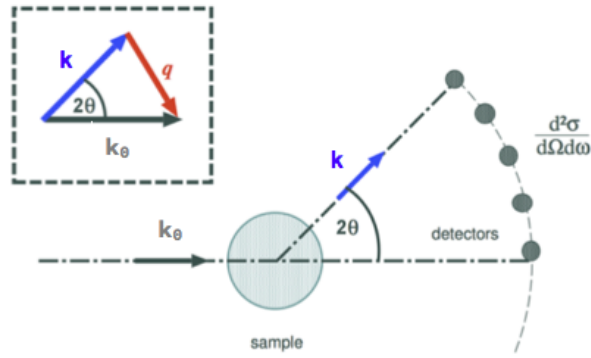


FIGURE II.5. Schéma représentatif d'une expérience de diffusion de neutrons [43].

Les quantités essentielles mesurées par tout spectromètre de diffusion de neutrons sont : l'énergie initiale du neutron  $E_0$ , son énergie finale  $E$  et la norme du vecteur de transfert du vecteur d'onde ayant pour expression

$$q = |\mathbf{q}| = |\mathbf{k}_0 - \mathbf{k}| = \sqrt{k_0^2 + k^2 - 2k_0k \cos(2\theta)}, \quad (\text{II.97})$$

où  $2\theta$  est l'angle entre les vecteurs  $\mathbf{k}_0$  et  $\mathbf{k}$ , défini par la position du détecteur. Dans le cas de la diffusion élastique où  $k_0 = k$ , on a

$$q = \sqrt{2k(1 - \cos(2\theta))} = \frac{4\pi}{\lambda} \sin(\theta). \quad (\text{II.98})$$

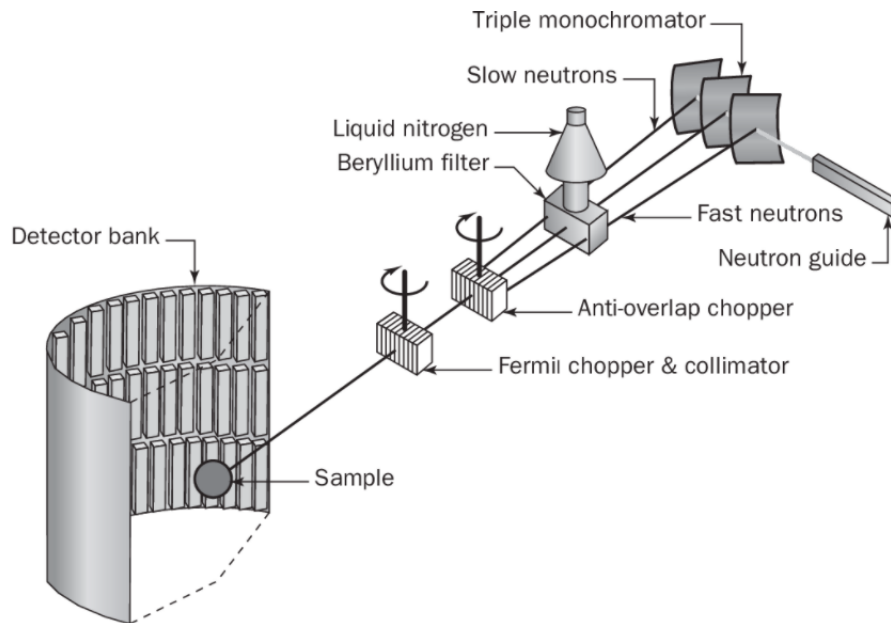


FIGURE II.6. Représentation schématique du spectromètre IN6 à l'ILL, Grenoble [44].

Étant implanté sur le guide H15, le spectromètre IN6 est formé, au départ comme le montre la figure (II.6), de trois monochromateurs de cristaux de graphite pyrolytique dont les rôles sont la sélection des quatre longueurs d'onde suivantes, 4,1/ 4,6/ 5,1/ et 5,9 Å et la focalisation du faisceau monochromatique de neutrons incidents sur l'échantillon. Le filtre au Béryllium, refroidi à basse température (80 K), assure l'élimination de la réflexion du second ordre provenant des monochromateurs. Le spectromètre IN6 utilise la méthode de temps de vol par l'intermédiaire de deux choppers dits anti-chevauchement et Fermi, présentés dans la figure (II.6). Il s'agit de deux disques tournants dont les axes de rotation sont perpendiculaires à la direction du faisceau neutronique et qui sont constitués de feuilles absorbantes alternées par des fentes pour laisser le passage aux neutrons. Le chopper anti-chevauchement est

ajouté afin de supprimer les impulsions de neutrons en évitant le chevauchement du cadre quand le chopper Fermi est dérégulé en tournant à une vitesse plus importante que sa vitesse normale mise à 7500 rpm. Les deux tournent en phase mais le chopper anti-chevauchement tourne en effet à vitesse un peu plus réduite [18].

Le principe de la méthode de temps de vol est simple et est basé sur le fait que la longueur d'onde du neutron  $\lambda$  peut être exprimée en fonction du temps  $t$  nécessaire pour parcourir une distance  $L$ . En utilisant la relation de De Broglie exprimée dans l'équation (II.20), on a

$$t = \frac{m}{h} L \lambda. \quad (\text{II.99})$$

Pour calculer l'énergie finale du neutron  $E_f(\lambda_f)$ , il faut alors définir un point de départ dans le temps et dans l'espace pour le faisceau neutronique pulsé. Les choppers tournants assurent la production des faisceaux de neutrons mono-cinétiques, ainsi que le repérage d'une origine de temps  $t_0$ .

## Chapitre 3

### **Modélisation des spectres QENS de la hAChE libre et inhibée**

La diffusion quasi-élastique de neutrons (QENS) est une technique spectroscopique puissante résolue en espace, qui est couramment utilisée afin d'étudier la dynamique diffusive des atomes dans la matière condensée [18, 45]. Les échelles de temps accessibles par la technique QENS vont de l'ordre de la pico-seconde jusqu'à quelques nano-secondes et les échelles de longueur accessibles vont de l'Angström jusqu'à quelques nanomètres [46, 16]. Le chapitre présent concerne l'analyse de données QENS provenant des échantillons en poudre hydratée de l'enzyme Acétylcholinestérase humaine (hAChE) en formes libre et en présence du ligand "HuperZine A" (HupA), fixé de manière réversible. Les mouvements globaux de l'enzyme sont donc inhibés dans les deux cas. Le but de ce travail est de révéler des changements dans la dynamique interne de cette enzyme, induits par la fixation de l'inhibiteur, aux échelles de temps mentionnées ci-dessus. Les changements dynamiques qu'on sonde impliquent les changements des amplitudes de mouvements vus par la diffusion élastique ainsi que la dynamique de relaxation vue par la diffusion quasi-élastique.

Étant donné le problème de fusion de la ligne élastique et le spectre quasi-élastique [42], évoqué auparavant dans la toute dernière section du Chapitre (I), on utilise ici un modèle qui ajuste simultanément la ligne élastique et le spectre quasi-élastique. Il s'agit d'un modèle "minimaliste" à trois paramètres dont un est l'amplitude de la ligne élastique et deux autres paramètres qui décrivent la dynamique de relaxation. L'analyse des données a été menée

dans un premier temps dans le domaine du temps, c.a.d. sur la fonction intermédiaire de diffusion, en éliminant l'effet de la résolution instrumentale représentée par un spectre Vanadium, et dans un deuxième temps directement dans le domaine des fréquences, c.à.d. sur les intensités QENS mesurées, en convoluant le spectre modèle avec la résolution instrumentale.

## 1. Présentation brève du système biologique étudié

Bien que l'existence du neurotransmetteur l'Acétylcholine (ACh) et son activité biologique soient connus depuis longtemps puisque sa synthèse chimique a été réalisée pour la première fois en 1867 par Adolf von Baeyer, la découverte de l'action de l'Acétylcholinestérase (AChE) sur l'Acétylcholine (ACh) dans le système nerveux n'a pas été mise en évidence qu'en 1932 par le lauréat de prix Nobel Henry Hallett Dale [47].

En effet et comme son nom l'indique, l'Acétylcholinestérase fait partie de la famille des enzymes Cholinestérases qui sont dotées de la capacité de catalyser les réactions d'hydrolyse des esters de choline dont fait partie le neurotransmetteur Acétylcholine. Située au niveau des jonctions neuromusculaires et des synapses interneuronales, l'Acétylcholinestérase est impliquée dans le processus de la transmission nerveuse en hydrolysant l'Acétylcholine en Choline et Acétate [48]. Il s'agit d'une réaction fondamentale permettant la relaxation des neurones cholinergiques après leur activation par les flux nerveux. Le processus de la transmission nerveuse dure globalement à peine quelques millisecondes, ce qui exige une grande efficacité et rapidité de l'action de l'AChE sur l'ACh terminant le processus de la transmission nerveuse afin de rétablir les conditions nécessaires permettant la transmission du flux nerveux suivant. En effet l'AChE est connue comme étant une des enzymes les plus rapides qui



est capable d'hydrolyser entre 1000 et 20000 (selon l'espèce en considération) molécules de substrat par seconde [49].

Paradoxalement et en désaccord avec la rapidité de l'enzyme, la première structure cristallographique de l'AChE qui a été réalisée sur la raie pacifique, "Torpedo californica" en 1991, a montré que le site actif de cette enzyme est situé dans un endroit profond et étroit appelé la "gorge" formée de 14 résidus aromatiques et dont les dimensions sont 5 Å de diamètre et 20 Å de profondeur [50, 51]. Des simulations MD réalisées dans ce contexte ont montré que la "gorge" étroite est uniquement accessible par les molécules du solvant [52, 53], ainsi et afin d'être en mesure d'assurer les trafics des substrats, des ligands et des inhibiteurs de et vers son site actif, l'enzyme devrait être plus flexible en effectuant des fluctuations d'amplitudes plus larges au niveau du site actif. Ces mouvements sont bien connus sous le nom des "modes respiratoires" du site actif de l'AChE [54].

L'AChE représente la cible d'un très grand nombre de molécules actives dont certaines sont à aspect toxique et d'autres sont à aspect thérapeutique. Certains inhibiteurs de l'AChE se fixent soit directement au niveau de son site actif de façon covalente ou non-covalente soit au niveau de son site périphérique qui représente l'entrée du site actif. Un blocage complet de cette enzyme inhibée de façon irréversible engendre la mort. Cependant, l'utilisation d'une inhibition irréversible qui est cliniquement modérée de l'AChE est demandée dans le cas de certaines maladies comme la maladie d'Alzheimer qui se caractérise par une production réduite d'Acétylcholine [48] et cela afin de prolonger l'action de l'AChE. Parmi les inhibiteurs non-covalents de l'AChE est l'HuperZine A (HupA) qui est d'un alcaloïde naturel extrait de l'herbe médicinale chinoise Huperzia serrata. C'est un inhibiteur réversible fort de l'AChE qui se lie directement à son site actif et il est surtout utilisé dans des traitements palliatifs de la maladie d'Alzheimer [55].

L'Acétylcholinestérase humaine est ici étudiée sans et avec la fixation du ligand non-covalent HupA. L'objectif est de regarder si la présence du ligand influencerait sa dynamique interne à des échelles de temps de l'ordre de pico/nano-secondes en utilisant la technique de diffusion quasi-élastique de neutrons.

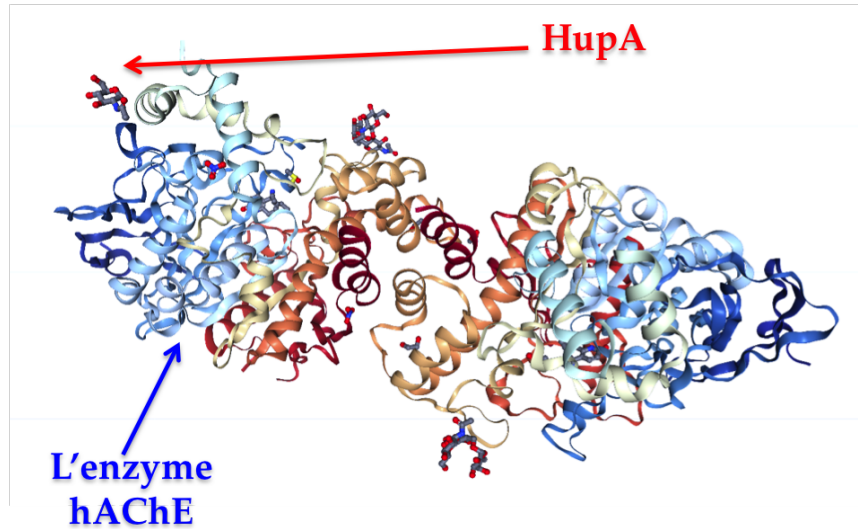


FIGURE III.1. Structure cristallographique de l'Acétylcholinestérase humaine liée au ligand HupA (PDB 4EY5 [4]).

## 2. Analyse dans le domaine du temps

### 2.1. Forme générique pour la fonction intermédiaire de diffusion.

Comme la section efficace pour la diffusion incohérente de neutrons par les atomes d'hydrogène est largement dominante, la section efficace double différentielle pour des systèmes macromoléculaires riches en hydrogène, comme les protéines, peut être approchée par [45, 17]

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega d\omega} \approx |b_{\text{H,inc}}|^2 \frac{|\mathbf{k}|}{|\mathbf{k}_0|} S(\mathbf{q}, \omega), \quad (\text{III.1})$$

où  $b_{H,inc}$  est la longueur de diffusion incohérente de l'atome d'hydrogène et  $S(\mathbf{q}, \omega)$  est la transformée de Fourier en temps de la fonction intermédiaire de diffusion  $F(\mathbf{q}, t)$  (voir Chapitre.I). Dans le cas des protéines en poudre, où les mouvements globaux sont éliminés et uniquement les mouvements internes de la protéine sont considérés,  $F(\mathbf{q}, t)$  peut être écrite sous la forme générique suivante

$$\boxed{F(\mathbf{q}, t) = EISF(\mathbf{q}) + (1 - EISF(\mathbf{q}))\phi(\mathbf{q}, t)} \quad (\text{III.2})$$

avec  $EISF(\mathbf{q})$  est le facteur de structure incohérent élastique défini dans chapitre.I et  $\phi(\mathbf{q}, t)$  est une fonction de relaxation quantique vérifiant  $\phi(\mathbf{q}, 0) = 1$  et  $\lim_{t \rightarrow \infty} \phi(\mathbf{q}, t) = 0$ . Les formes de  $EISF(\mathbf{q})$  et  $\phi(\mathbf{q}, t)$  seront introduites dans la suite.

Partant de la densité pour un seul atome  $\alpha$ ,

$$d_\alpha(\mathbf{r}, t) \equiv \delta(\mathbf{r} - \hat{\mathbf{R}}_\alpha(t)), \quad (\text{III.3})$$

on définit  $\hat{\rho}(\mathbf{q}, t)$  comme étant la transformée de Fourier en espace de cette densité,

$$\hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}, t) = \int d^3\mathbf{r} \exp(i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{r}}) d_\alpha(\mathbf{r}, t) = \exp(i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\alpha(t)) \quad (\text{III.4})$$

et  $\delta\hat{\rho}(\mathbf{q}, t)$  comme étant la fluctuation temporelle de  $\hat{\rho}_\alpha(t)$  par rapport à sa valeur moyenne,

$$\boxed{\delta\hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}, t) = \exp(i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\alpha(t)) - \langle \exp(i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{R}}_\alpha) \rangle}, \quad (\text{III.5})$$

où  $\langle \dots \rangle$  est une moyenne thermique quantique et en assumant que  $\langle \hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}, t) \rangle = \langle \hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}, 0) \rangle \equiv \langle \hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}) \rangle$  à l'équilibre thermique.

La fonction intermédiaire de diffusion, la fonction de relaxation et l'EISF peuvent ainsi être écrits sous les formes suivantes [56, 57]

$$\boxed{F(\mathbf{q}, t) = \frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} \langle \hat{\rho}_\alpha^\dagger(\mathbf{q}, 0) \hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}, t) \rangle}, \quad (\text{III.6})$$

$$\phi(\mathbf{q}, t) = \frac{\sum_{\alpha \in H} \langle \delta \hat{\rho}_{\alpha}^{\dagger}(\mathbf{q}, 0) \delta \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}, t) \rangle}{\sum_{\alpha \in H} \langle \delta \hat{\rho}_{\alpha}^{\dagger}(\mathbf{q}, 0) \delta \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}, 0) \rangle} \quad (\text{III.7})$$

et

$$EISF(\mathbf{q}) = \frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} |\langle \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}) \rangle|^2. \quad (\text{III.8})$$

En partant de la forme générale (III.6) de la fonction intermédiaire de diffusion, on arrive à démontrer les formes (III.7) et (III.8) correspondants respectivement à  $\phi(\mathbf{q}, t)$  et l' $EISF(\mathbf{q})$ .

**Démonstration des expressions (III.7) et (III.8) :**

$$\begin{aligned} F(\mathbf{q}, t) &= \frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} \langle \hat{\rho}_{\alpha}^{\dagger}(\mathbf{q}, 0) \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}, t) \rangle \\ &= \frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} \langle (\delta \hat{\rho}_{\alpha}^{\dagger}(\mathbf{q}, 0) + \langle \hat{\rho}_{\alpha}^{\dagger}(\mathbf{q}) \rangle) (\delta \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}, t) + \langle \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}) \rangle) \rangle \\ &= \frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} \langle \delta \hat{\rho}_{\alpha}^{\dagger}(\mathbf{q}, 0) \delta \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}, 0) \rangle \frac{\frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} \langle \delta \hat{\rho}_{\alpha}^{\dagger}(\mathbf{q}, 0) \delta \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}, t) \rangle}{\frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} \langle \delta \hat{\rho}_{\alpha}^{\dagger}(\mathbf{q}, 0) \delta \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}, 0) \rangle} + \frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} |\langle \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}) \rangle|^2 \\ &= \frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} (1 - |\langle \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}) \rangle|^2) \underbrace{\frac{\frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} \langle \delta \hat{\rho}_{\alpha}^{\dagger}(\mathbf{q}, 0) \delta \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}, t) \rangle}{\frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} \langle \delta \hat{\rho}_{\alpha}^{\dagger}(\mathbf{q}, 0) \delta \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}, 0) \rangle}}_{\phi(\mathbf{q}, t)} + \underbrace{\frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} |\langle \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}) \rangle|^2}_{EISF(\mathbf{q})}. \end{aligned}$$

Dans le développement ci-dessus, on a utilisé  $\langle \delta \hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}, t) \rangle = 0$ .

**2.2. Symétrisation des spectres.** La fonction de corrélation quantique (III.7) vérifie bien la relation du bilan détaillé (Voir Chapitre.I) tel que

$$\phi(\mathbf{q}, t) = \phi(\mathbf{q}, -t + i\beta\hbar), \quad (\text{III.9})$$

en supposant que la fonction intermédiaire de diffusion est invariante par rapport au changement  $\mathbf{q} \rightarrow -\mathbf{q}$ .

Presque la totalité des études QENS se basent sur une description classique des systèmes étudiés, c.a.d. en considérant la limite  $\hbar \rightarrow 0$ . Dans ce cas la

fonction de Van Hove, qui est la transformée de Fourier spatiale de la fonction intermédiaire de diffusion (voir Eq. (II.68)), devient la probabilité pour un déplacement  $\mathbf{r}$  dans un temps  $t$ , moyennée sur tous les atomes dans le système si l'on considère la diffusion incohérente (voir Eq. (II.76)). Cette approche implique nécessairement la négligence non seulement des degrés de liberté quantiques dans le système de diffusion mais aussi celle de la perturbation locale de l'échantillon due à l'impact des neutrons incidents [58, 59]. Dans ce contexte, Schofield a proposé une approximation semi-classique du facteur de structure dynamique [60]. Il a introduit la fonction suivante

$$\boxed{S^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) = e^{-\beta\hbar\omega/2} S(\mathbf{q}, \omega)} \quad (\text{III.10})$$

qui est une fonction symétrique en  $\omega$ . Pour des petits transferts d'énergie  $\hbar\omega \ll k_B T$ , la correction de Schofield peut se limiter au premier ordre en  $\hbar$  et la fonction définie ci-dessous (III.10) peut être traitée comme une fonction classique,

$$S^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) \approx S_{cl}(\mathbf{q}, \omega) \quad (\text{III.11})$$

ce qui permet par la suite l'utilisation des modèles et des interprétations classiques des données QENS. On mentionne ici que la définition (III.10) détruit la normalisation du facteur de structure dynamique. Pour cette raison, la fonction introduite  $S^{(+)}(\mathbf{q}, \omega)$  est, dans l'analyse présente, normalisée par construction tel que,

$$\int_{-\infty}^{\infty} d\omega S^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) = 1. \quad (\text{III.12})$$

La fonction intermédiaire de diffusion correspondante, obtenue par transformée de Fourier de la forme normalisée de (III.10), est symétrique, réelle en  $t$  et normalisée,

$$\boxed{F^{(+)}(\mathbf{q}, t) = EISF(\mathbf{q}) + (1 - EISF(\mathbf{q}))\phi^{(+)}(\mathbf{q}, t)}; \quad (\text{III.13})$$

tel que  $F(\mathbf{q}, 0) = 1$  et  $\phi^{(+)}(\mathbf{q}, t)$  est une fonction de corrélation normalisée, symétrique et réelle ayant la forme,

$$\boxed{\phi^{(+)}(\mathbf{q}, t) = \frac{\phi(\mathbf{q}, t + i\beta\hbar/2)}{\phi(\mathbf{q}, i\beta\hbar/2)}}. \quad (\text{III.14})$$

**2.3. Méthode de déconvolution des spectres de la résolution instrumentale.** Comme il a été mentionné précédemment dans le texte, les spectres à analyser ont été mesurés sur le spectromètre IN6 à L'institut Laue-Langevin à Grenoble par le groupe de Peters et al [26, 61, 62]. Il s'agit d'un spectromètre de temps de vol avec une résolution élastique d'environ  $70 \mu eV$  pour une longueur d'onde des neutrons incidents  $\lambda = 5, 1 \text{ \AA}$ . La résolution instrumentale est obtenue à partir des mesures des spectres de diffusion de l'élément Vanadium.

On part de l'expression

$$\boxed{S_{exp}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) = S^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) * \tilde{R}(\mathbf{q}, \omega) + \tilde{N}(\mathbf{q}, \omega)} \quad (\text{III.15})$$

du facteur de structure dynamique mesuré qui peut être écrit comme la convolution du facteur de structure dynamique "idéal" avec la résolution instrumentale  $\tilde{R}(\mathbf{q}, \omega)$ , plus un bruit inconnu  $\tilde{N}(\mathbf{q}, \omega)$ . Ici  $S^{(+)}(\mathbf{q}, t)$  est la transformée de Fourier de la fonction intermédiaire de diffusion définie dans l'équation (III.13), " \* " indique l'intégral de convolution,

$$(S^{(+)} * \tilde{R})(\mathbf{q}, \omega) = \int_{-\infty}^{\infty} d\omega' S^{(+)}(\mathbf{q}, \omega - \omega') \tilde{R}(\mathbf{q}, \omega'), \quad (\text{III.16})$$

et  $\tilde{N}(\mathbf{q}, \omega)$  et  $\tilde{R}(\mathbf{q}, \omega)$ , représentent, respectivement le bruit et la résolution instrumentale qui est considérée symétrique.

La partie gauche de la figure (III.2) représente la superposition des spectres de facteur de structure dynamique mesurés convolués avec la résolution instrumentale correspondants à l'enzyme libre (en bleu) et en présence de l'inhibiteur (en rouge) pour une seule valeur de  $q = 1 \text{ \AA}^{-1}$ .

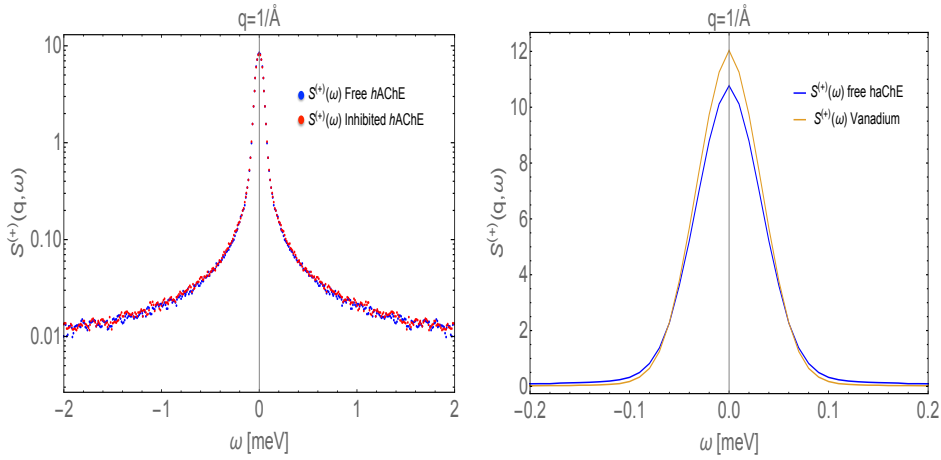


FIGURE III.2. Partie gauche : Lin-Log plots de spectres QENS mesurés pour  $q = 1 \text{ \AA}^{-1}$  correspondants à l'enzyme libre (bleue) et inhibée (rouge). Partie droite : Superposition du spectre QENS expérimental correspondant à l'enzyme libre (ligne bleue) et le spectre Vanadium (ligne orange) représentant la résolution instrumentale pour  $q = 1 \text{ \AA}^{-1}$ .

Les différences entre les deux spectres sont à peine distinguables ce qui montre que les changements dynamiques de l'enzyme sondés qui sont dus à la fixation du ligand HupA sont très subtiles. Afin d'éliminer l'effet non-négligeable de la résolution instrumentale qui est présentée dans la partie droite de la figure (III.2), on a choisi dans un premier temps d'ajuster le modèle pour la forme générique de  $F(\mathbf{q}, t)$  aux données correspondantes qui sont obtenues par des transformées de Fourier discrètes des spectres QENS mesurés et l'élimination subséquente de la résolution par déconvolution. La procédure est décrite dans la suite.

La transformée de Fourier inverse de l'équation (III.15) donne

$$\boxed{F_{exp}^{(+)}(\mathbf{q}, t) = F^{(+)}(\mathbf{q}, t)R(\mathbf{q}, t) + N(\mathbf{q}, t)}, \quad (\text{III.17})$$

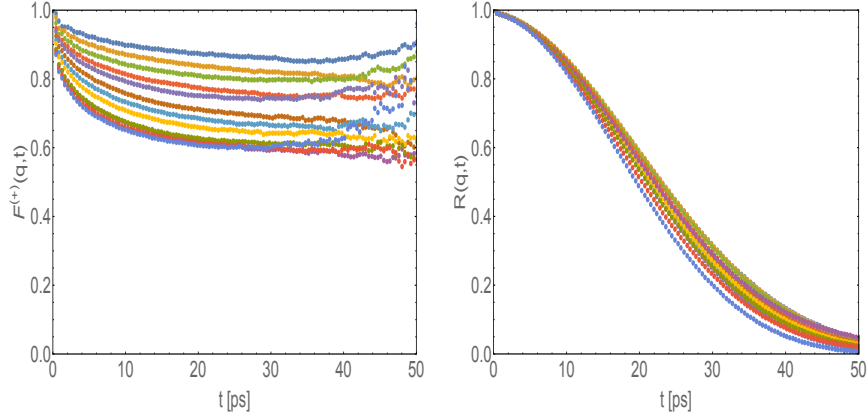


FIGURE III.3. Partie gauche : Les fonctions intermédiaires de diffusion extraites correspondantes à l'enzyme libre pour des valeurs de  $q$  entre 0, 5 et 1, 6  $\text{\AA}^{-1}$  (de haut vers le bas). Partie droite : La résolution instrumentale correspondante dans le temps pour les mêmes valeurs de  $q$ .

où  $N(\mathbf{q}, t)$  et  $R(\mathbf{q}, t)$  représentent les transformées de Fourier inverses respectives de  $\tilde{N}(\mathbf{q}, \omega)$  et  $\tilde{R}(\mathbf{q}, \omega)$ . La résolution de l'équation (III.17) par rapport à  $F^{(+)}(\mathbf{q}, t)$  donne la fonction intermédiaire de diffusion déconvoluée,

$$F^{(+)}(\mathbf{q}, t) = \frac{F_{exp}^{(+)}(\mathbf{q}, t)}{R(\mathbf{q}, t)} - \frac{N(\mathbf{q}, t)}{R(\mathbf{q}, t)}. \quad (\text{III.18})$$

Ceci montre que la fonction intermédiaire de diffusion extraite  $F^{(+)}(\mathbf{q}, t)$  est fiable seulement lorsque le rapport  $\frac{N(\mathbf{q}, t)}{R(\mathbf{q}, t)}$  reste petit par rapport à  $\frac{F_{exp}^{(+)}(\mathbf{q}, t)}{R(\mathbf{q}, t)}$ . La forme du bruit est ici inconnue, mais sa contribution devient clairement visible avec  $t$  croissant, ce qui est montré dans la partie gauche de la figure (III.3). Cela revient au fait qu'on divise le bruit, pour  $t$  croissant, par des petites intensités de la résolution instrumentale, ce qui est montrée dans la partie droite de la figure (III.3). On voit que l'effet du bruit peut être négligé sur un domaine de temps d'environ 0 – 30 ps et on note que la gamme complète accessible par le spectromètre IN6 est égale à  $\pi/\Delta\omega \approx 200$  ps, où  $\hbar\Delta\omega \approx 0.01$  meV.



**2.4. Modèle pour  $F(\mathbf{q}, t)$ .** Le but essentiel de ce travail est d'ajuster les fonctions intermédiaires extraites déconvoluées de la résolution instrumentale, qui sont présentées dans la partie gauche de la figure (III.3), selon la forme générique (III.13). Dans le modèle utilisé, on ajuste simultanément l'EISF, i.e. le plateau vers lequel tend la fonction intermédiaire de diffusion, et la fonction  $\phi^{(+)}(t)$  qui décrit la relaxation vers ce plateau. Sa forme est ici décrite par une fonction Mittag-Leffler (ML) "étirée" [63, 25, 20]

$$\phi^{(+)}(t) = E_{\alpha}(-t/\tau)^{\alpha} \quad (0 < \alpha \leq 1, \tau > 0). \quad (\text{III.19})$$

Ici  $\alpha$  et  $\tau$  sont respectivement les paramètres de forme et d'échelle. En utilisant  $\phi^{(+)}(\mathbf{q}, t) = \phi^{(+)}(-\mathbf{q}, t)$ , la dépendance de la fonction de relaxation en  $\mathbf{q}$  est ici omise. La fonction ML est représentée par la série entière [64, 65, 66]

$$E_{\alpha}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(1 + \alpha k)} \quad \alpha \in \mathbb{C}, \text{Re}\{\alpha\} > 0. \quad (\text{III.20})$$

Ceci montre que  $E_{\alpha}(z)$  est en effet une exponentielle généralisée, car elle devient une exponentielle "normale" pour  $\alpha = 1$ , où  $\Gamma(1 + \alpha k) = k!$ . La fonction  $E_{\alpha}(-t^{\alpha})$  est une "exponentielle étirée généralisée" et donc une généralisation de la fonction de Kohlrausch-Williams-Watt (KWW) [67, 68],

$$E_1(-t^{\alpha}) = e^{-t^{\alpha}}, \quad (\text{III.21})$$

qui a été largement utilisée pour décrire des processus de relaxation multi-échelle provenant des expériences de spectroscopie diélectrique [69], mais aussi des expériences QENS qui sont la base pour ce travail de thèse [26, 61]. Bien que les deux fonctions de relaxation représentent le même comportement asymptotique pour les temps courts, leurs comportements asymptotiques aux temps longs sont très différents. Utilisant que la fonction ML peut être approchée par [64, 70]

$$E_{\alpha}(z) \underset{|z| \rightarrow \infty}{\sim} - \sum_{k=1}^M \frac{z^{-k}}{\Gamma(1 - k\alpha)} \quad (M \in \{1, 2, 3, \dots\}) \quad (\text{III.22})$$

pour des arguments larges, on voit que la fonction de relaxation  $\phi^{(+)}(t)$  décroît asymptotiquement en loi de puissance,

$$\phi^{(+)}(t) \stackrel{t \rightarrow \infty}{\sim} \frac{(t/\tau)^{-\alpha}}{\Gamma(1-\alpha)}. \quad (\text{III.23})$$

Elle a donc un comportement asymptotique auto-similaire, puisque sa forme est invariante sous un changement d'échelle  $t \rightarrow \mu t$ . La fonction KWW décroît, en revanche, asymptotiquement plus rapidement que toute puissance de  $t^{-\alpha}$ .

Une justification du modèle choisi va être développée dans le prochain chapitre en se basant sur les outils de l'analyse asymptotique et une méthode de mise en échelle universelle appliquée sur la fonction mémoire correspondante à la fonction de relaxation.

**2.5. Résultats dans le domaine du temps.** La figure (III.4) montre en points les fonctions intermédiaires de diffusion extraites en appliquant la méthode de déconvolution des spectres QENS expérimentaux décrite dans la section (2.3) et en lignes les "fits" correspondants selon la forme générique de  $F^{(+)}(\mathbf{q}, t)$  exprimée dans l'équation (III.13) en utilisant la fonction ML "étirée" (III.19) pour décrire la fonction de relaxation et cela pour trois valeurs de  $q = 0,5, 0,9$  et  $1,5 \text{ \AA}^{-1}$  (tel que,  $q \equiv |\mathbf{q}|$ ) [56]. La couleur bleue dans la figure correspond à l'enzyme libre et la couleur rouge correspond l'enzyme inhibée. Après l'élimination de la résolution instrumentale, il est bien montré dans la figure (III.4) qu'on est capable maintenant de distinguer des différences dans la dynamique de l'enzyme entre les deux états sans et avec inhibiteur. Ce changement dans la dynamique de l'enzyme est subtile mais il est systématique, ce qui va être encore plus souligné en regardant les paramètres de "fit" obtenus présentés dans les deux figures (III.5) et (III.6).

La figure (III.5) représente une comparaison des variations en  $q$  du paramètre EISF ajusté dans le cas l'enzyme libre (en bleu) et l'enzyme inhibée (en

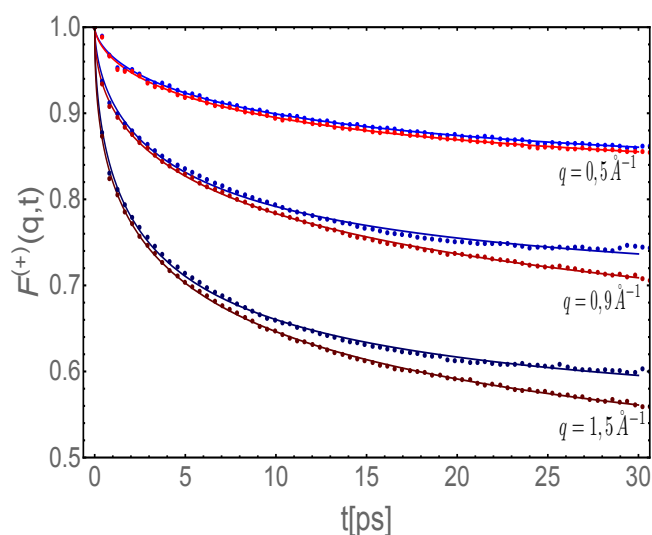


FIGURE III.4. . Les fonctions intermédiaires de diffusion déconvoluées de la résolution instrumentale pour trois valeurs de  $q$  égales à  $q = 0,5/ 0,9$  et  $1,5 \text{ \AA}^{-1}$  (de haut vers le bas). La couleur bleue correspond l'enzyme libre et la couleur rouge à l'enzyme inhibée [56].

rouge) [56]. La figure montre que l'EISF prend des valeurs plus petites dans le cas de l'enzyme inhibée ce qui reflète une augmentation des amplitudes des mouvements moyennés des atomes d'hydrogène de l'enzyme étudiée en présence du ligand HupA.

Quant aux paramètres  $\tau$  et  $\alpha$  qui décrivent la dynamique de relaxation, leur dépendance en  $q$  est présentée dans la figure (III.6) [56]. Les deux paramètres correspondants à l'enzyme libre (les points en bleu) et inhibée par le ligand HupA (les points en rouge) décroissent dans les deux cas en  $q$ . Toutefois le paramètre  $\alpha$  semble ici être plus constant et moins dépendant de  $q$ . La décroissance de  $\tau$  en  $q$  montre surtout que les mouvements localisés sont plus rapides que les mouvements globaux. La partie gauche de la figure (III.6) montre que  $\tau$  prend systématiquement des valeurs plus importantes

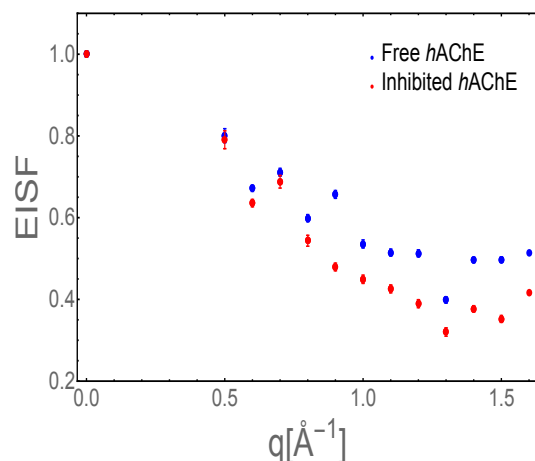


FIGURE III.5. Les EISF obtenus pour l'enzyme libre (bleu) et l'enzyme inhibée (rouge) en ajustant la forme générique pour  $F(\mathbf{q}, t)$  exprimée dans l'équation (III.13) et en décrivant la fonction de relaxation  $\phi^{(+)}(\mathbf{q}, t)$  pour une ML "étirée" (voir Eq.(III.19)). Les barres d'erreurs sont présentées mais sont presque invisibles [56].

dans le cas de l'enzyme inhibée ce qui indique un ralentissement de la dynamique de la relaxation sous l'effet inhibiteur du ligand. Contrairement à  $\tau$ , la partie droite de la figure (III.6) montre que le paramètre de forme  $\alpha$  prend systématiquement des valeurs légèrement plus petites dans le cas de l'enzyme inhibée. Puisque pour  $\alpha = 1$ , la relaxation est exactement une exponentielle, ce dernier résultat montre alors que la forme de la relaxation devient moins exponentielle en présence du ligand HupA.

### 3. Analyse directe dans le domaine des fréquences

Les résultats intéressants, qu'on vient de discuter et qui révèlent un changement systématique dans la dynamique de l'enzyme hAChE sous l'effet inhibiteur du ligand HupA, ont été obtenus grâce à une analyse réalisée dans le

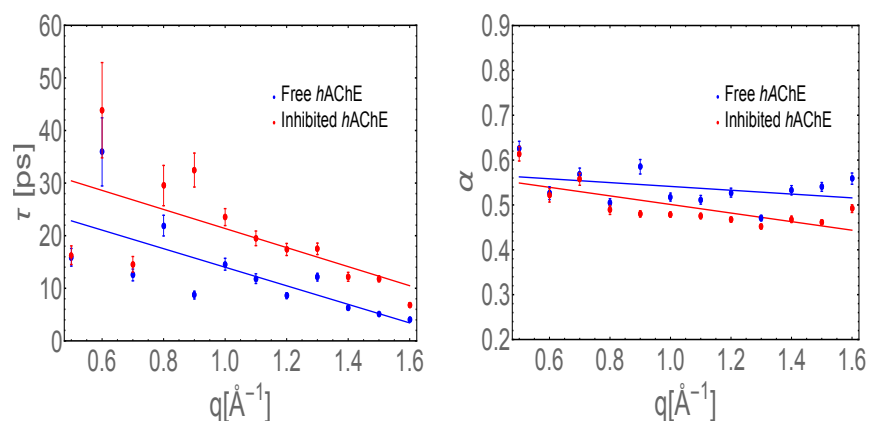


FIGURE III.6. La dépendance en  $q$  des paramètres  $\alpha$  et  $\tau$  ajustés dans le domaine du temps pour l'enzyme libre (bleu) et l'enzyme inhibée (rouge) et les ajustements linéaires correspondants. Les barres d'erreur sont également présentées [56].

domaine du temps motivée par l'idée d'éliminer l'effet visible de la résolution instrumentale. Comme il a été démontré, cette analyse a été menée sur des fonctions intermédiaires de diffusion déconvoluées de la résolution instrumentale qui ont été extraites grâce à la méthode de déconvolution utilisée et impliquant l'application des transformées de Fourier discrètes sur les spectres mesurés en fréquence [56]. Toutefois, l'application de ces transformées de Fourier numériques est nécessairement accompagnée par des erreurs de repliement de spectre qui sont difficiles à estimer et qui n'ont pas évidemment lieu si on pense à une analyse directe dans le domaine des fréquences. Le défi maintenant est de développer une méthode d'analyse directe en fréquences en évitant les transformées de Fourier discrètes et aussi pour consolider les résultats trouvés en temps.

**3.1. Modèle dans le domaine des fréquences.** On part de la forme ci-dessous du facteur de structure dynamique "idéal" représentant la transformée de Fourier de la forme générique pour la fonction intermédiaire de

diffusion exprimée dans l'équation (III.13),

$$S^{(+)}(\mathbf{q}, t) = EISF(\mathbf{q})\delta(\omega) + (1 - EISF(\mathbf{q}))\tilde{\phi}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) \quad (\text{III.24})$$

où  $\tilde{\phi}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega)$  est la transformée de Fourier de la fonction de relaxation  $\phi^{(+)}(\mathbf{q}, t)$  définie comme suit

$$\tilde{\phi}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} dt e^{-i\omega t} \phi^{(+)}(\mathbf{q}, t). \quad (\text{III.25})$$

Comme il est bien décrit dans l'équation (III.15), ce qu'on mesure expérimentalement dans le domaine des fréquences est la convolution du facteur de structure dynamique "idéal" avec la résolution instrumentale plus un bruit inconnu. Dans le domaine du temps, on a pu négliger le bruit jusqu'à environ 30 ps et à partir de cette limite le bruit est amplifié étant divisé par des petites intensités de la résolution instrumentale. Dans l'analyse en fréquence, on néglige complètement l'effet du bruit sur les spectres mesurés sur toute la gamme des fréquences. Le facteur de structure dynamique mesuré peut être alors écrit sous la forme

$$S_{exp}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) = S^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) * \tilde{R}(\mathbf{q}, \omega) \quad (\text{III.26})$$

avec "\*" est l'intégral de convolution défini auparavant dans l'équation (III.16).

En utilisant l'expression (III.24) de  $S^{(+)}(\mathbf{q}, t)$ ,  $S_{exp}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega)$  peut être exprimé sous la forme

$$\boxed{S_{exp}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) = EISF(\mathbf{q})\tilde{R}(\mathbf{q}, \omega) + (1 - EISF(\mathbf{q}))(\tilde{\phi}^{(+)} * \tilde{R})(\mathbf{q}, \omega)}. \quad (\text{III.27})$$

Afin de tenir en compte du comportement asymptotique auto-similaire qui est considéré comme une propriété universelle de la dynamique des protéines, la fonction Mittag-Leffler "étirée", qui est caractérisé par une décroissance asymptotique en loi de puissance exprimée dans l'équation (III.23), a été utilisée pour décrire la fonction de relaxation (voir équation (III.19)). En utilisant

la relation suivante entre  $\tilde{\phi}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega)$  et la transformée de Laplace de  $\phi^{(+)}(\mathbf{q}, t)$

$$\tilde{\phi}^{(+)}(\omega) \stackrel{\epsilon \rightarrow 0}{\sim} \frac{1}{\pi} \operatorname{Re}\{\hat{\phi}^{(+)}(i\omega + \epsilon)\}, \quad (\text{III.28})$$

tels que  $\tilde{\phi}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega)$  est définie dans l'équation (III.25) et

$$\hat{\phi}^{(+)}(s) = \int_0^{\infty} dt \exp(-st) \phi^{(+)}(t), \quad (\operatorname{Re}\{s\} > 0) \quad (\text{III.29})$$

définit la transformée de Laplace de  $\phi^{(+)}(t)$  et étant donnée l'expression suivante de la transformée de Laplace correspondante à la fonction ML "étirée"

$$\hat{\phi}^{(+)}(s) = \frac{1}{s(1 + s^{-\alpha})}, \quad (\text{III.30})$$

on peut trouver facilement la forme analytique simple ci-dessous de la transformée de Fourier de la fonction Mittag-Leffler "étirée",

$$\tilde{\phi}^{(+)}(\omega) = L_{\alpha}(\omega), \quad (\text{III.31})$$

avec

$$L_{\alpha}(\omega) = \frac{\sin\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right)}{\pi\omega\left(\omega^{-\alpha} + \omega^{\alpha} + 2\cos\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right)\right)} \quad (\text{III.32})$$

peut être considérée comme une fonction Lorentzienne généralisée. Il faut noter que la dépendance en  $q$  des toutes les fonctions dans les équations (III.28), (III.30), (III.31) et (III.32) est omise pour simplifier la notation. Toutes ces fonctions sont également exprimées sans échelle de temps.

L'auto-similarité asymptotique aux temps longs de la fonction ML "étirée" (III.23) correspond en utilisant (III.28) à la forme asymptotique ci-dessous de  $\tilde{\phi}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega)$  aux petites fréquences,

$$L_{\alpha}(\omega) \stackrel{\omega \rightarrow 0}{\sim} \sin\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right) \frac{\omega^{\alpha-1}}{\pi} \quad (\text{III.33})$$

ce qui représente une forme également auto-similaire en loi de puissance.

Le défi maintenant est de construire une forme analytique de  $S_{exp}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega)$  ajustable aux données expérimentales. Pour un modèle analytique donné du spectre de résolution  $\tilde{R}(\mathbf{q}, \omega)$ , la convolution de ce dernier avec le modèle

de diffusion  $\tilde{\phi}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega)$  décrit dans les équations (III.31) et (III.32) n'est pas facile à trouver analytiquement. On représente dans la section qui suit une méthode semi-analytique pour la convolution des deux modèles de "fit" donnés,  $\tilde{\phi}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega)$  et  $\tilde{R}(\mathbf{q}, \omega)$ .

**3.2. Méthode de convolution semi-analytique.** Considérons la convolution en fréquences des deux fonctions  $\tilde{\phi}^{(+)}(\omega)$  et  $\tilde{R}(\omega)$  représentant les transformées de Fourier respectives de  $\phi^{(+)}(t)$  et  $R(t)$ ,

$$\tilde{\phi}_R^{(+)}(\omega) = \tilde{\phi}^{(+)}(\omega) * \tilde{R}(\omega), \quad (\text{III.34})$$

où la forme de l'intégrale de convolution est introduite dans l'équation (III.16) et la transformée de Fourier de chacune des deux fonctions  $\phi^{(+)}(t)$  et  $R(t)$  est définie tel qu'on l'a fait dans l'équation (III.25) pour  $\phi^{(+)}(t)$ .

La convolution en fréquences correspond à un simple produit en temps,  $\tilde{\phi}_R^{(+)}(\omega) \leftrightarrow \phi_R^{(+)}(t) = \phi^{(+)}(t)R(t)$  et comme on l'a montré dans l'équation (III.28), elle peut être exprimée en fonction de la transformée de Laplace de  $\phi_R^{(+)}(t)$  tel que,

$$\tilde{\phi}_R^{(+)}(\omega) \stackrel{\epsilon \rightarrow 0}{\sim} \frac{1}{\pi} \text{Re}\{\hat{\phi}_R^{(+)}(i\omega + \epsilon)\}, \quad (\text{III.35})$$

où

$$\hat{\phi}_R^{(+)}(s) = \int_0^{\infty} dt \exp(-st) \phi^{(+)}(t) R(t) \quad (\text{Re}\{s\} > 0) \quad (\text{III.36})$$

est la transformée de Laplace correspondante.

On détaille ici une méthode clé développée dans le domaine de Laplace [57] qui permet de donner une approximation de  $\hat{\phi}_R^{(+)}(s)$  et cela en écrivant la transformée de Laplace inverse de  $\hat{R}(s)$  de la forme suivante,

$$R(t) = \frac{1}{2\pi i} \oint_C ds e^{st} \hat{R}(s), \quad (\text{III.37})$$



où  $C$  est un contour fermé contenant toutes les singularités de la transformée de Laplace de la fonction de résolution  $\hat{R}(s)$ , et en appliquant ensuite l'approximation Padé [71, 72, 73] sur la transformée de Laplace de la fonction de résolution,

$$\hat{R}(s) \approx \frac{P(s)}{Q(s)}, \quad (\text{III.38})$$

avec  $P(s)$  et  $Q(s)$  sont deux polynômes représentant les approximants calculés par l'intermédiaire du théorème des fractions continues. Ils sont d'ordres respectifs  $m$  et  $n$  et développés en  $s - s_0$  où  $s_0$  est le point référence dans l'approximation Padé.

On note d'autre part les racines du polynôme  $Q(s)$ ,  $(s_1, \dots, s_k, \dots, s_n)$  qui représentent les singularités de  $\hat{R}(s)$  et on assume afin de simplifier les notations que toutes les racines de  $Q(s)$  ont une multiplicité égale à 1 tel que  $Q(s) = (s - s_1) \times \dots (s - s_k) \times \dots (s - s_n)$ . En utilisant le théorème des résidus sur  $R(t)$ , on peut écrire

$$\begin{aligned} R(t) &= \sum_k \text{Res} \left( \hat{R}(s) e^{s_k t}, s_k \right) \\ &\approx \sum_k c_k e^{s_k t} \end{aligned} \quad (\text{III.39})$$

où les coefficients  $c_k$  ont la forme

$$c_k = \lim_{s \rightarrow s_k} \left\{ (s - s_k) \frac{P(s)}{Q(s)} \right\}. \quad (\text{III.40})$$

Comme on le montre ci-dessous, une approximation de la transformée de Laplace  $\phi_R^{(+)}(t)$  peut par la suite être obtenue sous la forme d'une somme pondérée de la transformée de Laplace considérée  $\hat{\phi}^{(+)}(s)$  d'arguments décalés

de  $s_k$  [57] tel que,

$$\begin{aligned}
\hat{\phi}_R^{(+)}(s) &\approx \int_0^{+\infty} dt e^{-st} \phi^{(+)}(t) \left( \sum_k e^{s_k t} c_k \right) \\
&= \sum_k c_k \int_0^{+\infty} dt e^{-(s-s_k)t} \phi^{(+)}(t) \\
&= \sum_k c_k \hat{\phi}^{(+)}(s - s_k).
\end{aligned} \tag{III.41}$$

**Exemple :** Afin de tester sa validité, on applique la méthode semi-analytique de convolution détaillée ci-dessus sur l'exemple de l'auto-convolution de deux fonctions Gaussiennes normalisées ayant chacune la forme suivante [57],

$$G_\sigma(\omega) = \frac{e^{-\frac{\omega^2}{\sigma^2}}}{\sqrt{2\pi}\sigma}. \tag{III.42}$$

Elle représente la transformée de Fourier de la fonction

$$g_\sigma(t) = e^{-\frac{(t\sigma)^2}{2}} \tag{III.43}$$

dont la transformée de Laplace est

$$\hat{G}_\sigma(s) = \frac{\sqrt{\frac{\pi}{2}} e^{\frac{s^2}{2\sigma^2}} \operatorname{erfc}\left(\frac{s}{\sqrt{2}\sigma}\right)}{\sigma}, \tag{III.44}$$

où  $\operatorname{erfc}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_x^\infty dt e^{-t^2}$  est la fonction d'erreur complémentaire [65].

Le résultat de l'auto-convolution en  $\omega$  des deux Gaussiennes est une fonction gaussienne d'écart type  $\sqrt{2}\sigma$  ayant l'expression suivante,

$$(G_\sigma * G_\sigma)(\omega) = \frac{e^{-\frac{\omega^2}{4\sigma^2}}}{2\sqrt{\pi}\sigma}. \tag{III.45}$$

La figure (III.7) montre une comparaison entre la fonction Gaussienne auto-convoluée exacte exprimée dans l'équation (III.45) pour  $\sigma = 1$  (ligne continue

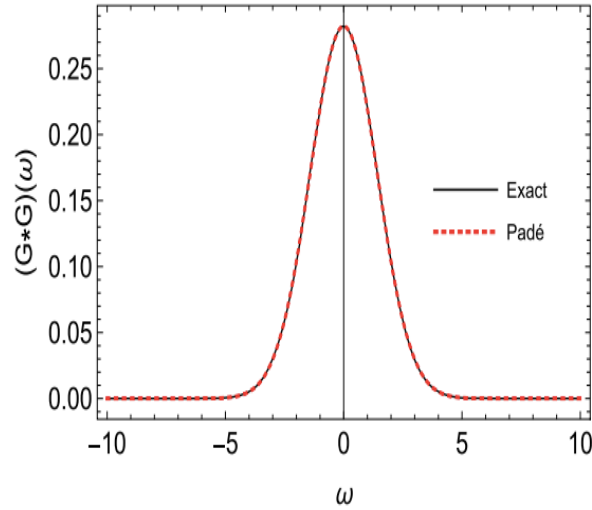


FIGURE III.7. La fonction gaussienne auto-convoluée exacte  $(G_\sigma * G_\sigma)(\omega)$  exprimée dans l'équation (III.45) (ligne continue noire) et celle obtenue en utilisant l'approximation de Padé (ligne discontinue rouge) [57].

noire) et celle calculée par la méthode de convolution développée dans la section (3.2) (ligne pointillée rouge) en appliquant l'approximation Padé sur  $\hat{G}_\sigma(s)$  avec  $s_0 = 1$  et les ordres des polynômes  $P(s)$  et  $Q(s)$  sont  $m = n = 8$ .

**3.3. Modèle pour la résolution instrumentale.** En utilisant (III.27) et en introduisant un paramètre d'échelle  $\tau$ , le modèle pour l'ajustement des données QENS pour l'enzyme libre et inhibée devient de la forme,

$$\boxed{S_{exp}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) = EISF(\mathbf{q})\tilde{R}(\mathbf{q}, \omega) + (1 - EISF(\mathbf{q}))(L_{\alpha,\tau} * \tilde{R})(\mathbf{q}, \omega)} \quad (\text{III.46})$$

où

$$L_{\alpha,\tau}(\omega) = \tau L_\alpha(\tau\omega) \quad (\text{III.47})$$

où  $L_\alpha(\omega)$  est définie dans l'équation (III.32). De la même manière que l'analyse temporelle, l'EISF renseignant sur les amplitudes des mouvements atomiques moyennés est ici un paramètre ajusté simultanément avec la partie

quasi-élastique qui est décrite par les deux paramètres de forme et d'échelle  $\alpha$  et  $\tau$ . Une différence principale entre les deux analyses est le fait que dans le domaine temporel la résolution instrumentale a été éliminée en utilisant la méthode de déconvolution décrite dans la section (2.3) alors qu'en fréquences où on ajuste des spectres convolués avec la résolution instrumentale  $R(\mathbf{q}, \omega)$ , on a besoin d'un modèle pour cette dernière. Dans la suite, on décrit un modèle "raffiné" pour la résolution instrumentale du spectromètre IN6 de l'institut Laue-Langevin à Grenoble qui est représentée par des spectres de Vanadium dépendant de  $q$  et mesurés à une température ambiante. Ces spectres sont décrits le plus souvent par une ou une somme de fonctions Gaussiennes mais comme le montre la figure (III.8) la fonction Gaussienne (courbe pointillée rouge) peut bien "fitter" le pic central du spectres mais pas les ailes. Afin d'améliorer le "fit" et de tenir plus en compte des ailes, on propose un modèle pour  $\tilde{R}(\mathbf{q}, \omega)$  où on convolue une fonction gaussienne normalisée avec une Lorentzienne généralisée,

$$\tilde{R}(\omega) = (L_{\alpha_R, \tau_R} * G_\sigma)(\omega) \quad (\text{III.48})$$

où la fonction  $G_\sigma(\omega)$  est exprimée dans l'équation (III.42) et  $L_{\alpha_R, \tau_R}(\omega) = \tau_R L_{\alpha_R}(\tau_R \omega)$  est une forme mise en échelle temporelle de la fonction (III.32). Pour  $\alpha_R = 1$ , (III.48) est exactement une fonction de Voigt [65], on peut considérer alors que le résultat de la convolution est en effet une fonction de "Voigt généralisée".

L'ajustement du modèle (III.48) aux spectres expérimentaux de Vanadium a été pratiquement fait en deux étapes ; on a commencé en ajustant les spectres à l'expression (III.42). Le  $\sigma$  résultant a été fixé en deuxième étape dans l'expression (III.48) en ajustant les paramètres restants  $\alpha_R$  et  $\tau_R$ . La convolution est obtenue grâce à la méthode semi-analytique de convolution décrite dans la section (3.2) en appliquant l'approximation de Padé sur  $\hat{G}_\sigma(s)$  exprimée dans

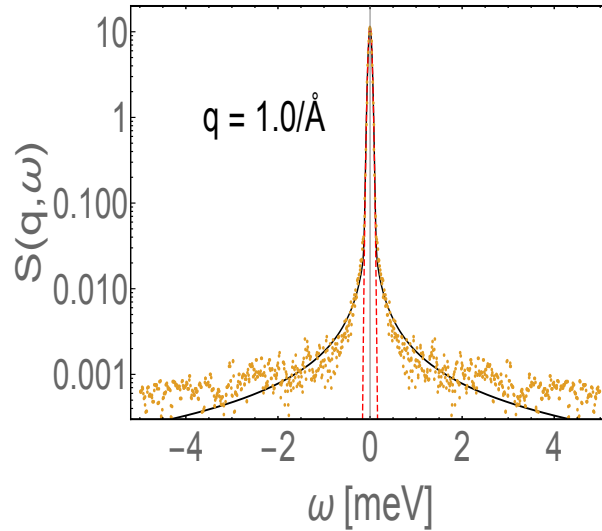


FIGURE III.8. Représentation Lin-Log du spectre de la résolution instrumentale (points oranges) pour  $q = 1 \text{ \AA}^{-1}$  et le "fit" correspondant en utilisant le modèle décrit dans l'équation (III.48) (courbe continue noire) Vs le "fit" en utilisant une simple Gaussienne (ligne discontinue noire) [57].  $\omega$  est ici un transfert d'énergie.

l'équation (III.44). Les polynômes  $P(s)$  et  $Q(s)$  sont d'ordres  $m = n = 8$  et le point référence choisi est égal à la valeur du  $\sigma$  "fitté". La figure (III.8) montre le spectre de Vanadium pour  $q = 1 \text{ \AA}^{-1}$  (les points jaunes) et le "fit" correspondant (ligne noire) en utilisant le modèle raffiné décrit ci-dessus [57]. Le paramètre  $\sigma$  ajusté est égal à 0,036 meV ce qui est cohérent avec la résolution élastique du spectromètre IN6 égale à  $70 \mu\text{eV}$  pour le neutron incident de longueur d'onde,  $\lambda = 5,12 \text{ \AA}$ .

**3.4. Résultats dans le domaine des fréquences.** La partie gauche de la figure (III.9) montre le spectre QENS convolué avec la résolution instrumentale correspondant à l'enzyme hAChE libre (courbe pointillée bleue) pour une seule valeur de  $q = 1 \text{ \AA}^{-1}$  et le "fit" correspondant selon la forme (III.46) en

utilisant les modèles (III.48) et (III.31) respectivement pour la résolution instrumentale  $\tilde{R}(\mathbf{q}, \omega)$  et la contribution QENS,  $\tilde{\phi}(\mathbf{q}, \omega)$ , où la convolution des deux modèles a été obtenue en appliquant la méthode de convolution semi-analytique décrite dans la section (3.2)[57].

La courbe grise dans la partie droite de la même figure (III.9) représente la différence des spectres QENS correspondants à l'enzyme libre (hAChE) et inhibée (hAChE+HupA) et celle en Maganta représente la différence des modèles d'ajustement correspondants [57]. Les différences observées sont subtiles et sont de l'ordre inférieur à un pour-cent. Comme on peut le voir, l'ajustement reproduit très bien les données expérimentales, ce qui montre que le modèle utilisé convoluée avec la résolution instrumentale est sensible à ces petits changements dans la dynamique interne de l'enzyme hAChE.

La diminution de l'amplitude de la ligne élastique montrée dans la figure (III.9) est similaire pour tous les valeurs de  $q$  (ceci n'est pas montré ici) et elle est systématiquement récompensée par un élargissement de la bande quasi-élastique, ce qui est imposé par la normalisation des spectres exprimée dans l'équation (III.12). Le changement de la dynamique interne de l'enzyme est alors aussi systématique et cela peut se voir également dans la variation du paramètre EISF ajusté représenté dans la figure (III.10). Les valeurs de l'EISF ajustées correspondes à l'enzyme inhibée sont systématiquement moins importantes que celles de l'enzyme en forme libre ce qui peut être traduit par une augmentation des amplitudes moyennées des atomes d'hydrogène [57].

Concernant les paramètres de forme  $\alpha$  et d'échelle de temps  $\tau$ , les deux diminuent en  $q$  comme le montre la figure (III.11) ce qui indique que les mouvements localisés sont plus rapides et moins exponentiels que les mouvements globaux. Dans le cas de l'enzyme inhibée par le ligand HupA, les valeurs du paramètre  $\tau$  ajusté sont systématiquement plus importantes et les valeurs  $\alpha$

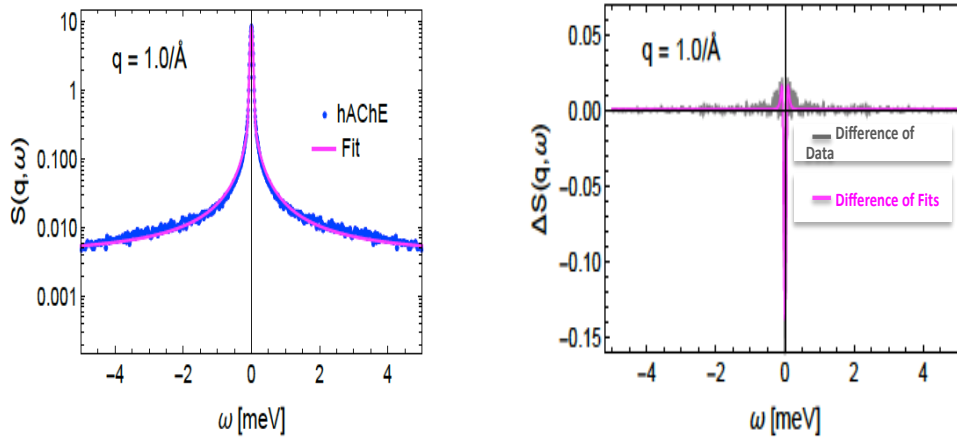


FIGURE III.9. Partie gauche : Le spectre QENS pour l'enzyme hAChE libre (points bleus) pour  $q = 1 \text{ \AA}^{-1}$  et le "fit" correspondant selon la forme (III.46) (ligne en maganta). Partie droite : La différence des spectres QENS mesurées entre l'enzyme libre et inhibée pour  $q = 1 \text{ \AA}^{-1}$  (ligne grise) et la différence des modèles de "fit" correspondants (ligne en maganta) [57].

sont plus petites. La dynamique de l'enzyme hAChE devient alors plus lente et de forme moins exponentielle sous l'effet de l'inhibition du ligand [57].

La variation en  $q$  des paramètres ajustés dans le domaine des fréquences et la différence entre les deux systèmes enzyme sans et avec ligand sont systématiques et cohérentes avec celles trouvées dans le domaine du temps présentées dans les figures (III.5) et (III.6). Toutefois et contrairement aux paramètres ajustés en temps, la dépendance du paramètre  $\alpha$  en  $q$  est ici plus prononcée et celle du paramètre  $\tau$  semble être plus faible. Cela peut s'expliquer par la forte inter-dépendance des paramètres de "fit" ainsi que l'effet important de la résolution instrumentale qui masque une grande partie du véritable facteur de structure dynamique.

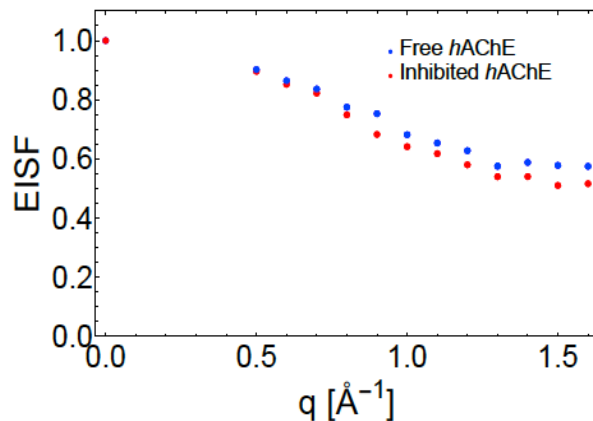


FIGURE III.10. Les valeurs des EISF dépendant de  $q$  ajustées dans le domaine des fréquences correspondants au hAChE libre et celle inhibée (bleu et rouge respectivement). Les barres d'erreurs ne sont pas ici visibles [57].

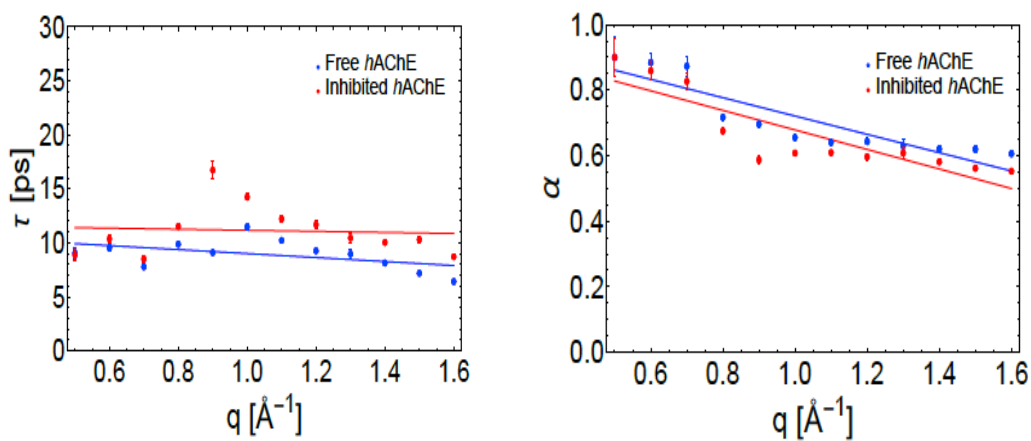


FIGURE III.11. La dépendance en  $q$  des paramètres ajustés  $\tau$  et  $\alpha$  et les "fit" linéaires correspondants correspondants à l'enzyme libre (bleu) et inhibée (rouge). Les barres d'erreur sont également présentées mais pas trop visibles pour certaines valeurs de  $q$  [57].



Il est important de mentionner que l'estimation des barres d'erreur qui est assurée dans le travail présent par le package "Wolfram Mathematica" ne semble pas être crédible surtout dans le cas de l' $EISF(\mathbf{q})$  où les valeurs des barres d'erreurs sont presque nulles (voir les figures (III.5) et (III.10)). La comparaison entre les résultats trouvés en temps et en fréquences ainsi que la comparaison entre les différences des spectres expérimentaux et les différences des courbes ajustées correspondantes (ce qui est montré dans la figure (III.9)) forment le seul moyen pour pouvoir montrer la qualité du modèle utilisé.

**3.5. Interprétation des résultats.** On a montré dans la section précédente qu'en suivant une méthode d'analyse minutieuse avec l'utilisation d'un modèle adéquat, on est capable de détecter des changements subtiles mais systématiques dans la dynamique de l'enzyme hAChE sous l'effet inhibiteur du ligand non-covalent HupA. Ces changements sont bien visibles dans la variation et les différences systématiques des paramètres ajustés entre enzyme sans et avec ligand.

Afin de donner une interprétation des paramètres ajustés, on considère le modèle de diffusion confinée d'une particule classique dans un potentiel harmonique de la forme

$$V(x) = \frac{1}{2}Kx^2, (K > 0), \quad (\text{III.49})$$

( $x$  est la position de la particule diffusante) décrit par le processus Ornstein-Uhlenbeck (OU) [74] où la fonction d'auto-corrélation de déplacement décroît de manière exponentielle,

$$\langle x(0)x(t) \rangle = \langle x^2 \rangle \exp(-\eta t) \quad (\text{III.50})$$

et la constante de relaxation  $\eta$  est reliée à la constante de diffusion  $D$  par

$$D = \langle x^2 \rangle \eta. \quad (\text{III.51})$$

Afin de décrire des processus de relaxation non exponentiels, l'équation de Fokker-Planck a été généralisée en une équation fractionnaire et la fonction Mittag-Leffler "étirée" apparaît dans sa solution générale, décrivant un processus OU fractionnaire [75, 76]. La fonction d'auto-corrélation de déplacement correspondante est de la forme,

$$\langle x(0)x(t) \rangle = \langle x^2 \rangle E_\alpha(-\eta_\alpha t^\alpha), \quad (\text{III.52})$$

où  $\eta_\alpha$  est la constante de relaxation "fractionnaire" tel que  $\eta_\alpha = \tilde{\tau}^{1-\alpha}\eta_r$  ( $\tilde{\tau}$  est un paramètre d'échelle de temps introduit dans l'équation Fokker-Planck fractionnaire). Le modèle correspondant décrit la diffusion d'un atome de la protéine dans un potentiel harmonique "rugueux" qui peut avoir la forme,

$$V_r(x) = V(x) + \delta V(x) \quad (\text{III.53})$$

où  $V(x)$  est la composante "lisse" qui tend à maintenir  $x$  à zéro et la composante  $\delta V(x)$  est la composante "rugueuse" qui tend à piéger temporairement  $x$  dans l'un des minima locaux [77].

Ce modèle décrivant la diffusion de la variable  $x$  correspondant à un atome représentatif de la protéine dans un potentiel rugueux peut être assimilé à l'image du "paysage d'énergie libre" proposé par Hans Frauenfelder qui décrit la surface d'énergie potentielle de la protéine en fonction de ses coordonnées conformationnelles et représente de manière qualitative la dynamique de la protéine sous forme d'une succession des sauts configurationnels entre les minima de son énergie libre représentant les sous-états conformationnels [78]. Motivé par l'idée de Frauenfelder, Zwanzig a développé en 1988 un modèle de diffusion dans un potentiel unidimensionnel rugueux en donnant une forme Gaussienne au coefficient de diffusion effectif en fonction de la hauteur de barrière séparant les minima locaux [79] (voir la suite de cette section).

On considère ici la diffusion de la variable dynamique décrite dans l'équation (III.5) dans un potentiel harmonique rugueux tel que,

$$x(t) \equiv \delta\rho_\alpha(\mathbf{q}, t). \quad (\text{III.54})$$

La figure (III.12) représente un sketch d'un potentiel harmonique rugueux.

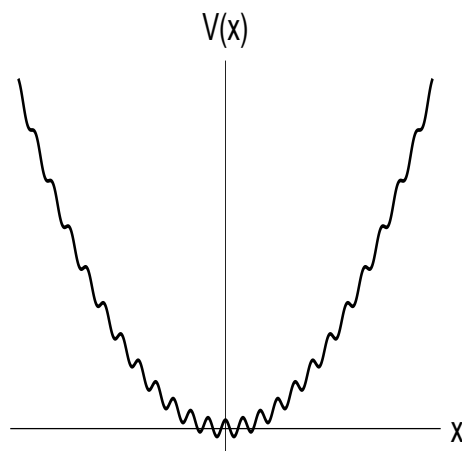


FIGURE III.12. Sketch d'un potentiel harmonique rugueux.

Le paramètre EISF ajusté indique qu'en présence du ligand HupA les amplitudes moyennées des mouvements des atomes d'hydrogène deviennent plus larges, ce qui correspond à une diminution des constantes de force de la composante lisse du potentiel harmonique [57]. Ceci correspond dans l'analyse en modes normaux à un "ramollissement" des modes de basses fréquences. Les résultats qu'on trouve sont ainsi compatibles avec des observations faites par Peters et al [80] et Balog et al [81]. Les derniers trouvent au moyen des modes normaux que la présence du médicament anticancéreux le méthotrexate "ramollisse" les vibrations de basses fréquences de la protéine, le dihydrofolate. Cette observation ne peut toutefois pas être généralisée puisque des résultats contraires correspondants à la même enzyme hAChE sont obtenus en présence du ligand covalent le Soman qui se fixe à l'enzyme d'une

manière irréversible [82]. L'augmentation des amplitudes moyennées des mouvements d'atomes d'hydrogène peut être expliquée par le fait que le ligand se fixe d'une manière réversible engendrant des changements de conformations importants de la molécule et que les échelles de temps vues par le neutron qui s'étend sur quelques pico-secondes sont beaucoup plus courtes que celles de la cinétique de la fixation du ligand qui s'étend sur quelques nanosecondes [83, 54]. La vision que le neutron donne représente alors une superposition de différents états de la molécule moyennés entre enzyme en état libre et en état de fixation avec ligand.

Le paramètre  $\alpha$  ajusté montre que la relaxation devient moins exponentielle en présence du ligand [56, 57]. Afin de donner une interprétation physique aux résultats trouvés correspondants à ce paramètre, on écrit la fonction Mittag-Leffler comme une superposition continue des fonctions exponentielles

$$\phi^{(+)}(t) = \int_0^{\infty} d\lambda p(\lambda) \exp(-\lambda t) \quad (\text{III.55})$$

avec  $\lambda$  est un taux de relaxation adimensionnel et le spectre de taux de relaxation [84]

$$p(\lambda) = \frac{\sin(\pi\alpha)}{\pi\lambda(\lambda^{-\alpha} + \lambda^{\alpha} + 2\cos(\pi\alpha))} \quad (\text{III.56})$$

qui est normalisé tel que  $\int_0^{\infty} d\lambda p(\lambda) = 1$ . La forme (III.56) est obtenue en utilisant [85]

$$p(\lambda) = \frac{1}{\pi} \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \left( \text{Im} \left\{ \hat{\phi}^{(+)}(-\lambda - i\epsilon) \right\} \right) \quad (\text{III.57})$$

avec  $\hat{\phi}(s)$  est la transformée de Laplace de la fonction de relaxation dont l'expression est donnée dans l'équation (III.30).

**Démonstration de (III.57) :** En effet en appliquant la transformée de Laplace sur (III.55) et en remplaçant  $\lambda$  par  $\mu$ , on obtient

$$\hat{\phi}^{(+)}(s) = \int_0^{\infty} d\mu \frac{p(\mu)}{\mu + s}. \quad (\text{III.58})$$

En utilisant cette dernière, on a

$$\begin{aligned} \frac{1}{\pi} \operatorname{Im} \left\{ \hat{\phi}^{(+)}(-\lambda - i\epsilon) \right\} &= \frac{1}{\pi} \int_0^\infty d\mu \operatorname{Im} \left\{ \frac{p(\mu)}{\mu - \lambda - i\epsilon} \right\} \\ &= \frac{1}{\pi} \int_0^\infty d\mu p(\mu) \frac{\epsilon}{(\mu - \lambda)^2 + \epsilon^2}. \end{aligned} \quad (\text{III.59})$$

Dans la limite  $\epsilon \rightarrow 0$ , (III.59) aboutit à

$$\begin{aligned} \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{1}{\pi} \operatorname{Im} \left\{ \hat{\phi}^{(+)}(-\lambda - i\epsilon) \right\} &= \int_0^\infty d\mu \delta(\mu - \lambda) p(\mu) \\ &= p(\lambda). \end{aligned} \quad (\text{III.60})$$

Le cas particulier  $\alpha = 1$  peut être facilement traité en utilisant la relation (III.57) et l'expression (III.30) pour la transformée de Laplace  $\hat{\phi}^{(+)}(s)$ . Dans ce cas, on trouve  $p(\lambda) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{1}{\pi} \frac{\epsilon}{(1-\lambda)^2 + \epsilon^2} = \delta(1 - \lambda)$ .

Afin de donner une interprétation physique de l'hétérogénéité des taux de relaxation, on utilise le modèle de Zwanzig pour la diffusion dans un potentiel harmonique effectif rugueux. Dans la référence [79], Zwanzig a dérivée la forme Gaussienne ci-dessous pour le coefficient de diffusion, exprimée en fonction de la hauteur de barrière d'énergie entre deux minima

$$D = D_0 \exp(-[\beta \Delta E]^2), \quad (\text{III.61})$$

où  $\beta = \frac{1}{k_B T}$  ( $k_B$  étant la constante de Boltzmann). Il est important de mentionner que Zwanzig considère dans son modèle une diffusion normale dans un potentiel à rugosité mono-disperse ( $\Delta E = \text{constante}$ ). Dans le cas présent, on considère la diffusion anormale dans un potentiel rugueux à rugosité poly-disperse.

En utilisant la proportionnalité du coefficient de diffusion et de la constante de relaxation et en introduisant la hauteur de barrière d'énergie adimensionnelle

$$\epsilon = \beta \Delta E, \quad (\text{III.62})$$

on obtient par la suite la forme ci-dessous sans dimension pour le tau de relaxation

$$\lambda = \frac{\eta}{\eta_0} = \exp(-\epsilon^2) \quad (\text{III.63})$$

ce qui permet de traduire le spectre du taux de relaxation  $p(\lambda)$  en un spectre de hauteurs de barrière énergétique  $p(\epsilon) = \left| \frac{d\lambda}{d\epsilon} \right| p(\lambda)$ , qui a la forme analytique ci-dessous,

$$p(\epsilon) = \frac{1}{\pi} \frac{2\epsilon \sin(\pi\alpha)}{\exp(\alpha\epsilon^2) + \exp(-\alpha\epsilon^2) + 2 \cos(\pi\alpha)}. \quad (\text{III.64})$$

et qui dépend uniquement du paramètre  $\alpha$ .

La figure (III.13) montre les spectres des hauteurs des barrières d'énergie dépendant de  $q$  correspondants à l'enzyme libre et inhibée qui sont obtenus en utilisant les paramètres  $\alpha$  ajustés dans le domaine du temps et présentés dans la figure (III.6) [56]. La figure (III.13) montre que les spectres correspondants à l'enzyme inhibée (courbes en rouge) sont décalés vers des barrières d'énergie plus élevés ce qui indique que la fixation du ligand mène à la diffusion de notre variable dynamique (III.54) dans un potentiel plus "rugueux". Pour chacune des deux séries de spectres, ces derniers sont décalés pour des valeurs de  $q$  croissantes vers des valeurs de barrières plus élevées. Cette observation montre que les mouvements protéiques locaux prennent lieu dans un potentiel plus "rugueux" que les mouvements globaux.

Les résultats trouvés peuvent être résumés dans le sketch (III.14) qui montre la superposition des potentiels d'énergie correspondants à l'enzyme inhibée (potentiel en rouge) et l'enzyme libre (potentiel en bleu). Dans le cas de l'enzyme inhibée, la surface d'énergie du potentiel est plus rugueuse en reflétant ainsi le "shift" des spectres de barrières d'énergie vers des valeurs plus importantes et la courbure du potentiel est plus réduite ce qui traduit

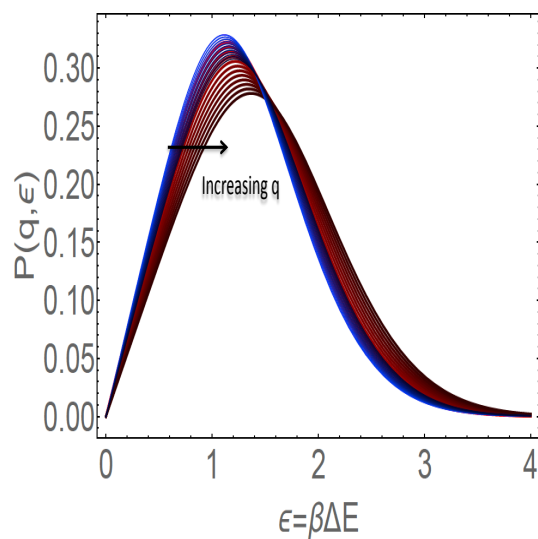


FIGURE III.13. Les spectres de barrières d'énergie modèles obtenus en utilisant les paramètres  $\alpha$  ajustés présentés dans la partie droite de la figure (III.11) pour  $q = 0, 5/0, 6 \dots 1, 6 \text{ \AA}^{-1}$  (de haut vers le bas) [56].

l'augmentation des amplitudes moyennées des mouvements des atomes d'hydrogène dans le cas du présence du ligand HupA. Il est important de noter que l'irrégularité des potentiels reflète l'hétérogénéité des taux de relaxation.

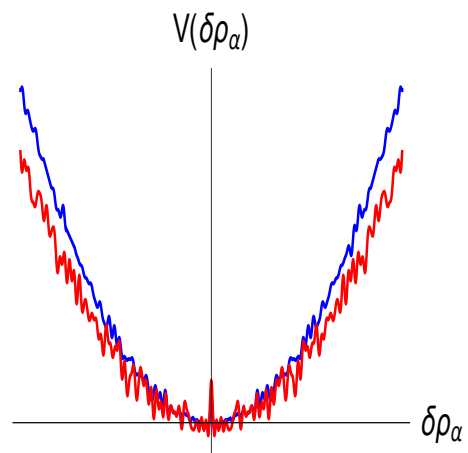


FIGURE III.14. Sketch du potentiel d'énergie effectif correspondant à l'enzyme hAChE libre (bleu) et en complexe avec le ligand HupA (rouge) [56].



## Contexte physique et mathématique du modèle QENS

### 1. Description *ab initio* des phénomènes de relaxation

Une justification de l'utilisation de la fonction ML "étirée", pour décrire les fonctions de relaxation mesurées, peut être développée dans le cadre de la généralisation de l'équation de Langevin qui décrit le mouvement stochastique d'une particule brownienne.

**1.1. Équation de Langevin.** Le mouvement brownien doit son nom à Robert Brown, un botaniste anglais qui décrivit en 1827 son observation au microscope de l'agitation incessante et chaotique des petites particules de taille d'ordre du micromètre, associées à des grains de pollen du *Clarkia Pulchella* dispersées dans l'eau et il se posa la question sur la nature de ce mouvement stochastique [86]. Il fallait attendre longtemps pour que cette observation soit traitée de point de vue théorique.

Paul Langevin a proposé en 1908 une équation de mouvement pour décrire le mouvement brownien [87], en supposant qu'une particule brownienne de masse  $M$  est soumise à deux types de forces résultantes de son interaction avec son milieu ambiant :

- Une force de frottement proportionnelle à la vitesse  $v$  de la forme,  $-\alpha v$ , où  $\alpha = 6\pi\mu a$  est le coefficient de friction déterminé par la loi de Stokes et exprimée en fonction du diamètre de la particule (supposée sphérique),  $a$ , et la viscosité du solvant,  $\mu$ .

- Une force stochastique  $F_s(t)$  due à l'impact des collisions aléatoires avec les molécules du fluide environnant et indépendante de la vitesse de la particule brownienne. Sans cette force, la résistance visqueuse finirait par arrêter la particule brownienne.

L'équation de Langevin décrivant le mouvement d'une particule brownienne libre soumise à ces deux forces est alors,

$$M \frac{dv}{dt} = -\alpha v + F_s(t), \quad (\text{IV.1})$$

en mentionnant ici qu'on considère une seule direction dans un système considéré isotrope.

Pour les considérations suivantes il convient d'écrire l'équation (IV.1) sous une forme normalisée par la masse,

$$\boxed{\frac{dv}{dt} + \eta v = f_s(t)} \quad (\text{IV.2})$$

où  $\eta = \alpha/M$  et  $f_s(t) = F_s(t)/M$ .

La force stochastique  $f_s(t)$  est représentée par un "bruit blanc" Gaussien vérifiant

$$\langle f_s(t) \rangle = 0, \quad (\text{IV.3})$$

et

$$\langle f_s(t) f_s(0) \rangle = 2\alpha k_B T \delta(t), \quad (\text{IV.4})$$

où  $k_B$  est la constante de Boltzmann,  $T$  est la température en Kelvin et  $\langle \dots \rangle$  est une moyenne temporelle. La distribution de Dirac  $\delta(t)$  indique qu'il n'y a pas d'auto-corrélation de la force aléatoire à l'échelle de temps caractéristique de la vitesse de la particule brownienne. On parle d'une séparation des échelles de temps entre celle de la force aléatoire (variable dynamique "rapide") et celle de la vitesse (variable dynamique "lente"). L'équation (IV.4) montre que l'amplitude de la force fluctuante est liée au coefficient de frottement  $\alpha$  décrivant

la dissipation de l'énergie cinétique de la particule brownienne. Cette relation est bien connue sous le nom de la relation 'fluctuation-dissipation' [88].

Pour les considérations discutées, il convient de définir la fonction d'auto-corrélation de vitesse normalisée

$$\psi(t) = \frac{\langle v(t)v(0) \rangle}{\langle v^2 \rangle}. \quad (\text{IV.5})$$

La séparation des échelles de temps mentionnée auparavant mène à

$$\langle f_s(t)v(0) \rangle = 0, \quad (\text{IV.6})$$

où  $\langle \dots \rangle$  est ici une moyenne sur les états initiaux de la vitesse, ce qui donne à partir de l'équation (IV.2) une équation différentielle de la forme

$$\boxed{\frac{d}{dt}\psi(t) + \eta\psi(t) = 0}, \quad (\text{IV.7})$$

dont la solution est une fonction exponentielle,

$$\psi(t) = \exp(-\eta t). \quad (\text{IV.8})$$

La séparation entre les mouvements lents de la "grosse" particule brownienne et les mouvements rapides des molécules "légères" du fluide ambiant conduit donc à une fonction de relaxation qui décroît de manière exponentielle.

**1.2. Équation de Langevin généralisée.** La séparation des échelles de temps était une hypothèse justifiée dans le cas de la particule brownienne, mais elle n'est pas valable si la particule considérée est en interaction avec des particules de la même taille et masse, comme dans un liquide homogène. Elle n'est pas non plus valable dans un système complexe où une multitude de variables dynamiques avec des échelles de temps caractéristiques très différentes, sont couplées.

Afin d'éviter l'hypothèse de séparation des échelles de temps, R. Zwanzig et H. Mori ont développé un formalisme de projection qui permet d'établir une

équation de mouvement pour les fonctions de corrélation d'un ensemble quelconque de variables dynamiques  $A_1(t), \dots, A_f(t)$ , sans recourir à l'hypothèse de la séparation des échelles de temps concernant la "variable d'intérêt" et le "reste" [88, 89]. Dans ce contexte, ils dérivent une équation de Langevin généralisée (ELG) qui a la forme de l'équation de Langevin, mais qui est une équation de mouvement parfaitement déterministe.

La théorie de l'ELG est basée sur le concept de projection, et pour cette raison on définit le produit scalaire  $(A, B)$  des deux observables classiques  $A(p, q)$  et  $B(p, q)$  par la moyenne thermique,

$$(A, B) = \int d^n p d^n q \rho_{eq}(p, q) A^*(p, q) B(p, q) \quad (\text{IV.9})$$

où  $(p, q)$  est l'ensemble des quantités de mouvements et coordonnées généralisées et  $\rho_{eq} = \exp(-\beta H(p, q)) / \int d^n p d^n q H(p, q)$  est la fonction de distribution d'équilibre, où  $H(p, q)$  est la fonction de Hamilton du système. On note qu'une fonction de corrélation est un produit scalaire de la forme

$$c_{AB}(t) = \langle A^*(0)B(t) \rangle = (A(0), B(t)) \quad (\text{IV.10})$$

On se limite ici au cas d'une seule variable d'intérêt, ainsi qu'à une description du système en question dans le cadre de la mécanique classique.

L'opérateur de projection sur une variable de l'espace de phase  $A \equiv A(p, q)$  est construit tel que

$$\mathcal{P} = A(A, A)^{-1}(A, \cdot) \quad (\text{IV.11})$$

et le projecteur orthogonal

$$\mathcal{Q} = 1 - \mathcal{P}, \quad (\text{IV.12})$$

ce qui permet de construire des variables de l'espace de phase qui sont non corrélées. En introduisant l'opérateur de Liouville

$$\mathcal{L} = \sum_i \left\{ \frac{\partial H}{\partial p_i} \frac{\partial}{\partial q_i} - \frac{\partial H}{\partial q_i} \frac{\partial}{\partial p_i} \right\} \quad (\text{IV.13})$$

et en supposant qu'une variable dynamique  $A(p, q)$  appartient à un sous-espace uni-dimensionnel des "variables pertinentes" et ne dépend pas explicitement du temps ( $A \equiv A(p(t), q(t))$ ), on obtient

$$\frac{dA(t)}{dt} = \mathcal{L}A(t) \quad (\text{IV.14})$$

ce qui donne la solution formelle

$$A(t) = \exp(t\mathcal{L})A(0). \quad (\text{IV.15})$$

Dans le but de dériver l'équation de Langevin généralisée, on écrit l'opérateur de Liouville sous la forme de la somme de deux parties orthogonales par rapport à une variable dynamique  $A$  choisie,

$$\mathcal{L} = \mathcal{P}\mathcal{L} + \mathcal{Q}\mathcal{L}, \quad (\text{IV.16})$$

où les projecteurs  $\mathcal{P}$  et  $\mathcal{Q}$  sont donnés par les équations (IV.11) et (IV.12).  $\mathcal{P}\mathcal{L}$  permet de générer des déplacements infinitésimaux en temps dans un sous-espace de l'espace de phase et  $\mathcal{Q}\mathcal{L}$  dans le sous-espace orthogonal, des variables "non pertinentes". On utilise la forme suivante pour l'opérateur identité [88]

$$e^{t\mathcal{L}} = e^{t\mathcal{Q}\mathcal{L}} + \int_0^t d\tau e^{(t-\tau)\mathcal{L}} \mathcal{P}\mathcal{L} e^{\tau\mathcal{Q}\mathcal{L}} \quad (\text{IV.17})$$

et on multiplie par la suite les deux côtés de l'équation (IV.17) par  $\mathcal{Q}\mathcal{L}A$  [88]. Le développement du côté gauche de l'équation (IV.17) donne d'une part

$$e^{t\mathcal{L}} \mathcal{Q}\mathcal{L}A = \frac{\partial}{\partial t} A(t) + \underbrace{e^{t\mathcal{L}} A(A, A)^{-1}(A, \mathcal{L}A)}_{A(t)}. \quad (\text{IV.18})$$

En introduisant d'autre part la force généralisée

$$\boxed{f^+(t) = e^{t\mathcal{Q}\mathcal{L}} \mathcal{Q}\mathcal{L}A} \quad (\text{IV.19})$$

le côté droit de l'équation (IV.17) peut être développée sous la forme suivante

$$e^{t\mathcal{L}} + \int_0^t d\tau e^{(t-\tau)\mathcal{L}} \mathcal{P} \mathcal{L} e^{\tau\mathcal{L}} = f^+(t) - \int_0^t d\tau A(t-\tau)(A, A)^{-1}(\mathcal{L}A, f^+(\tau)). \quad (\text{IV.20})$$

L'égalité des deux équations (IV.18) et (IV.20) aboutit à la fin à une équation de mouvement déterministe de la forme générale

$$\frac{\partial}{\partial t} A(t) + \Omega A(t) + \int_0^t d\tau \kappa(t-\tau) A(\tau) = f^+(t) \quad (\text{IV.21})$$

où  $\Omega$  a la forme

$$\Omega = (A, A)^{-1}(A, \mathcal{L}A) \quad (\text{IV.22})$$

et le noyau  $\kappa(t)$ , également appelée fonction mémoire, est donnée par

$$\kappa(t) = (A, A)^{-1}(\mathcal{L}A, f^+(t)). \quad (\text{IV.23})$$

Sachant que  $(A, \mathcal{L}A) = (A(0), \dot{A}(0)) = 0$  pour un système classique qui est symétrique dans le temps, il en suit que dans le cas classique

$$\Omega = 0, \quad (\text{IV.24})$$

et sachant que  $\mathcal{L}A = \dot{A}(0) = f^+(0)$ , la fonction mémoire peut être écrite sous la forme

$$\kappa(t) = (A, A)^{-1}(f^+(0), f^+(t)). \quad (\text{IV.25})$$

Avec ceci l'équation (IV.21) ressemble donc à l'équation de Langevin normale,

$$\boxed{\frac{\partial}{\partial t} A(t) + \int_0^t d\tau \kappa(t-\tau) A(\tau) = f^+(t)} \quad (\text{IV.26})$$

si l'on interprète le terme de convolution comme terme de friction et la force projetée comme force fluctuante. La relation 'fluctuation-dissipation' est retrouvée en considérant la forme de la fonction mémoire qui est par construction la fonction d'auto-corrélation de la force  $f^+(t)$  (équation (IV.25)).

Par construction, la force projetée,  $f^+(t)$ , est orthogonale par rapport à  $A \equiv A(0)$

$$(A, f^+(t)) = 0, \quad (\text{IV.27})$$

ce qui donne, partant de (IV.26), une équation de mouvement intégrodifférentielle fermée pour la fonction d'auto-corrélation,  $C_{AA}(t) = (A(0), A(t))$ ,

$$\boxed{\frac{\partial}{\partial t} C_{AA}(t) + \int_0^t d\tau \kappa(t - \tau) C_{AA}(\tau) = 0} \quad (\text{IV.28})$$

**1.3. Modélisation de la fonction de relaxation.** L'équation de Langevin généralisée représente une forme qui peut être assimilée à l'équation de Langevin étant déterministe mais qui est très compliquée à résoudre. L'objectif de cette section est de trouver la forme d'une fonction de corrélation qui vérifie l'équation de Langevin généralisée tout en partant d'une connaissance de sa forme asymptotique ainsi que celle de la fonction mémoire correspondante et en se basant sur des arguments de mise en échelle et sur des outils de l'analyse asymptotique.

La méthode de mise en échelle qu'on développe dans la suite et qui traite l'aspect relaxation des fonctions de corrélation se situe dans le contexte d'une continuité des travaux traitant différents aspects de la dynamique brownienne. En 2003, G. Kneller, K. Hinsen et G. Sutmann ont étudié, par simulation d'un fluide Lennard-Jones, l'effet de la variation de la masse d'une molécule cible dans le solvant sur l'exponentialité de la fonction d'auto-corrélation de vitesse [90]. Ce travail a montré que l'augmentation de la masse de la molécule cible mène à une réduction de l'amplitude de la fonction mémoire et à une forme exponentielle de la fonction d'auto-corrélation de vitesse, ce qui caractérise un comportement brownien. Plus tard, G. Kneller et G. Sutmann ont montré que cet effet peut être obtenu mathématiquement par une procédure

de mise en échelle de la fonction mémoire correspondante à la fonction d'auto-corrélation de vitesse, sachant qu'elle porte un facteur 1/masse de la molécule cible [91]. En 2014, G. Kneller a généralisé cette procédure de mise en échelle à la diffusion anormale [92].

Le point de départ pour la procédure de mise en échelle est l'expression de la fonction de relaxation à modéliser  $\phi(\mathbf{q}, t)$  exprimée dans l'équation (III.7) qui s'agit d'une fonction d'auto-corrélation de la variable dynamique  $\delta\hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}, t)$ , ce dernier exprime la variation de la transformée de Fourier en espace de la densité de particule par rapport à sa valeur moyenne (voir équation (III.5)). La variable dynamique à considérer est alors

$$A(\mathbf{q}, t) = \exp(i\mathbf{q} \cdot \mathbf{R}_\alpha(t)) - \langle \exp(i\mathbf{q} \cdot \mathbf{R}_\alpha) \rangle \quad (\text{IV.29})$$

et cette dernière est dépendante dans notre cas de  $\mathbf{q}$ .

La fonction d'auto-corrélation correspondante normalisée

$$\phi(\mathbf{q}, t) = \frac{C_{AA}(\mathbf{q}, t)}{C_{AA}(\mathbf{q}, 0)} \quad (\text{IV.30})$$

représente dans le cas classique une fonction symétrique dans le temps,

$$\phi(\mathbf{q}, t) = \phi(\mathbf{q}, -t), \quad (\text{IV.31})$$

et supposant que  $\phi(-\mathbf{q}, t) = \phi(\mathbf{q}, t)$ . Il en résulte que  $\Omega = (A, A)^{-1}(A(0), LA(0)) = \dot{C}_{AA}(\mathbf{q}, 0) = 0$ , et la fonction de corrélation  $\phi(\mathbf{q}, t)$  vérifie alors l'équation de Langevin généralisée

$$\frac{\partial}{\partial t} \phi(\mathbf{q}, t) + \int_0^t d\tau \phi(\mathbf{q}, t - \tau) \kappa(\mathbf{q}, \tau) = 0. \quad (\text{IV.32})$$

En utilisant  $\phi(\mathbf{q}, 0) = 1$ , la transformée de Laplace de l'équation ci-dessus conduit à la relation suivante entre les transformées de Laplace de la fonction



de relaxation et de la fonction mémoire

$$\hat{\phi}(\mathbf{q}, s) = \frac{1}{s + \hat{\kappa}(\mathbf{q}, s)} \quad (\text{IV.33})$$

où  $\hat{f}(s) = \int_0^\infty dt \exp(-st)f(t)$ ,  $\text{Re}\{s\} > 0$  définie la transformée de Laplace d'une fonction quelconque  $f(t)$ . La fonction de relaxation solution de l'équation (IV.32) peut donc être écrite en utilisant l'intégrale de contour

$$\phi(\mathbf{q}, t) = \frac{1}{2\pi i} \oint ds \frac{\exp(st)}{s + \hat{\kappa}(\mathbf{q}, s)}. \quad (\text{IV.34})$$

1.3.1. *Forme asymptotique de la transformée de Laplace de la fonction mémoire.* Afin de dériver une forme asymptotique de la transformée de Laplace de la fonction mémoire à partir d'une fonction de relaxation correspondante qui présente un comportement asymptotique en loi de puissance, on utilise un théorème de l'analyse asymptotique développé par Hardy, Littelwood et Karamata (HLK) [93] et qui établie une relation entre les comportements asymptotiques d'une certaine classe de fonctions et leurs transformées de Laplace. En introduisant la forme d'une fonction à variation lente  $L(t)$  vérifiant la propriété

$$\lim_{t \rightarrow \infty} L(\mu t)/L(t) = 1, \quad \mu > 0 \quad (\text{IV.35})$$

et en prenant une fonction quelconque  $h(t)$  qui se comporte aux temps longs comme  $L(t)t^\rho$ , avec  $\rho > -1$  ( la fonction  $h(t)$  appartient à une classe de fonctions dite à variation régulière), le théorème HLK dit que

$$h(t) \stackrel{t \rightarrow \infty}{\sim} L(t)t^\rho \iff \hat{h}(s) \stackrel{s \rightarrow 0}{\sim} L(1/s) \frac{\Gamma(1 + \rho)}{s^{1+\rho}}. \quad (\text{IV.36})$$

Les systèmes complexes présentent souvent des processus de relaxation à comportement fortement non-exponentiel. On cite dans ce contexte plusieurs travaux réalisés à des échelles de temps très variées qui observent le caractère multi-échelle de la dynamique. Un mot clé à citer dans ce contexte est l'"auto-similarité" qui est une propriété universelle des systèmes complexes [94, 42, 74,

95]. Afin de prendre en compte le caractère auto-similaire et en lois d'échelle de la dynamique des système complexe telles que sont les protéines, on part d'une fonction de relaxation dont tout ce qu'on connait est la forme de son comportement asymptotique aux temps longs qui est en loi de puissance tel que,

$$\boxed{\phi(t) \stackrel{t \rightarrow \infty}{\sim} \phi^{(\infty)}(t) \equiv \frac{t^{-\alpha}}{\Gamma(1-\alpha)},} \quad (\text{IV.37})$$

exprimée ici sans échelle de temps. Cette forme asymptotique nous permet d'utiliser le théorème HLK introduit dans l'équation (IV.36) afin de trouver une forme asymptotique de sa transformée de Laplace aux petits arguments de Laplace ( $s \rightarrow 0$ ) tel que,

$$\boxed{\phi(t) \stackrel{t \rightarrow \infty}{\sim} \frac{t^{-\alpha}}{\Gamma(1-\alpha)} \iff \hat{\phi}(s) \stackrel{s \rightarrow 0}{\sim} \frac{1}{s^{1-\alpha}}.} \quad (\text{IV.38})$$

En utilisant l'expression (IV.33) de la transformée de Laplace de la fonction de relaxation, on obtient une forme asymptotique en loi de puissance pour la transformée de Laplace de la fonction mémoire

$$\boxed{\hat{\kappa}(s) \stackrel{s \rightarrow 0}{\sim} s^{1-\alpha}.} \quad (\text{IV.39})$$

1.3.2. *Mise en échelle de la fonction mémoire.* On considère la procédure suivante de mise à l'échelle de la fonction mémoire

$$\kappa(\mathbf{q}, t) \rightarrow \kappa_\lambda(\mathbf{q}, t) = \lambda \kappa(\mathbf{q}, t) \quad (\text{IV.40})$$

avec  $\lambda$  est un réel positif qui tend vers 0. Puisque la fonction mémoire reflète le couplage de la variable d'intérêt avec le reste des variables dynamiques du système,  $\lambda \rightarrow 0$  correspond alors à un couplage "faible".

La fonction d'auto-corrélation mise en échelle est obtenue en appliquant la transformée de Laplace inverse de (IV.33) sur la fonction mémoire mise en

échelle  $\kappa_\lambda(\mathbf{q}, t)$  exprimée dans l'équation (IV.40). En effectuant un changement de variable  $s \rightarrow \lambda u_1$ , on a

$$\begin{aligned}\phi_\lambda(\mathbf{q}, t) &= \frac{1}{2\pi i} \oint ds \frac{\exp(st)}{s + \lambda \hat{\kappa}(\mathbf{q}, s)} \\ &\stackrel{s \rightarrow \lambda u_1}{=} \frac{1}{2\pi i} \oint du_1 \frac{\exp(\lambda u_1 t)}{u_1 + \hat{\kappa}(\mathbf{q}, \lambda u_1)}.\end{aligned}\quad (\text{IV.41})$$

Étant donnée la forme asymptotique de la transformée de Laplace de la fonction mémoire (IV.39), alors on a pour  $\lambda \rightarrow 0$  et pour  $u_1 \rightarrow 0$

$$\hat{\kappa}(\lambda u_1) \stackrel{\lambda \rightarrow 0}{\sim} (\lambda u_1)^{1-\alpha} \equiv \lambda^{1-\alpha} \hat{\kappa}(u_1). \quad (\text{IV.42})$$

On répète la procédure de mise en échelle en effectuant un changement de variable  $u_2 = \lambda^{1-\alpha} u_1$  et après avec  $u_3 = \lambda^{1-\alpha} u_2 \dots$  ainsi de suite. Après  $N$  itérations, on obtient

$$\phi_\lambda(\mathbf{q}, t) \stackrel{\lambda \rightarrow 0}{\sim} \frac{1}{2\pi i} \oint du_N \frac{e^{\lambda \sum_{k=0}^{N-1} (1-\alpha)^k u_N t}}{u_N + \lambda^{(1-\alpha)^{N-1}} u_N^{1-\alpha}}. \quad (\text{IV.43})$$

En faisant tendre  $N \rightarrow \infty$ , la fonction d'auto-corrélation mis en échelle prend la forme suivante

$$\phi_\lambda(\mathbf{q}, t) \stackrel{\lambda \rightarrow 0}{\sim} \frac{1}{2\pi i} \oint du \frac{e^{\lambda^{1/\alpha} u t}}{u + u^{1-\alpha}}. \quad (\text{IV.44})$$

Afin d'identifier la fonction  $\phi_\lambda(\mathbf{q}, t)$ , on introduit à ce niveau l'expression de la fonction Mittag-Leffler (ML) 'étirée' et on utilise le fait qu'elle est la transformée de Laplace inverse de  $1/s(1 + s^{-\alpha})$  [65], tel que

$$E_\alpha(-t^\alpha) = \frac{1}{2\pi i} \oint ds \frac{e^{st}}{s(1 + s^{-\alpha})}. \quad (\text{IV.45})$$

La fonction de relaxation mise en échelle  $\phi_\lambda(t)$  peut alors être identifiée à une fonction (ML) "étirée",

$$\phi_\lambda(t) \stackrel{\lambda \rightarrow 0}{\sim} E_\alpha(-\lambda t^\alpha), \quad (\text{IV.46})$$

exprimée ici sans le paramètre d'échelle de temps  $\tau$ .

1.3.3. *Dynamique brownienne fractionnaire.* La fonction Mittag-Leffler "étirée" a été couramment associée à la modélisation fractionnaire et utilisée pour décrire des processus stochastiques à mémoire algébrique longue [20, 25]. Elle représente la solution de l'équation différentielle fractionnaire suivante [20]

$$\boxed{\frac{d}{dt}\phi^{(+)}(t) + {}_0\mathcal{D}_t^{1-\alpha}\phi^{(+)}(t) = 0}, \quad (\text{IV.47})$$

où  $\phi^{(+)}(t)$  vérifie la condition initiale  $\phi(0) = 1$  et le symbole  ${}_0\mathcal{D}_t^{1-\alpha}\phi^{(+)}(t)$  indique la dérivée fractionnaire de Riemann-Liouville [96]

$${}_0\mathcal{D}_t^{1-\alpha}\phi^{(+)}(t) = \frac{d}{dt} \int_0^t dt' \frac{(t-t')^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} \phi^{(+)}(t'). \quad (\text{IV.48})$$

Pour  $\alpha = 1$ ,  ${}_0\mathcal{D}_t^{1-\alpha}$  appliqué à  $\phi^{(+)}(t)$  représente une opération neutre et l'équation (IV.47) devient  $\frac{d}{dt}\phi^{(+)}(t) + \phi^{(+)}(t) = 0$  dont la solution est la fonction exponentielle.

En appliquant la transformée de Laplace à l'équation (IV.47), on obtient

$$s\hat{\phi}^{(+)}(s) - 1 + s(s^{-\alpha}\hat{\phi}^{(+)}(s)) = 0 \quad (\text{IV.49})$$

ce qui conduit à la forme de la transformée de Laplace de la fonction (ML) "étirée" précédemment mentionnée dans le texte,

$$\hat{\phi}^{(+)}(s) = \frac{1}{s + s^{1-\alpha}} \quad (\text{IV.50})$$

et à la forme suivante de la transformée de Laplace de la fonction mémoire associée

$$\hat{\phi}^{(+)}(s) = \frac{1}{s + \hat{\kappa}_{sML}(s)} \longleftrightarrow \hat{\kappa}_{sML}(s) = s^{1-\alpha}. \quad (\text{IV.51})$$

Il est important de noter que puisque le produit  $s^{-\alpha}\hat{\phi}(s)$  dans l'équation (IV.49) correspond à une convolution de  $\phi(t)$  et  $\frac{t^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)}$  dans le domaine du temps, la dérivée fractionnaire d'ordre  $1 - \alpha$  qui apparaît dans le temps revient en effet à la forme particulière de la transformée de Laplace de la fonction mémoire

correspondant à la fonction (ML) "étirée" qui est en loi de puissance (voir l'équation (IV.51)).

L'importance de la fonction (ML) "étirée" provient aussi du fait qu'elle est liée au modèle plus physique de la dynamique brownienne fractionnaire (fBD) dans un potentiel harmonique et plus précisément le processus Ornstein-Uhlenbeck fractionnaire qui a été introduit par Mandelbrot et Ness en 1968 [97]. Il s'agit d'une généralisation du processus Ornstein-Uhlenbeck (OU) normal [98] en décrivant des processus stochastiques non-markoviens avec des effets mémoires aux temps longs. Ce modèle a été utilisé pour décrire les mouvements internes des protéines dans des expériences de spectroscopie de corrélation de fluorescence sur des échelles de temps allant de la milliseconde jusqu'aux quelques secondes [13] ainsi que dans des expériences de diffusion élastique et quasi-élastique de neutrons sur des échelles de temps beaucoup plus courtes de l'ordre des pico-nano-secondes [99, 63]. Le modèle de la dynamique brownienne fractionnaire fait alors le lien entre les mouvements protéiques rapides et la dynamique fonctionnelle de la protéine qui s'étend sur des échelles de temps beaucoup plus longues.

## **2. Autosimilarité "faible" de la fonction de relaxation Mittag-Leffler "étirée"**

Cette section concerne le développement d'une étude mathématique du comportement asymptotique de la fonction Mittag-Leffler "étirée"

$$\phi^{(+)}(t) = E_{\alpha}(-t^{\alpha}) \quad (0 < \alpha \leq 1), \quad (\text{IV.52})$$

(exprimée ici sans le paramètre d'échelle  $\tau$ ) basée sur les outils de l'analyse asymptotique et cela dans le but d'étendre ses comportements asymptotiques aux temps longs et courts d'auto-similarité stricte à une auto-similarité "faible"

avec des comportements toujours similaires, ce qui représente une particularité de la fonction (ML) et ce qui peut souligner son importance dans la modélisation des phénomènes de relaxations multi-échelles dans les systèmes complexes [100].

**2.1. Étude du comportement asymptotique de la fonction (ML) 'étirée' aux temps longs.** Grâce à son comportement asymptotique en loi de puissance, tel qu'il est exprimée dans l'équation (IV.37), la fonction (ML) "étirée" est par la suite invariante par rapport à un changement d'échelle  $t \rightarrow \mu t$ , ce qui caractérise un comportement asymptotique auto-similaire,

$$\frac{\phi^{(+)}(\mu t)}{\phi^{(+)}(t)} \underset{t \rightarrow \infty}{\sim} \mu^{-\alpha}. \quad (\text{IV.53})$$

Dans l'analyse asymptotique, les fonctions qui vérifient la propriété ci-dessus sont dites des fonctions à variation régulière. Karamata définit une fonction à "variation régulière" comme ci-dessus et montre que toute fonction de cette forme peut s'écrire sous la forme [93],

$$\phi^{(+)}(t) = L(t)t^{-\alpha} \quad (\text{IV.54})$$

tel que  $L(t)$  est une fonction à variation lente définie auparavant dans l'équation (IV.35) ayant dans notre cas une forme plus forte tel que,  $\lim_{t \rightarrow \infty} L(t) = 1$ . Il résulte de (IV.54) que

$$\boxed{\frac{\phi^{(+)}(\mu t)}{\phi^{(+)}(t)} = \frac{L(\mu t)}{L(t)} \mu^{-\alpha} \underset{t \rightarrow \infty}{\sim} \mu^{-\alpha} \quad (\mu > 0)}. \quad (\text{IV.55})$$

Comme on peut le voir dans l'équation (IV.55), l'auto-similarité asymptotique caractérisée par un comportement  $\sim \mu^{-\alpha}$  est lentement atteinte aux temps longs en passant uniformément par un régime d'auto-similarité "faible" caractérisée par la présence du rapport dépendant du temps,  $\frac{L(\mu t)}{L(t)}$  [100].

Étant donnée la forme de la transformée de Laplace de la fonction (ML) "étirée" exprimée dans l'équation (III.30) et dans le but de trouver une forme de  $L(t)$ , on écrit

$$\hat{\phi}^{(+)}(s) = \underbrace{\left( \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \frac{1}{1+s^\alpha} \right)}_{L(1/s)} \frac{\Gamma(1-\alpha)}{s^{1-\alpha}}. \quad (\text{IV.56})$$

Puisque la forme ci-dessous est valable pour  $s \rightarrow 0$  on peut alors appliquer le théorème HLK exprimée dans l'équation (IV.36),

$$\hat{\phi}^{(+)}(s) \stackrel{s \rightarrow 0}{\sim} L(1/s) \frac{\Gamma(1-\alpha)}{s^{1-\alpha}} \Rightarrow \phi(t) \stackrel{t \rightarrow \infty}{\sim} L(t) t^{-\alpha} \quad (\text{IV.57})$$

où la fonction lentement variante est de la forme,

$$L(t) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)} \frac{1}{1+t^{-\alpha}} \quad (\text{IV.58})$$

et tend vers le plateau  $L(\infty) = \frac{1}{\Gamma(1-\alpha)}$ .

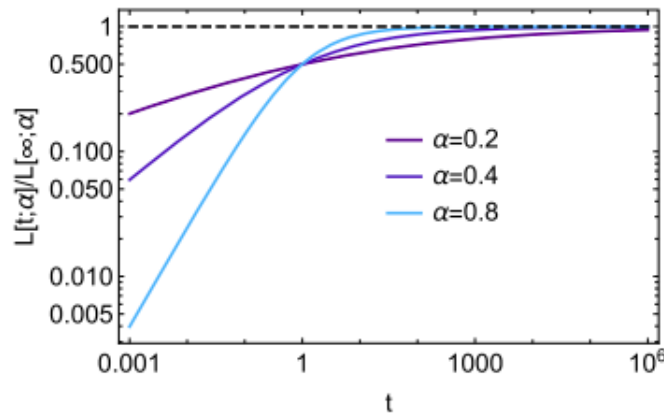


FIGURE IV.1. Représentation Log-Log de la forme asymptotique  $L(t)/L(\infty)$  pour trois valeurs de  $\alpha$  égales à 0,2/0,4/0,8 [100].

Une forme asymptotique raffinée de  $\phi(t)$ , en comparaison avec l'expression (IV.37), peut alors être obtenue

$$\boxed{\phi^{(+)}(t) \stackrel{t \rightarrow \infty}{\sim} \frac{L(t)}{L(\infty)} \phi^{(\infty)}(t) \equiv \phi_L^{(\infty)}(t)}. \quad (\text{IV.59})$$

La figure (IV.1) montre une comparaison de la forme normalisée de la fonction à variation lente  $\frac{L(t)}{L(\infty)}$  pour trois valeurs de  $\alpha$  égales à 0,2/0,4/0,8 [100].

La forme asymptotique (IV.37) et la forme raffinée (IV.59) peuvent être comparées à la forme asymptotique générale de la fonction (ML) "étirée" obtenue par développement en séries [101],

$$\boxed{\phi^{(+)}(t) \stackrel{t \rightarrow \infty}{\sim} - \sum_{k=1}^M (-1)^k \frac{t^{-k\alpha}}{\Gamma(1 - k\alpha)} \equiv \phi_M^{(\infty)}(t)}. \quad (\text{IV.60})$$

La figure (IV.2) représente une comparaison des variations des trois formes asymptotiques de la fonction (ML) "étirée"  $\phi^{(\infty)}(t)$ ,  $\phi_L^{(\infty)}(t)$  et  $\phi_M^{(\infty)}(t)$  définies respectivement dans les équations (IV.37), (IV.59) et (IV.60) et cela pour trois valeurs de  $\alpha$ , égales à 0, 2/0, 4 et 0, 8. Pour la représentation de  $\phi_M^{(\infty)}(t)$ , on a pris  $M = 10$ . Il est important de mentionner qu'en augmentant la valeur de  $M$  on n'obtient pas nécessairement des domaines de validité plus larges en  $t$  mais plutôt à des oscillations des courbes, plus importantes. La figure (IV.2) montre que pour des valeurs décroissantes de  $\alpha$ , la forme asymptotique raffinée (IV.59) est la plus représentative du comportement asymptotique de la fonction (ML) "étirée" et la plus stable sur des domaines de temps plus larges [100].

**2.2. Étude du comportement asymptotique des dérivées de la fonction (ML) "étirée" aux temps courts.** L'objectif de cette section est de développer un comportement asymptotique raffiné aux temps courts des dérivées de la fonction (ML) "étirée". Dans ce but, on utilise le fait que la fonction ML peut être écrite sous la forme d'une superposition continue des fonctions exponentielles, ce qui est exprimée dans l'équation (III.55) du chapitre précédent. En



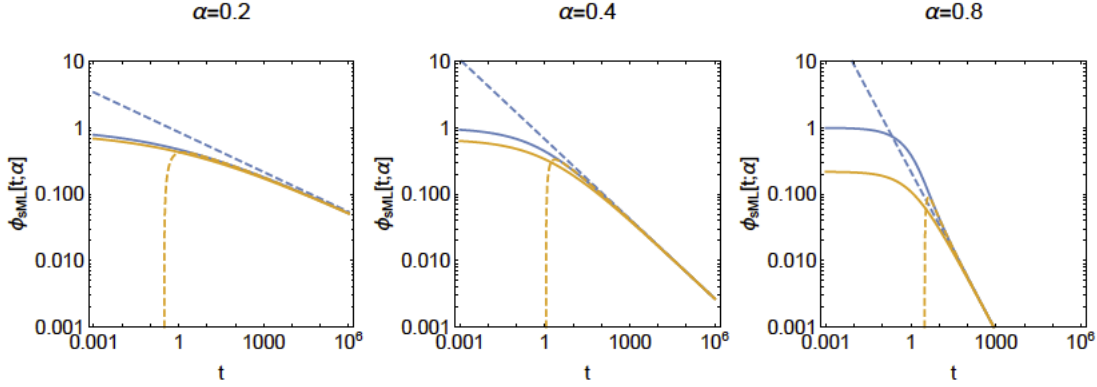


FIGURE IV.2. Comparaison des représentations Log-Log de la fonction  $\phi^{(+)}(t)$  (lignes bleues continues) et ses formes asymptotiques  $\phi^{(\infty)}(t)$  (lignes bleues discontinues),  $\phi_L^{(\infty)}(t)$  (lignes oranges continues) et  $\phi_M^{(\infty)}(t)$  (lignes oranges discontinues) pour trois valeurs de  $\alpha = 0,2 / 0,4$  et  $0,8$  [100].

appliquant la  $k$ -ème dérivée à l'expression (III.55), on obtient la forme suivante des dérivées  $k$ -ème de  $\phi^{(+)}(t)$  tel que,

$$\frac{d^k}{dt^k} \phi^{(+)}(t) = \int_0^\infty d\lambda (-\lambda)^k p(\lambda) \exp(-\lambda t). \quad (\text{IV.61})$$

L'équation ci-dessus montre que  $\frac{d^k}{dt^k} \phi(t)$  peut être lu comme étant la transformée de Laplace de  $(-\lambda)^k p(\lambda)$ . Il est important de mentionner que  $\frac{d^k}{dt^k} \phi(t)$  présente un comportement asymptotique aux temps courts en loi de puissance,

$$\frac{d^k}{dt^k} \phi^{(+)}(t) \underset{t \rightarrow 0}{\sim} -\frac{\alpha(1-\alpha) \dots (\alpha-k)}{\Gamma(1+\alpha)} t^{\alpha-k}. \quad (\text{IV.62})$$

La forme ci-dessus représente la  $k$ -ème dérivation des deux premiers termes de la représentation entière (III.20) de la fonction ML "étirée". Dans la suite, une forme asymptotique raffinée correspondante sera développée.

En introduisant la fonction lentement décroissante

$$M(\lambda) = \frac{\sin(\pi\alpha)}{\pi(1 + 2\lambda^{-2\alpha} + 2\lambda^{-\alpha} \cos(\pi\alpha))} \quad (\text{IV.63})$$

qui vérifie  $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} M(\mu\lambda)/M(\lambda) = 1$  pour toute valeur de  $\mu > 0$ , on a

$$\lambda^k p(\lambda) = \lambda^{k-1-\alpha} M(\lambda), \quad (\text{IV.64})$$

valable pour toute valeur de  $\lambda$ . On peut par la suite appliquer le théorème de HLK afin de dériver un comportement asymptotique de  $\frac{d^k}{dt^k} \phi(t)$  pour  $t \rightarrow 0$ ,

$$\lambda^k p(\lambda) = \lambda^{k-1-\alpha} M(\lambda) \implies \frac{d^k}{dt^k} \phi(t) \stackrel{t \rightarrow 0}{\sim} (-1)^{-k} M(1/t) \frac{\Gamma(k-\alpha)}{t^{k-\alpha}}. \quad (\text{IV.65})$$

On peut obtenir une forme asymptotique plus simplifiée de la dérivée  $k$ -ème de la fonction de relaxation aux temps courts en remplaçant  $\frac{\sin(\pi\alpha)}{\pi}$  dans l'expression de  $M(1/t)$  par  $\frac{1}{\Gamma(1-\alpha)\Gamma(\alpha)}$  et en utilisant le fait que  $\Gamma(k-\alpha) = (1-\alpha)_{k-1} \Gamma(1-\alpha)$  tel que,  $(1-\alpha)_{k-1} = (1-\alpha)(2-\alpha)\dots(1-k-\alpha)$  est le symbole de Pochhammer [65]. En utilisant  $\frac{(-1)^k (1-\alpha)_{k-1}}{\Gamma(\alpha)} = \frac{\alpha(\alpha-1)\dots(\alpha-k)}{\Gamma(1+\alpha)}$ , on obtient finalement

$$\frac{d^k}{dt^k} \phi^{(+)}(t) \stackrel{t \rightarrow 0}{\sim} \frac{M(1/t)}{M(\infty)} \frac{d^k}{dt^k} \left( \frac{-t^k}{\Gamma(1+\alpha)} \right). \quad (\text{IV.66})$$

Une comparaison des fonctions  $\frac{M(1/t)}{M(\infty)}$  pour trois valeurs de  $\alpha$ , 0,2/0,4 et 0,8

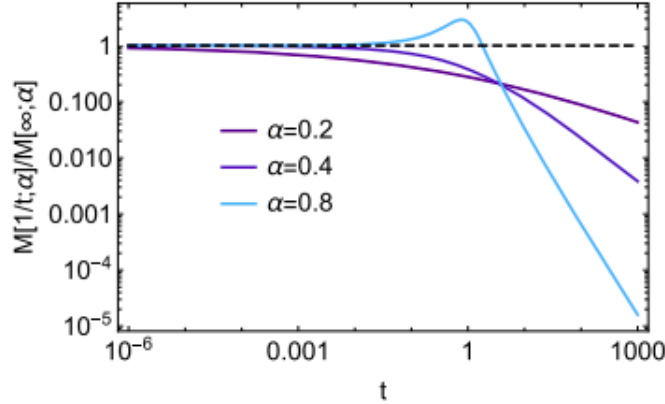


FIGURE IV.3. Représentation Log-Log de la forme asymptotique  $M(1/t)/M(\infty)$  pour trois valeurs de  $\alpha$  égales à 0,2/0,4/0,8 [100].

est montrée dans la figure (IV.3).

On donne les formes des deux dérivées première et seconde de la fonction (ML) "étirée",

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}\phi(t) &= -t^{\alpha-1}E_{\alpha,\alpha}(-t^\alpha) \\ \frac{d^2}{dt^2}\phi(t) &= t^{\alpha-2}\{t^\alpha(E_{\alpha,2\alpha-1}(-t^\alpha) - (\alpha-1)E_{\alpha,2\alpha}(-t^\alpha)) - (\alpha-1)E_{\alpha,\alpha}(-t^\alpha)\}\end{aligned}\tag{IV.67}$$

avec

$$E_{\alpha,\beta}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\beta + \alpha k)} \quad \alpha, \beta \in \mathbb{C}, \operatorname{Re}\{\alpha\} > 0 \tag{IV.68}$$

est la forme généralisée de la fonction (ML) [64, 102].

La figure (IV.4) montre un Log-Log plot des dérivées première et seconde de la fonction (ML) "étirée" exprimées dans l'équation ci-dessous (lignes bleues continues) ainsi que ses formes asymptotiques en loi de puissance (IV.62) (lignes bleues discontinues) et celle raffinée (IV.66) (lignes oranges continues) pour trois valeurs de  $\alpha$  égales à 0,2, 0,4 et 0,8. La figure (IV.4) montre la même tendance dans le cas des comportements des deux dérivées premières et secondes de la fonction de relaxation aux temps courts que celui du comportement de la fonction de relaxation aux temps longs; plus  $\alpha$  est petite le mieux représente la forme asymptotique "rafinée" de la fonction en considération et sur des intervalles de temps plus larges [100].

Dans cette dernière section, le comportement de la fonction (ML) "étirée" et de ses dérivées aux temps longs et courts respectivement ont été étudiés par l'intermédiaire des outils de l'analyse asymptotique qui nous a permis d'introduire le concept d'auto-similarité "faible". Ce concept est défini par des approximations des formes asymptotiques en loi de puissance par des formes raffinées qui sont meilleurs pour des plus petites valeurs de  $\alpha$  ce qui caractérise des relaxations fortement non-exponentielles [100]. Le concept d'auto-similarité "faible" qui concerne les temps longs et courts peut être relié

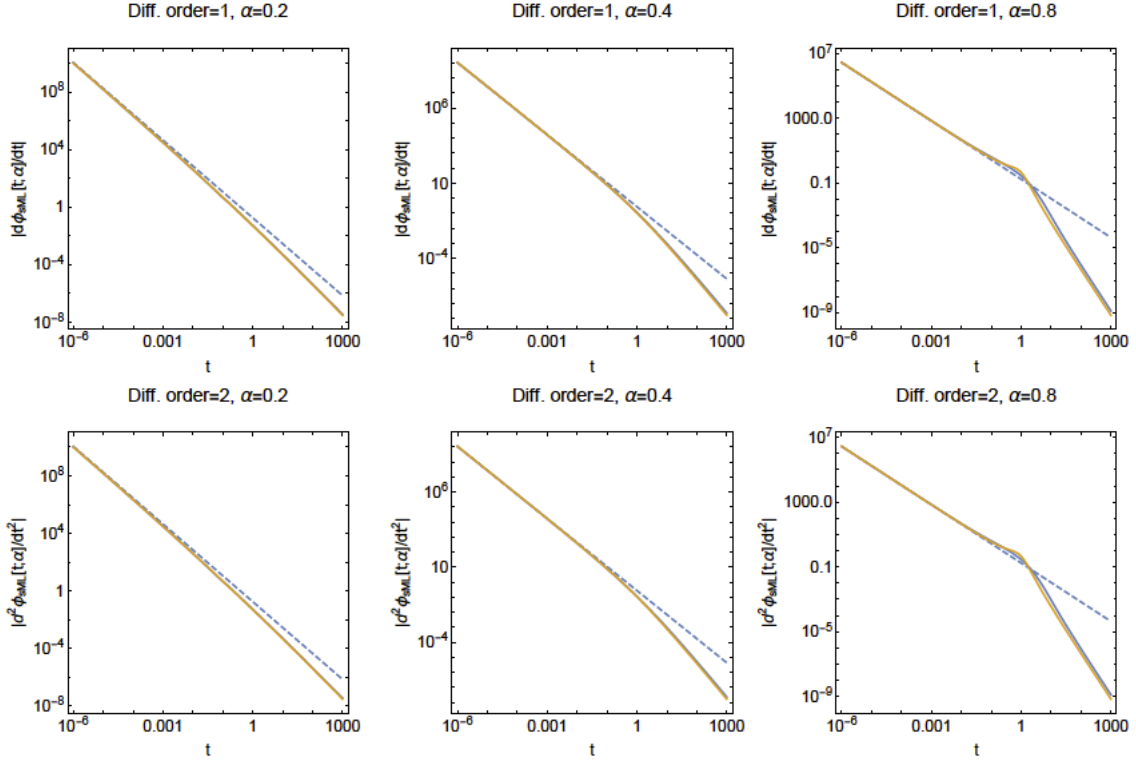


FIGURE IV.4. Représentations Log-Log des dérivées première et seconde exprimées dans l'équation (IV.67) (lignes bleues continues) et de ses formes asymptotiques en loi de puissance exprimée dans l'équation (IV.62) (lignes bleues discontinues) et celle raffinée exprimée dans l'équation (IV.66) (lignes oranges continues) [100].

au fait que le spectre de taux de relaxation de la fonction (ML) "étirée" est équivalent au spectre de temps de relaxation défini comme suit

$$\phi^{(+)} = \int_0^\infty d\tau P(\tau) \exp(-t/\tau) \quad (IV.69)$$

avec  $\tau = \frac{1}{\lambda}$  est un temps de relaxation sans dimension et  $P(\tau) = p(1/\tau) \left| \frac{d\lambda}{d\tau} \right|$ . On utilisant l'expression (III.56), on obtient

$$P(\tau) = \frac{\sin(\pi\alpha)}{\pi\tau(\tau^{-\alpha} + \tau^\alpha + 2\cos(\pi\alpha))}. \quad (IV.70)$$

Comme on l'a montré, la fonction (ML) "étirée" expose des propriétés d'auto-similarité pour les temps courts et longs ce qui peut être lié à cette propriété particulière d'équivalence des spectres de taux et de temps de relaxation ( $P(\tau) = p(\tau)$ ) qui la distingue d'autres modèles de relaxation et qui souligne son importance dans la modélisation multi-échelle. Il est important de mentionner que d'autres modèles se caractérisant par le même comportement asymptotique que la fonction Mittag-Leffler (ML), telle que la fonction hypergéométrique,  ${}_2F_1\left(\beta, 1; 1; -\frac{t}{\beta}\right)$  [65], ont été essayées pour modéliser des données quasi-élastiques de neutrons mais seule la fonction (ML) "étirée" donne des résultats qui sont physiquement interprétables.



## Chapitre 5

### Conclusion

L'objectif du travail présent était d'étudier la dynamique de l'enzyme, Acétylcholinestérase humaine (hAChE), qui est une molécule bien connue par les biologistes, car elle joue un rôle crucial dans la transmission neuromusculaire. La question fondamentale était de voir si l'activité catalytique enzymatique qui s'étend sur des échelles de temps de quelques nano-secondes peut être reflétée dans la dynamique de relaxation étendue sur des échelles de temps de l'ordre de quelques pico-secondes. C'est dans ce contexte que la dynamique de hAChE, dans ses deux formes libre et en présence du ligand non-covalent HupA, a été étudiée en utilisant la diffusion quasi-élastique de neutrons (QENS). L'idée était de voir si des changements dans la dynamique interne de l'enzyme en présence du ligand peuvent être détectés aux échelles de temps et de longueurs sondées par la technique QENS.

Le travail de thèse concerne essentiellement l'analyse des spectres QENS, provenant des échantillons de l'enzyme hAChE en poudre hydratée qui ont été précédemment mesurées par Peters et al sur le spectromètre IN6 à l'Institut Laue-Langevin, à Grenoble [61, 62, 80, 82]. Il est important de rappeler qu'une première analyse correspondante a été menée sur ces spectres sans aboutir à la détection des changements dynamiques à ces échelles [26]. Contrairement à ce qui a été trouvé, la nouvelle analyse qui a été menée dans les domaines de temps et de fréquence était capable de révéler des changements subtiles mais

systématiques dans la dynamique interne du hAChE en présence de l'inhibiteur HupA [56, 57].

Le manuscrit de thèse s'articulait globalement sur trois grands chapitres. Les aspects théoriques de la diffusion quasi-élastique de neutrons utilisés dans l'étude présente ont été rappelés dans le premier chapitre. Le deuxième chapitre était consacré à l'analyse des spectres QENS qui a été menée dans un premier temps dans le domaine du temps et après directement dans le domaine de fréquence et cela afin de valider l'approche appliquée dans chacun des deux domaines et de consolider le modèle choisi.

Dans l'analyse temporelle, une méthode de déconvolution des intensités de diffusion quasi-élastique de neutrons de la résolution instrumentale a été appliquée [56]. Vu l'hétérogénéité de la dynamique des systèmes complexes tels que sont les protéines dont les mouvements internes se produisent dans des structures à forte densité atomique et sur une large gamme des échelles de temps étant fortement couplés, l'application des modèles qui étudient un seul mode de mouvement et qui sont généralement basés sur une interprétation classique des spectres QENS en terme des trajectoires ou comme les appelle Hans Frauenfelder des "modèles de mouvement spatial" (Spatial motion modes) [103] n'est pas pertinente.

Les données déconvoluées en temps ont été décrites par un modèle "minimaliste" et global qui ajuste simultanément la ligne élastique et les contributions quasi-élastiques et qui inclut trois paramètres de 'fit' dépendants de  $q$  dont un est l'EISF décrivant les amplitudes de mouvements atomiques moyennées et deux paramètres restants d'échelle et de forme,  $\tau$  et  $\alpha$  respectivement, décrivant quant à eux la dynamique de relaxation. Plusieurs modèles ont été testés pour décrire les fonctions de corrélation obtenues en temps comme la fonction exponentielle "étirée" et la fonction hypergéométrique



${}_2F_1\left(\beta, 1; 1; -\frac{t}{\beta}\right)$  mais seule la fonction Mittag-Leffler (ML) "étirée" donne des résultats qui sont physiquement interprétables et notamment l'interprétation du paramètre  $\alpha$  qui n'est pas possible dans le cas de la fonction exponentielle "étirée" puisque la détermination de la forme du spectre de taux de relaxation n'est pas possible dans ce cas. Le choix de la fonction ML "étirée" se justifie essentiellement par son comportement asymptotique aux temps longs qui se diffère fondamentalement de celui de la fonction exponentielle "étirée" en décroissant en loi de puissance, ce qui reflète un comportement auto-similaire de la dynamique de relaxation et ainsi la superposition et l'interdépendance de beaucoup de types de mouvements [56, 57, 100].

Les paramètres ajustés ont révélé des petits changements dans la dynamique interne de l'enzyme de manière systématique. Afin de consolider les résultats trouvés dans le domaine du temps et d'éviter les erreurs de repliement du spectre accompagnant l'application des transformées de Fourier numériques, une analyse directe a été menée, dans le domaine des fréquences, sur des spectres bruts et donc convolués avec la résolution instrumentale [57]. Toutefois et contrairement à l'analyse temporelle, il fallait dans ce cas trouver un modèle qui décrit le mieux possible les spectres de la résolution instrumentale. La convolution du spectre modèle avec la fonction de la résolution a été assurée grâce à une approche semi-analytique utilisant l'approximation de Padé dans l'espace de Laplace. Les résultats trouvés sont cohérents avec ceux trouvés en temps et confortaient par la suite le modèle choisi [57]. Toutefois la dépendance des paramètres ajustés  $\alpha$  et  $\tau$  en  $q$  est inversée entre les deux analyses en temps et fréquences (voir détails dans Chapitre.III) et cela peut être expliqué par la forte interdépendance des paramètres ajustés.

Les changements trouvés peuvent être résumés en une augmentation des amplitudes de mouvements et un ralentissement de la dynamique diffusive

interne de l'enzyme en présence du ligand HupA [56, 57]. Dans le but de donner une interprétation physique du paramètre  $\alpha$ , le modèle de Zwanzig de diffusion dans un potentiel harmonique quadratique rugueux [79] (un modèle qui a été motivé par le concept de "paysage d'énergie libre" proposé par Hans Frauenfelder décrivant la dynamique de la protéine comme des sauts des sous-états conformationnels entre différents minima [5]) a été utilisé pour traduire les spectres de taux de relaxation qui dépendent uniquement du paramètre  $\alpha$  en terme des hauteurs des barrières d'énergie. Les résultats trouvés peuvent être visualisés en terme d'une réduction de la courbure et une augmentation de la rugosité du potentiel d'énergie. Les valeurs des barrières d'énergie trouvées sont comparables à celles révélées dans le papier de Hans Frauenfelder en 1991, bien que ces dernières sont obtenues par des expériences de photo-dissociation effectuées sur la myoglobine en probant des échelles de temps plus longues que celles de la diffusion de neutrons [104]. Ceci confirme le caractère universel du comportement "auto-similaire" des protéines. L'augmentation des amplitudes de mouvements internes de l'enzyme sous l'inhibition du ligand HupA qui correspond à un "softening" du potentiel semble être contre-intuitive [81]. Toutefois ceci peut être expliqué par le fait que le ligand HupA agit d'une manière réversible et que les échelles de temps liées à la fixation de l'inhibiteur qui sont de l'ordre de quelques nanosecondes sont plus longues que celles sondées par la technique QENS (de l'ordre de quelques pico-secondes) [83, 105]. Les neutrons voient alors une superposition d'états conformationnels de l'enzyme qui varient entre état libre et état inhibé. On peut imaginer que notre variable dynamique diffuse dans deux potentiels correspondants aux états respectifs "enzyme sans ligand" et "enzyme avec ligand". Dans les données expérimentales et comme le montre le sketch (V.1), la transition entre les deux puits apparaît comme la diffusion dans un seul potentiel effectif "enveloppe" plus large que chacun des deux potentiels individuellement. Les neutrons voient globalement une superposition de la dynamique

rapide de l'ordre de la picoseconde dans les deux puits et les amplitudes de mouvement déterminées par le potentiel enveloppe.

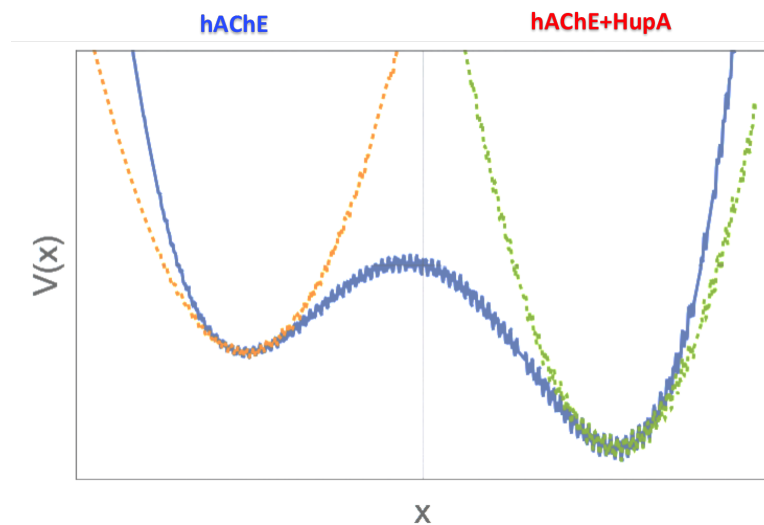


FIGURE V.1. Sketch du double potentiels correspondants aux états "hAChE" et "hAChE+HupA" et le potentiel effectif "enveloppe" expliquant l'augmentation des amplitudes moyennées de mouvements atomiques.

Le dernier chapitre concerne la justification du choix de la fonction Mittag-Leffler (ML) "étirée" comme modèle dynamique pour décrire les fonctions de corrélation mesurées et notamment ses justifications mathématique et physique. C'est dans ce contexte qu'on a découvert que le terme d'"auto-similarité asymptotique" correspond en effet au concept mathématique bien connu des fonctions à variation régulière. C'est en utilisant ce concept mathématique ainsi que les outils de l'analyse asymptotique qu'on a pu développer une étude mathématique du comportement de la fonction ML "étirée" aux temps longs et courts. Dans ce chapitre, il a été montré également que la fonction ML "étirée" est fortement auto-similaire aux régimes asymptotiques et des formes asymptotiques raffinées de la fonction ML "étirée" aux temps longs ainsi que ses

dérivées aux temps courts ont été développées. Dans les deux régimes, les formes asymptotiques correspondantes en loi de puissance sont approchées par des fonctions lentement variantes dont les formes sont trouvées grâce au théorème de J. Karamata. L'étude mathématique du modèle était accompagnée d'une justification physique qui se base sur une méthode "universelle" de mise en échelle de la fonction mémoire correspondante à la fonction de corrélation, traitée dans la limite classique puisqu'on utilise un modèle classique pour décrire les fonctions de corrélation qui sont symétrisées. Cette méthode est basée sur une forme asymptotique en loi de puissance des fonctions de corrélation et en supposant que la variable dynamique est faiblement couplée au système dynamique [100].

La réussite de l'analyse présente à donner des résultats physiquement interprétables des expériences de diffusion quasi-élastique de neutrons peut être expliquée par l'application d'un modèle qui est mutli-échelle. La modélisation mutli-échelle semble être une hypothèse très raisonnable et cela revient au fait que la dynamique des protéines est hétérogène en se produisant sur un continuum de modes de mouvements, en allant de la relaxation rapide liée au déphasage des modes de vibrations atomiques jusqu'à la relaxation lente entraînée par le solvant impliquant tous les atomes de la protéine, et ajoutant à ceci l'importance de chaque détail moléculaire où une simple mutation dans la protéine peut tout changer. L'application des modèles visant certains modes de mouvement, comme ils sont utilisés pour l'interprétation classique des spectres QENS n'est pas alors pertinent.

## Chapitre 6

### **Annexes**

#### **1. Publications**

Dans la suite les trois publications de la thèse sont citées.

**1.1. "Asymptotic analysis of quasielastic neutron scattering data from human acetylcholinesterase reveals subtle dynamical changes upon ligand binding"**. Cette publication porte sur l'analyse dans le domaine de temps des spectres QENS provenant de l'enzyme hAChE. Elle a suscité l'intérêt des éditeurs étant publiée en tant qu'une communication dans le "Journal of Chemical Physics".

# Asymptotic analysis of quasielastic neutron scattering data from human acetylcholinesterase reveals subtle dynamical changes upon ligand binding

Cite as: J. Chem. Phys. **150**, 161104 (2019); <https://doi.org/10.1063/1.5094625>

Submitted: 04 March 2019 . Accepted: 09 April 2019 . Published Online: 30 April 2019

Melek Saouessi , Judith Peters , and Gerald R. Kneller 



View Online



Export Citation



CrossMark

The Journal  
of Chemical Physics

2018 EDITORS' CHOICE

READ NOW!



# Asymptotic analysis of quasielastic neutron scattering data from human acetylcholinesterase reveals subtle dynamical changes upon ligand binding

Cite as: J. Chem. Phys. 150, 161104 (2019); doi: 10.1063/1.5094625

Submitted: 4 March 2019 • Accepted: 9 April 2019 •

Published Online: 30 April 2019



View Online



Export Citation



CrossMark

Melek Saouessi,<sup>1,2</sup>  Judith Peters,<sup>3,4</sup>  and Gerald R. Kneller<sup>1,2,a)</sup> 

## AFFILIATIONS

<sup>1</sup>Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS and Université d'Orléans, Rue Charles Sadron, 45071 Orléans, France

<sup>2</sup>Synchrotron Soleil, L'Orme de Merisiers, 91192 Gif-sur-Yvette, France

<sup>3</sup>Institut Laue Langevin, 71 Avenue des Martyrs, 38042 Grenoble Cedex 9, France

<sup>4</sup>Université Grenoble Alpes, CNRS, Laboratoire Interdisciplinaire de Physique, F-38000 Grenoble, France

<sup>a)</sup>E-mail: [gerald.kneller@cnrs.fr](mailto:gerald.kneller@cnrs.fr)

## ABSTRACT

In this paper, we show that subtle changes in the internal dynamics of human acetylcholinesterase upon ligand binding can be extracted from quasielastic neutron scattering data by employing a nonexponential relaxation model for the intermediate scattering function. The relaxation is here described by a stretched Mittag-Leffler function, which exhibits slow power law decay for long times. Our analysis reveals that binding of a Huperzine A ligand increases the atomic motional amplitudes of the enzyme and slightly slows down its internal diffusive motions. This result is interpreted within an energy landscape picture for the motion of the hydrogen atoms.

Published under license by AIP Publishing. <https://doi.org/10.1063/1.5094625>

Thermal incoherent neutron scattering is a powerful tool to study the dynamical properties of condensed soft matter systems at nanometric length scales and time scales between subpicoseconds and several nanoseconds.<sup>1</sup> Due to the dominance of incoherent scattering from hydrogen atoms, neutron scattering gives a molecule-averaged view of the dynamics of hydrogen-rich macromolecules, such as (bio)polymers. For an overview, the reader may consult Refs. 2 and 3. A particularly interesting field of application is here the study of functional enzyme dynamics upon ligand binding.<sup>4,5</sup> In the following, we will be concerned with analyzing quasielastic neutron scattering (QENS) spectra from hydrated powders of human acetylcholinesterase (hAChE) with and without a noncovalently bound Huperzine A (HupA) ligand. The data have been collected on the IN6 spectrometer at the Institut Laue-Langevin in Grenoble. The experimental details have been published recently, and a corresponding previous data analysis did not reveal systematic dynamical changes upon binding of the HupA ligand.<sup>6–8</sup> The term “dynamical changes” concerns here the change of motional amplitudes, which are probed by elastic scattering, and the change of the

diffusional/relaxational dynamics, which is probed by quasielastic scattering.

Due to the dominant incoherent scattering of the hydrogen atoms, the differential scattering cross section of the hydrogen-rich hAChE powders, i.e., the measured intensities, may be approximated by

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega d\omega} \approx |b_{\text{H,inc}}|^2 \frac{|\mathbf{k}|}{|\mathbf{k}_0|} S(\mathbf{q}, \omega), \quad (1)$$

where  $b_{\text{H,inc}}$  is the incoherent scattering length of hydrogen and  $S(\mathbf{q}, \omega)$  is the dynamic structure factor. The latter is the quantity of interest in neutron spectroscopy and its arguments  $\mathbf{q} = \mathbf{k}_0 - \mathbf{k}$  and  $\omega$  are the momentum and energy transfers from the neutrons to the scattering hydrogen atoms in units of  $\hbar$ . The dynamic structure factor is the time Fourier transform of the intermediate scattering function,  $F(\mathbf{q}, t)$ ,

$$S(\mathbf{q}, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-i\omega t} F(\mathbf{q}, t), \quad (2)$$

which is a quantum time correlation function. In protein powder samples, where rigid-body motions of whole protein molecules are suppressed, the QENS spectrum has an elastic component and  $F(\mathbf{q}, t)$  has the generic form

$$F(\mathbf{q}, t) = EISF(\mathbf{q}) + (1 - EISF(\mathbf{q}))\phi(\mathbf{q}, t), \quad (3)$$

where  $EISF(\mathbf{q})$  stands for “elastic incoherent structure factor” and  $\phi(\mathbf{q}, t)$  is a relaxation function fulfilling  $\phi(\mathbf{q}, 0) = 1$  and  $\lim_{t \rightarrow \infty} \phi(\mathbf{q}, t) = 0$ . Defining  $\hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}, t) = \exp(i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{r}}_\alpha(t))$  to be the Fourier transformed single particle density of hydrogen atom  $\alpha$  at position  $\hat{\mathbf{r}}_\alpha(t)$ , we have

$$EISF(\mathbf{q}) = \frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} |\langle \hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}, 0) \rangle|^2, \quad (4)$$

$$\phi(\mathbf{q}, t) = \frac{1}{N} \sum_{\alpha \in H} \frac{\langle \delta \hat{\rho}_\alpha^\dagger(\mathbf{q}, 0) \delta \hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}, t) \rangle}{\langle \delta \hat{\rho}_\alpha^\dagger(\mathbf{q}, 0) \delta \hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}, 0) \rangle}, \quad (5)$$

where  $\delta \hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}, t) = \hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}, t) - \langle \hat{\rho}_\alpha(\mathbf{q}, 0) \rangle$ . The symbol  $\langle \dots \rangle$  indicates a quantum thermal average and  $\phi(\mathbf{q}, t)$  is a quantum time correlation function fulfilling

$$\phi(\mathbf{q}, t) = \phi(-\mathbf{q}, -t + i\beta\hbar), \quad (6)$$

with  $\beta = (k_B T)^{-1}$ . For the following considerations, we introduce the symmetrized relaxation function

$$\phi^{(+)}(t) = \frac{\phi(t + i\beta\hbar/2)}{\phi(i\beta\hbar/2)}, \quad (7)$$

where the  $\mathbf{q}$ -dependence can be omitted due to the fact that  $\phi(-\mathbf{q}, t) = \phi(\mathbf{q}, t)$  in powder samples. By construction,  $\phi^{(+)}(\mathbf{q}, 0) = 1$ , and we write with (3),

$$F^{(+)}(t) = EISF + (1 - EISF)\phi^{(+)}(t). \quad (8)$$

The overwhelming part of QENS studies is and has been interpreted by using the classical limit of Van Hove’s theory,<sup>9</sup> using classical diffusion models to describe the dynamics of the hydrogen atoms. In this case,  $F^{(+)}(t)$  is replaced by the classical limit of the intermediate scattering function,  $F_{cl}(t) = \lim_{\hbar \rightarrow 0} F^{(+)}(t)$ . Besides the fact that recoil effects are neglected, the use of such models becomes to some extent meaningless for complex molecular systems, such as proteins, where each atom participates in a large spectrum of motion types with an associated large spectrum of time scales.<sup>10</sup> Based on these insights, we propose a corresponding analysis of QENS data using a simple minimal model for the intermediate scattering function. The relaxation function  $\phi^{(+)}(t)$  is here represented by a stretched Mittag-Leffler (ML) function

$$\phi^{(+)}(t) = E_\alpha(-[t/\tau]^\alpha) \quad (0 < \alpha \leq 1, \tau > 0), \quad (9)$$

which behaves for large arguments as  $\phi^{(+)}(t) \sim \sum_{k=1}^M (-1)^{k+1} (t/\tau)^{-k\alpha} / \Gamma(1 - \alpha k)$ .  $M\alpha > 1$  assures that all terms with a slow power law decay  $\propto t^{-\gamma}$ , with  $0 < \gamma < 1$ , are included. The Mittag-Leffler function has the series representation<sup>11</sup>  $E_\alpha(z) = \sum_{n=0}^{\infty} z^n / \Gamma(1 + \alpha n)$  and can be considered as a generalization of the exponential function, which is retrieved for  $\alpha = 1$ . Our choice for the relaxation function is motivated by earlier work on protein dynamics studied by

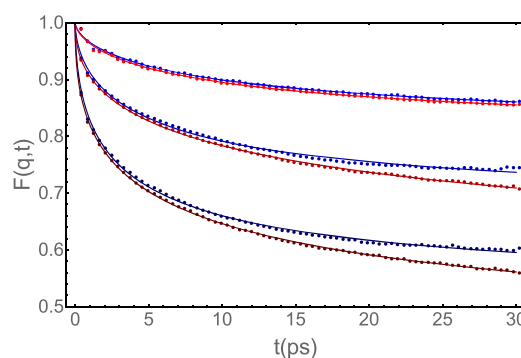


FIG. 1.  $F(q, t)$  obtained from the resolution-deconvolved QENS spectra (points) and corresponding model fits (solid lines) for  $q = 0.5, 0.9, 1.5 \text{ \AA}^{-1}$  from top to bottom. Blue and red correspond, respectively, to free and HupA-inhibited hAChE

neutron scattering, where it describes the relaxation of the position autocorrelation function.<sup>12</sup>

Figure 1 displays the intermediate scattering function obtained from the resolution-deconvolved QENS spectra for three different  $q$ -values and the corresponding fits of Expression (8) with  $\phi^{(+)}(t)$  according to (9). We define here  $q \equiv |\mathbf{q}|$ . The extraction of the intermediate scattering function from the experimental QENS spectrum is described in the supplementary material. Figure 2 shows for a selected  $q$ -value the resolution-broadened model (and by definition noise-free) symmetrized dynamic structure factor

$$S_{\text{exp}}^{(+)}(\omega) = R(\omega) * S(\omega), \quad (10)$$

where “\*” denotes a convolution integral,  $S_{\text{exp}}^{(+)}(\omega) \propto \exp(-\beta\hbar\omega/2)$   $S_{\text{exp}}(\omega)$  is the symmetrized experimental dynamic structure factor<sup>13</sup> which is normalized such that  $F_{\text{exp}}^{(+)}(0) = 1$ , and  $R(\omega)$  is the resolution function. The latter has been obtained from a vanadium run and has approximately Gaussian shape, with a FWHM of  $\approx 70 \text{ \mu eV}$ . With (8), it follows then that

$$S(\omega) = EISF\delta(\omega) + (1 - EISF)\tilde{\phi}^{(+)}(\omega), \quad (11)$$

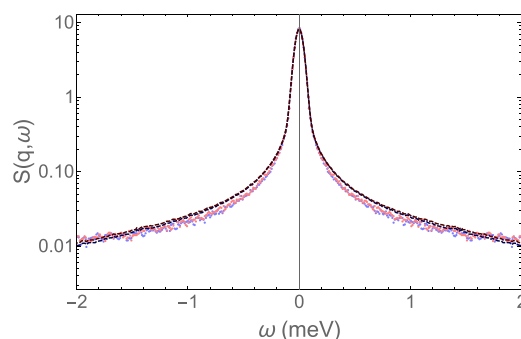
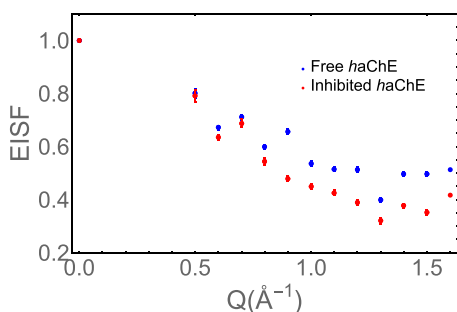


FIG. 2. Experimental QENS spectra for  $q = 1 \text{ \AA}^{-1}$  (points) and corresponding convolution-broadened model fits (solid lines) in lin-log representation. Blue and red correspond, respectively, to free and HupA-inhibited hAChE.





**FIG. 3.** EISF obtained from the fit of Expression (8), with  $\phi^{(+)}(t)$  defined by Eq. (9), for free and HupA-inhibited hAChE (blue and red dots, respectively). The fits are supplemented by estimated here almost invisible error bars.

where<sup>14</sup>

$$\tilde{\phi}^{(+)}(\omega) = \frac{\sin\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right)}{\pi|\omega|\left((\tau|\omega|)^{-\alpha} + (\tau|\omega|)^{\alpha} + 2\cos\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right)\right)}. \quad (12)$$

The model spectra shown in Fig. 2 have been computed by discrete Fourier transform of  $F_{\text{exp}}(t) = r(t)F(t)$  for the full accessible time range of IN6, which is here  $t_{\text{max}} = 206$  ps, and  $r(t)$  denotes the resolution window in the time domain.

Figure 3 displays the fitted EISF for free and HupA-inhibited hAChE. The results show that the EISF in the latter case is slightly smaller than its counterpart for the free variant. This reflects that the average motional amplitudes of the (hydrogen) atoms become slightly larger in presence of the HupA ligand. This is compatible with the results described in Peters *et al.*<sup>8</sup> and the work by Balog *et al.*, who find by atomic detail normal mode analysis that binding of the cancer drug methotrexate softens the low-frequency/large amplitude vibrations of its target protein, dihydrofolate reductase<sup>5</sup> and explain in this way earlier neutron scattering results.<sup>15</sup> The “softening” of the low frequency modes leads, in fact, to smaller force constants for the local harmonic potential of the (hydrogen) atoms and thus to larger motional amplitudes. However, this result cannot be generalized since inverse cases are also reported in the literature. Examples can be found in Refs. 8 and 16.

While the EISF expresses the amplitudes of the atomic motions, the parameters  $\tau$  and  $\alpha$  describe their relaxation dynamics and

thus truly dynamical properties of hAChE. The  $q$ -dependence of  $\tau$  and  $\alpha$  is summarized in Fig. 4. Blue and red points again represent the fitted parameters for free and HupA-inhibited hAChE, respectively, and the corresponding solid lines correspond to linear fits with  $q$ . One observes that both series for the  $\tau$ -parameter decay with  $q$ , where the one for inhibited hAChE displays larger values as the one for the free counterpart. The decrease of  $\tau$  with  $q$ , which is seen for both free and inhibited hAChE, reflects the fact that localized motions are faster than large scale motions, whereas the general increase of  $\tau$  upon inhibition of hAChE indicates slower relaxation of the inhibited variant. In contrast to the scale parameter  $\tau$ , the form parameter  $\alpha$  of the relaxation function exhibits a much weaker  $q$ -dependence, where the values for the inhibited variant of hAChE are slightly smaller than those of the free one. Noting that  $\alpha = 1$  corresponds to exponential relaxation, this means that the corresponding relaxation dynamics is less exponential for the inhibited variant. In order to understand the physical meaning of the  $\alpha$ -parameter, we write the stretched Mittag-Leffler function as a continuous superposition of exponential functions,

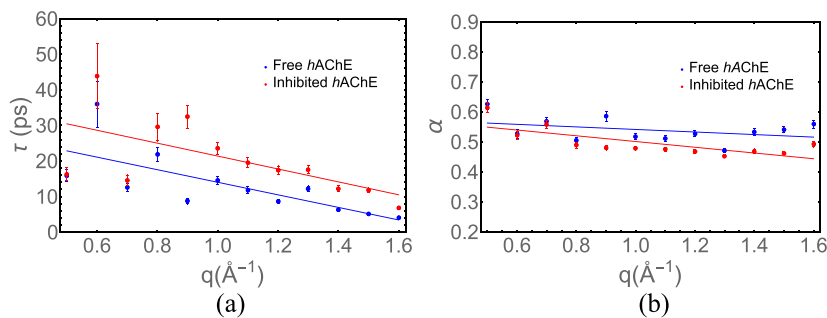
$$E_{\alpha}(-t^{\alpha}) = \int_0^{\infty} p(\lambda) \exp(-\lambda t) d\lambda, \quad (13)$$

which expresses the dynamical heterogeneity in a system that is composed of a large number of atoms and where each atom contributes exponentially with a different relaxation constant,  $\lambda$ . Here both  $t$  and  $\lambda$  are dimensionless and

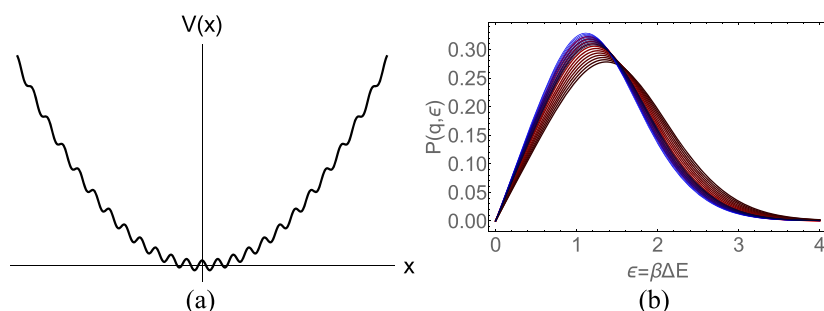
$$p(\lambda) = \frac{1}{\pi} \frac{\sin(\pi\alpha)}{\lambda(\lambda^{\alpha} + \lambda^{-\alpha} + 2\cos(\pi\alpha))} \quad (14)$$

is a normalized relaxation rate spectrum fulfilling  $\int_0^{\infty} p(\lambda) d\lambda = 1$ . Higher moments of  $p(\lambda)$  do not exist.

The relaxation rate spectrum,  $p(\lambda)$ , may be related to an energy barrier spectrum by assuming that the classical Fourier transformed single particle density,  $\delta\rho(\mathbf{q}, t) = \exp(i\mathbf{q} \cdot \mathbf{r}(t)) - \langle \exp(i\mathbf{q} \cdot \mathbf{r}(0)) \rangle$ , diffuses in a “rough” harmonic potential. Abbreviating  $x(t) \equiv \delta\rho(\mathbf{q}, t)$ , we write  $V(x) = V_0(x) + \delta V(x)$ , where  $V_0(x) = Kx^2/2$  and  $\delta V(x)$  define, respectively, its smooth and rough component (see panel (a) of Fig. 5). The smooth component,  $V_0(x)$ , tends to bring  $x \equiv \delta\rho$  to zero, while the rough component,  $\delta V(x)$ , hinders this process by trapping  $x$  in one of the local minima which are separated by a fixed energy barrier,  $\Delta E$ . The diffusion in the smooth potential is described by an Ornstein-Uhlenbeck process, where the displacement autocorrelation function relaxes exponentially,  $\langle x(t)x(0) \rangle$



**FIG. 4.** Parameters  $\alpha$  and  $\tau$  for free and HupA-inhibited hAChE as a function of  $q$  (blue and red, respectively). Points correspond to fitted parameters and solid lines to linear fits. The fits are supplemented by estimated error bars.



**FIG. 5.** (a) Sketch of a rough harmonic potential, where the minima are separated by a fixed energy barrier. (b) Model energy barrier spectrum for free and inhibited hAChE (bluish and reddish curves, respectively) from top to bottom for  $q = 0.5, 0.6, \dots, 1.6/\text{\AA}$ .

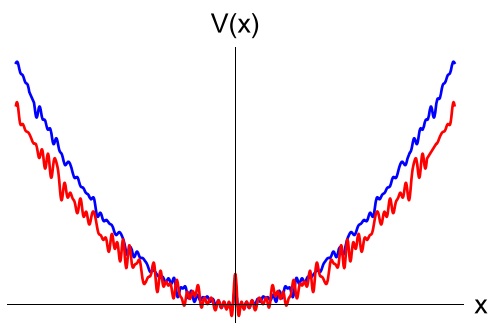
$= \langle x^2 \rangle \exp(-\eta_0 t)$ , and where the relaxation constant and the diffusion constant are related through  $D_0 = \langle x^2 \rangle \eta_0$ . We use now Zwanzig's model<sup>17</sup> for the *effective* diffusion in an arbitrary rough potential,  $D = D_0 \exp(-[\beta \Delta E]^2)$ , where  $\beta = 1/(k_B T)$ , which translates thus for an harmonic potential into  $\eta = \eta_0 \exp(-[\beta \Delta E]^2)$  for the relaxation constant. Introducing the dimensionless energy barrier  $\epsilon = \beta \Delta E$  and defining  $\lambda = \eta/\eta_0$ , we may write

$$\lambda = \exp(-\epsilon^2), \quad (15)$$

which leads to

$$P(\epsilon) = \frac{1}{\pi} \frac{2\epsilon \sin(\pi\alpha)}{\exp(\alpha\epsilon^2) + \exp(-\alpha\epsilon^2) + 2 \cos(\pi\alpha)} \quad (16)$$

for the distribution of the dimensionless energy barriers,  $\epsilon$ . Panel (b) of Fig. 5 shows the resulting energy barrier distributions for free and inhibited hAChE (blueish and reddish curves) as a function of  $q$ , which indicate that binding of the HupA ligand shifts the energy barriers to slightly higher values and leads at the same time to a slight broadening. Ligand binding thus leads to a “roughening” of the effective potential energy surface. For both series of energy barriers, one observes a shift of the distribution to higher values with increasing  $q$ , which corresponds to looking at increasingly localized motions. This means that localized motions take place in a rougher potential than those involving the whole protein, and we note that the energy barrier shift upon fixing of the HupA ligand is



**FIG. 6.** Sketch of the effective energy landscapes for free and HupA inhibited hAChE (blue and red curves, respectively). More explanations are given in the text.

more pronounced. Figure 6 resumes the analysis of the QENS experiments on free and HupA-inhibited hAChE in one single sketch. The blue and the red curve correspond here, respectively, to the potential energy surface for free and inhibited hAChE, where the irregularity of the energy barriers correspond to the motional heterogeneity of the dynamics. The reduced curvature in the case of inhibited hAChE (red curve) reflects the abovementioned vibrational mode softening and explains the observed reduction of the EISF. The corresponding increased roughness of the energy surface indicates the energy barrier shift to higher values upon ligand binding.

The present work shows that a careful data analysis with an appropriate model for the intermediate scattering function, which essentially reflects its asymptotic slow power law relaxation, allows for an observation of subtle but systematic changes of the enzyme dynamics upon ligand binding. The intuitive interpretation of the results has been obtained by employing Zwanzig's physical model of diffusion in a rough quadratic potential, which translates relaxation rate spectra into energy barrier spectra. It is also worth noting that the typical barrier heights we find in our study are of the same order of magnitude as those given in Frauenfelder's paper on protein energy landscapes,<sup>18</sup> although the latter have been obtained from flash photolysis experiments, which probe in much longer time scales than neutron scattering, and from another protein (myoglobin). This indicates the “universality” and self-similarity of protein dynamics.

We finally note that all numerical and many symbolic calculations have been performed with the Wolfram Mathematica package.<sup>19</sup>

See [supplementary material](#) for the resolution deconvolution of the experimental QENS spectra and the corresponding calculation of the intermediate scattering function.

We thank the ILL for the beam time and M. M. Koza for help on IN6. We thank P. Masson and F. Nachon for the permission to use and to reanalyze the data.

## REFERENCES

- M. Bée, *Quasielastic Neutron Scattering: Principles and Applications in Solid State Chemistry, Biology and Materials Science* (Adam Hilger, Bristol, 1988).
- F. Gabel, D. Bicout, U. Lehnert, M. Tehei, M. Weik, and G. Zaccai, *Q. Rev. Biophys.* **35**, 327 (2002).

- <sup>3</sup>J. Smith, M. Krishnan, L. Petridis, and N. Smolin, "Integration of neutron scattering with computer simulation to study the structure and dynamics of biological systems," in *Dynamics of Biological Macromolecules by Neutron Scattering* (Bentham Publisher, 2011).
- <sup>4</sup>A. Zen, V. Carnevale, A. Lesk, and C. Micheletti, *Protein Sci.* **17**, 918 (2008).
- <sup>5</sup>E. Balog, D. Perahia, J. C. Smith, and F. Merzel, *J. Phys. Chem. B* **115**, 6811 (2011).
- <sup>6</sup>M. Trapp, M. Trovaslet, F. Nachon, M. M. Koza, L. van Eijck, F. Hill, M. Weik, P. Masson, M. Tehei, and J. Peters, *J. Phys. Chem. B* **116**, 14744 (2012).
- <sup>7</sup>M. Trapp, M. Tehei, M. Trovaslet, F. Nachon, N. Martinez, M. M. Koza, M. Weik, P. Masson, and J. Peters, *J. R. Soc., Interface* **11**, 20140372 (2014).
- <sup>8</sup>J. Peters, N. Martinez, M. Trovaslet, K. Scannapieco, M. M. Koza, P. Masson, and F. Nachon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 12992 (2016).
- <sup>9</sup>L. Van Hove, *Phys. Rev.* **95**, 249 (1954).
- <sup>10</sup>N. Alberding, R. H. Austin, S. S. Chan, L. Eisenstein, H. Frauenfelder, I. C. Gunsalus, and T. M. Nordlund, *J. Chem. Phys.* **65**, 4701 (1976).
- <sup>11</sup>*NIST Handbook of Mathematical Functions*, edited by F. W. J. Olver, D. W. Lozier, R. F. Boisvert, and C. W. Clark (Cambridge University Press, 2010).
- <sup>12</sup>V. Calandrini, V. Hamon, K. Hinsin, P. Calligari, M. C. Bellissent-Funel, and G. R. Kneller, *Chem. Phys.* **345**, 289 (2008).
- <sup>13</sup>P. Schofield, *Phys. Rev. Lett.* **4**, 239 (1960).
- <sup>14</sup>G. R. Kneller, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **7**, 2641 (2005).
- <sup>15</sup>E. Balog, T. Becker, M. Oettl, R. Lechner, R. Daniel, J. Finney, and J. C. Smith, *Phys. Rev. Lett.* **93**, 028103 (2004).
- <sup>16</sup>C. D. Andersson *et al.*, *J. Phys. Chem. B* **122**, 8516 (2018).
- <sup>17</sup>R. Zwanzig, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **85**, 2029 (1988).
- <sup>18</sup>H. Frauenfelder, S. G. Sligar, and P. G. Wolynes, *Science* **254**, 1598 (1991).
- <sup>19</sup>Wolfram Research, Inc., Mathematica, Version 11.1 Wolfram Research, Inc., Champaign, Illinois, USA, 2017.

**1.2. "Frequency domain modeling of quasielastic neutron scattering from hydrated protein powders : Application to free and inhibited human acetylcholinesterase"**. Cette publication porte sur l'analyse dans le domaine des fréquences des spectres QENS provenant de l'enzyme hAChE. Elle a été en effet mise en avant par l'éditeur à travers un résumé vulgarisé dans la rubrique SciLight, dans le "Journal of Chemical Physics".

# Frequency domain modeling of quasielastic neutron scattering from hydrated protein powders: Application to free and inhibited human acetylcholinesterase

Cite as: J. Chem. Phys. **151**, 125103 (2019); <https://doi.org/10.1063/1.5121703>

Submitted: 27 July 2019 . Accepted: 23 August 2019 . Published Online: 27 September 2019

Melek Saouessi , Judith Peters , and Gerald R. Kneller 



View Online



Export Citation



CrossMark

## ARTICLES YOU MAY BE INTERESTED IN

[Intrinsic Rashba coupling due to hydrogen bonding in DNA](#)

The Journal of Chemical Physics **151**, 125102 (2019); <https://doi.org/10.1063/1.5121025>

[Structure and phase behavior of polymer-linked colloidal gels](#)

The Journal of Chemical Physics **151**, 124901 (2019); <https://doi.org/10.1063/1.5119359>

[Target search on DNA by interacting molecules: First-passage approach](#)

The Journal of Chemical Physics **151**, 125101 (2019); <https://doi.org/10.1063/1.5123988>

## Lock-in Amplifiers up to 600 MHz

starting at

\$6,210



Zurich  
Instruments

Watch the Video



# Frequency domain modeling of quasielastic neutron scattering from hydrated protein powders: Application to free and inhibited human acetylcholinesterase



Cite as: J. Chem. Phys. 151, 125103 (2019); doi: 10.1063/1.5121703

Submitted: 27 July 2019 • Accepted: 23 August 2019 •

Published Online: 27 September 2019



View Online



Export Citation



CrossMark

Melek Saouessi,<sup>1,2</sup>  Judith Peters,<sup>3,4</sup>  and Gerald R. Kneller<sup>1,2,a)</sup> 

## AFFILIATIONS

<sup>1</sup>Centre de Biophys. Moléculaire, CNRS and Université d'Orléans, Rue Charles Sadron, 45071 Orléans, France

<sup>2</sup>Synchrotron Soleil; L'Orme de Merisiers, 91192 Gif-sur-Yvette, France

<sup>3</sup>Institut Laue Langevin, 71 Avenue des Martyrs, 38042 Grenoble Cedex 9, France

<sup>4</sup>Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Laboratoire Interdisciplinaire de Physique, F-38000 Grenoble, France

<sup>a)</sup>E-mail: [gerald.kneller@cnrs.fr](mailto:gerald.kneller@cnrs.fr)

## ABSTRACT

This article reports on a frequency domain analysis of quasielastic neutron scattering spectra from free and Huperzine-A-inhibited human acetylcholinesterase, extending a recent time domain analysis of the same experimental data [M. Saouessi *et al.*, J. Chem. Phys. **150**, 161104 (2019)]. An important technical point here is the construction of a semianalytical model for the resolution-broadened dynamic structure factor that can be fitted to the experimental spectra. We find comparable parameters as in our previous study and demonstrate that our model is sensitive to subpercent changes in the experimental data, which are caused by reversible binding of the inhibitor Huperzine A.

Published under license by AIP Publishing. <https://doi.org/10.1063/1.5121703>

## I. INTRODUCTION

Quasielastic neutron scattering (QENS) is a powerful technique to explore the diffusive motions of atoms in condensed matter systems on nanometric length scales and (sub)nanosecond time scales.<sup>1,2</sup> Because of the dominant cross section of incoherent scattering from hydrogen, QENS studies of hydrogen-rich systems explore, in particular, the diffusive motions of individual hydrogen atoms and have been abundantly used to study the dynamics of biomolecular systems.<sup>3,4</sup> One challenge here is to reveal small changes in the internal functional dynamics of proteins as a result of external stress, such as hydrostatic pressure<sup>5</sup> or ligand binding.<sup>6</sup> A well-known difficulty in this context is the fusion of the elastic line with the quasielastic spectrum for systems in which global protein motions are suppressed, and it has been recently shown that this fusion can be explained by the self-similar slow relaxation dynamics of proteins.<sup>7</sup> In a recent analysis of QENS

data from free and Huperzine A (HupA)-inhibited Human Acetylcholinesterase (hAChE),<sup>8</sup> this aspect was taken into account by using a minimalistic three-parameter model in which the elastic intensity is fitted together with the parameters describing the relaxation dynamics. To remove the influence of the instrumental resolution, the data analysis was performed in the time domain, using a numerical Fourier transform of the sample and vanadium spectra, where the latter are used to estimate the instrumental resolution. Our analysis revealed quite subtle but systematic changes in the dynamics of hAChE upon inhibition through noncovalently bound HupA. These changes can be resumed in an average increase of the motional amplitudes of the hydrogen atoms and a slight slowing down of the relaxation dynamics of hAChE. We explained this effect within Frauenfelder's "energy landscape picture" by an increase of the barrier heights separating the multiple minima in the "rough" potential surface for the scattering hydrogen atoms.<sup>9,10</sup>

The main objective of this paper is to consolidate our previous study through a direct frequency domain analysis of the resolution-broadened experimental spectra, avoiding the numerical Fourier transform from the frequency to the time domain and the accompanying aliasing errors.

This paper is organized as follows: In Sec. II, we briefly present our analytical model for protein dynamics, and Sec. III contains the core of the paper—a description of a semianalytical method to fit the resolution-broadened model directly to the experimental QENS spectra. The direct analysis of QENS spectra of free and HupA-inhibited hAChE with our method is described in Sec. IV, and the paper is concluded by a short Résumé.

## II. THEORY

### A. General form of the scattering functions

The central observable in neutron scattering experiments is the dynamic structure factor. It carries information about the structure and dynamics of the scattering system,

$$F(\mathbf{q}, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-i\omega t} F(\mathbf{q}, t), \quad (1)$$

where  $\mathbf{q}$  and  $\omega$  denote the momentum and energy transfer from the neutron to the sample in units of  $\hbar$ , respectively. In experiments on hydrated protein powders, which will be analyzed in the following, incoherent scattering from the hydrogen atoms dominates and the intermediate scattering function,  $F(\mathbf{q}, t)$ , can be approximated by

$$F(\mathbf{q}, t) \approx \frac{1}{N_H} \sum_{\alpha \in H} \left\langle e^{-i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{x}}_{\alpha}(0)} e^{i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{x}}_{\alpha}(t)} \right\rangle, \quad (2)$$

where  $\hat{\mathbf{x}}_{\alpha}(t)$  are the position operators of the hydrogen atoms and  $\langle \dots \rangle$  denotes a quantum ensemble average. It follows from the symmetry properties of quantum time correlation functions and from the requirement that  $S(\mathbf{q}, \omega)$  must be real that  $F(\mathbf{q}, t)$  and  $S(\mathbf{q}, \omega)$  fulfill the detailed balance relations

$$F(\mathbf{q}, -t) = F(\mathbf{q}, t + i\beta\hbar), \quad (3)$$

$$S(\mathbf{q}, -\omega) = S(\mathbf{q}, \omega) \exp(-\beta\hbar\omega). \quad (4)$$

Here,  $\beta = 1/(k_B T)$ , where  $k_B$  is the Boltzmann constant and  $T$  is the temperature in Kelvin. Equation (4) expresses that neutron energy gain is less likely than neutron energy loss.

In hydrated powder samples, where rigid-body motions of whole proteins are suppressed and the motional amplitudes of individual hydrogen atoms are finite, the intermediate scattering function tends for large times to a finite plateau value,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} F(\mathbf{q}, t) = \sum_{\alpha \in H} \left\langle \left| e^{i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{x}}_{\alpha}} \right|^2 \right\rangle \equiv EISF(\mathbf{q}), \quad (5)$$

which is referred to as the Elastic Incoherent Structure Factor (EISF). Defining

$$\delta\hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}, t) = e^{i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{x}}_{\alpha}(t)} - \langle e^{i\mathbf{q} \cdot \hat{\mathbf{x}}_{\alpha}} \rangle \quad (6)$$

to be the deviation of the spatially Fourier transformed single particle density of atom  $\alpha$  with respect to its mean value and  $\phi(\mathbf{q}, t)$  to be the corresponding atom-averaged normalized autocorrelation function,

$$\phi(\mathbf{q}, t) = \frac{1}{N_H} \sum_{\alpha \in H} \frac{\langle \delta\hat{\rho}_{\alpha}^{\dagger}(\mathbf{q}, 0) \delta\hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}, t) \rangle}{\langle \delta\hat{\rho}_{\alpha}^{\dagger}(\mathbf{q}, 0) \delta\hat{\rho}_{\alpha}(\mathbf{q}, 0) \rangle}, \quad (7)$$

the intermediate scattering function may be written in the generic form

$$F(\mathbf{q}, t) = EISF(\mathbf{q}) + (1 - EISF(\mathbf{q}))\phi(\mathbf{q}, t). \quad (8)$$

For the dynamic structure factor, this translates into

$$S(\mathbf{q}, \omega) = EISF(\mathbf{q})\delta(\omega) + (1 - EISF(\mathbf{q}))\tilde{\phi}(\mathbf{q}, \omega), \quad (9)$$

where  $\delta(\omega)$  is the Dirac delta distribution and

$$\tilde{\phi}(\mathbf{q}, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-i\omega t} \phi(\mathbf{q}, t) \quad (10)$$

is the Fourier transformed relaxation function.

### B. Semiclassical approximation

As in our previous analysis,<sup>8</sup> we will be using the normalized “shifted” relaxation function

$$\phi^{(+)}(\mathbf{q}, t) = \frac{\phi(\mathbf{q}, t + i\beta\hbar/2)}{\phi(\mathbf{q}, i\beta\hbar/2)}, \quad (11)$$

which is real and symmetric in time. In frequency space, Relation (11) reads

$$\tilde{\phi}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) \propto e^{-\beta\hbar\omega/2} \tilde{\phi}(\mathbf{q}, \omega), \quad (12)$$

noting that by construction

$$\int_{-\infty}^{+\infty} d\omega \tilde{\phi}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) = \phi^{(+)}(\mathbf{q}, 0) = 1. \quad (13)$$

According to Eq. (8), we define the normalized symmetrized intermediate scattering function,

$$F^{(+)}(\mathbf{q}, t) = EISF(\mathbf{q}) + (1 - EISF(\mathbf{q}))\phi^{(+)}(\mathbf{q}, t), \quad (14)$$

and the corresponding real and symmetric dynamic structure factor,

$$S^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) = EISF(\mathbf{q})\delta(\omega) + (1 - EISF(\mathbf{q}))\tilde{\phi}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega), \quad (15)$$

which are by definition normalized,

$$\int_{-\infty}^{+\infty} d\omega S^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) = F^{(+)}(\mathbf{q}, 0) = 1. \quad (16)$$

The choice of working with  $\phi^{(+)}(\mathbf{q}, t)$  and  $\tilde{\phi}^{(+)}(\mathbf{q}, \omega)$  rather than with  $\phi(\mathbf{q}, t)$  and  $\tilde{\phi}(\mathbf{q}, \omega)$  is motivated by Schofield’s semiclassical correction,<sup>11</sup> which consists in identifying the shifted relaxation function  $\phi^{(+)}(\mathbf{q}, t)$  with its classical counterpart,

$$\phi^{(+)}(\mathbf{q}, t) \approx \phi^{(cl)}(\mathbf{q}, t). \quad (17)$$

The Schofield correction is corrected up to first order in  $\hbar$  and allows for using classical diffusion models to interpret QENS data from



complex systems, which have an essentially continuous energy spectrum. The correction requires  $\beta\hbar\omega \ll 1$  as well as  $\hbar^2 q^2 / 2m_{\text{eff}} \ll 1$ , where  $m_{\text{eff}}$  is the effective mass of the scattering atom.

### C. Minimal model for internal protein dynamics

In order to account for self-similar relaxation dynamics in proteins, we use the semiclassical approximation (17), where the classical correlation function is given by a stretched Mittag-Leffler function,<sup>8</sup>

$$\phi^{(+)}(t) = E_{\alpha,1}(-t^\alpha) \quad (0 < \alpha \leq 1). \quad (18)$$

Here, the  $\mathbf{q}$ -dependence is omitted and we use a dimensionless time scale to keep the notation concise. The (generalized) Mittag-Leffler function  $E_{\alpha,\beta}(z)$  is an entire function in the complex plane,<sup>12,13</sup>

$$E_{\alpha,\beta}(z) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(\beta + \alpha k)}, \quad (19)$$

which contains the exponential function as a special case,  $E_{1,1}(z) = \exp(z)$ . Here,  $\Gamma(z)$  is the Gamma function or a generalized factorial.<sup>13</sup> In contrast to the model relaxation function defined in Eq. (18), its Fourier spectrum has a simple analytical form,

$$\tilde{\phi}^{(+)}(\omega) = L_\alpha(\omega), \quad (20)$$

where

$$L_\alpha(\omega) = \frac{\sin\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right)}{\omega(\omega^{-\alpha} + \omega^\alpha + 2\cos\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right))} \quad (21)$$

can be considered as a “generalized Lorentzian function.”

The self-similarity of the relaxation dynamics in proteins is accounted for by the scale-invariant power law form of the stretched Mittag-Leffler function for long times,

$$E_{\alpha,1}(-t^\alpha) \stackrel{t \gg 1}{\sim} \frac{t^{-\alpha}}{\Gamma(1-\alpha)}, \quad (22)$$

which translates into a scale-invariant power law form

$$L_\alpha(\omega) \stackrel{\omega \ll 1}{\sim} \sin\left(\frac{\pi\alpha}{2}\right) \omega^{\alpha-1}, \quad (23)$$

for its Fourier spectrum at small frequencies. Note that the long time tail in Eq. (22) vanishes for  $\alpha \rightarrow 1$ , i.e., for exponential relaxation.

A physical model leading to a relaxation function of the form (18) is the fractional Ornstein-Uhlenbeck (fOU) process.<sup>14</sup> The normal Ornstein-Uhlenbeck process describes the diffusion of a Brownian particle in a harmonic potential<sup>15</sup> and the fractional generalization<sup>16,17</sup> includes non-Markovian memory effects resulting from the interactions of the diffusing particle with its environment. In our model, for the relaxation function, the position of the diffusing Brownian particle is replaced by the classical counterpart of the dynamical variable  $\delta\rho_\alpha(\mathbf{q}, t)$ , which is defined in Eq. (6), and the harmonic potential creates an elastic force driving  $\delta\rho_\alpha(\mathbf{q}, t) \rightarrow 0$ , or, equivalently,  $\exp(i\mathbf{q} \cdot \mathbf{x}(t)) \rightarrow \langle \exp(i\mathbf{q} \cdot \mathbf{x}) \rangle$ . The resulting nonexponential relaxation function can be expressed as a superposition of exponential functions,

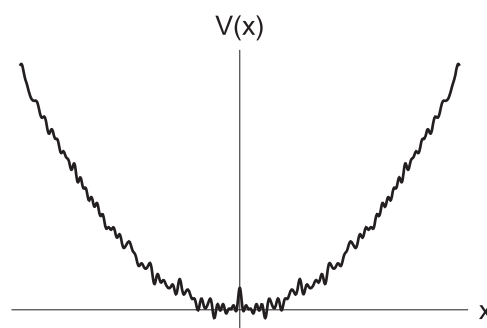


FIG. 1. Sketch of a rough harmonic potential.

$$E_{\alpha,1}(-t^\alpha) = \int_0^\infty p(\lambda) \exp(-\lambda t) d\lambda, \quad (24)$$

where  $p(\lambda)$  is a continuous relaxation rate spectrum of the form

$$p(\lambda) = \frac{1}{\pi} \frac{\sin(\pi\alpha)}{\lambda(\lambda^\alpha + \lambda^{-\alpha} + 2\cos(\pi\alpha))}, \quad (25)$$

fulfilling  $\int_0^\infty p(\lambda) d\lambda = 1$ . We note that the moments  $\overline{\lambda^n} = \int_0^\infty d\lambda \lambda^n p(\lambda)$  do not exist for  $n \geq 1$ .

The nonexponential relaxation can also be thought of as the result of the diffusion in a “rough” harmonic potential (see Fig. 1), where the roughness is defined by a distribution of energy barriers separating local minima. For this purpose, we use Zwanzig’s theory of diffusion in rough potential,<sup>9</sup> which relates the diffusion constant  $D$  in a rough potential for a given energy barrier  $\Delta E$  to its counterpart  $D_0$  in the smooth envelope potential,  $D = D_0 \exp(-[\beta\Delta E]^2)$ . Using now that  $D_0 \propto \lambda_0$  for diffusion in a harmonic potential, the relaxation rate spectrum given in Eq. (25) can be related to a spectrum of dimensionless energy barriers,

$$P(\epsilon) = \frac{1}{\pi} \frac{2\epsilon \sin(\pi\alpha)}{\exp(\alpha\epsilon^2) + \exp(-\alpha\epsilon^2) + 2\cos(\pi\alpha)}, \quad (26)$$

where  $\epsilon = \beta\Delta E$ .

## III. INCLUDING INSTRUMENTAL RESOLUTION

### A. Resolution-broadened QENS spectra

The model presented in Sec. II C describes the “ideal” dynamic structure factor and does not account for instrumental resolution. The experimentally observed dynamic structure factor is given by the convolution integral

$$\begin{aligned} S_R^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) &= (S^{(+)} * \tilde{R})(\mathbf{q}, \omega) \\ &\equiv \int_{-\infty}^{+\infty} d\omega' S^{(+)}(\mathbf{q}, \omega - \omega') \tilde{R}(\mathbf{q}, \omega'), \end{aligned} \quad (27)$$

where  $\tilde{R}(\mathbf{q}, \omega)$  represents the  $\mathbf{q}$ -dependent resolution function which is supposed to be even in  $\omega$ . The latter is typically obtained



from a vanadium run or by recording the sample spectra at very low temperatures. Inserting the generic form (9) for the dynamic structure factor into Expression (27), one obtains the general expression

$$S_R^{(+)}(\mathbf{q}, \omega) = EISF(\mathbf{q})\hat{R}(\mathbf{q}, \omega) + (1 - EISF(\mathbf{q}))(\tilde{\phi}^{(+)} * \tilde{R})(\mathbf{q}, \omega) \quad (28)$$

for the experimentally observed dynamic structure factor, where the index “R” stands for “resolution-broadened.” The challenge for the direct analysis of QENS experiments in the  $\omega$ -domain is to construct an analytical expression for  $S_R^{(+)}(\mathbf{q}, \omega)$  that can be fitted to experimental data. A corresponding method will be presented in Sec. III B.

### B. Semianalytical convolution procedure

In the following, we will consider the convolution of two Fourier spectra,  $\tilde{f}(\omega)$  and  $\tilde{g}(\omega)$ ,

$$\tilde{h}(\omega) = (\tilde{f} * \tilde{g})(\omega), \quad (29)$$

where the Fourier transform pair  $f(t) \leftrightarrow \tilde{f}(\omega)$  is defined through

$$\tilde{f}(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dt e^{-i\omega t} f(t), \quad (30)$$

$$f(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} d\omega e^{i\omega t} \tilde{f}(\omega). \quad (31)$$

The convolution integral  $\tilde{h}(\omega)$  may be expressed through the Laplace transform of  $h(t)$ ,

$$\hat{h}(s) = \frac{1}{\pi} \mathfrak{R}\{\hat{h}(i\omega)\}, \quad (32)$$

where  $h(t) = f(t)g(t)$  on account of the convolution theorem of the Fourier transform,

$$\hat{h}(s) = \int_0^{\infty} dt e^{-st} f(t)g(t) \quad (\Re\{s\} > 0). \quad (33)$$

We suppose now that the Laplace transforms  $\hat{f}(s)$  and  $\hat{g}(s)$  are known, but not the Laplace transform of  $h(t) = f(t)g(t)$ . An approximation for the Laplace transform  $\hat{h}(s)$  may be obtained by expressing  $g(t)$  through the contour integral for the inverse Laplace transform,

$$g(t) = \frac{1}{2\pi i} \oint_C ds e^{st} \hat{g}(s), \quad (34)$$

and using a Padé-approximant,<sup>13</sup>

$$\hat{g}(s) \approx \frac{P(s)}{Q(s)}, \quad (35)$$

for its Laplace transform. Here,  $P(s)$  and  $Q(s)$  are polynomials of a given order in  $s-s_0$ , where  $s_0$  is the reference point for the Padé-approximation in the complex  $s$ -plane. The essential point here is that the inverse Laplace transform of  $\hat{g}(s)$  given by Eq. (35) can be

easily computed by means of the residue theorem and leads to a very simple expression

$$g(t) \approx \sum_k c_k e^{s_k t}, \quad (36)$$

where the coefficients  $c_k$  are given by

$$c_k = \lim_{s \rightarrow s_k} \left\{ (s - s_k) \frac{P(s)}{Q(s)} \right\}. \quad (37)$$

We assume here for simplicity that all roots of  $Q(s)$  have a multiplicity of 1.

With these prerequisites, the Laplace-transform  $\hat{h}(s)$  is then approximated through

$$\begin{aligned} \hat{h}(s) &\approx \int_0^{+\infty} dt e^{-st} f(t) \left\{ \sum_k c_k e^{s_k t} \right\} \\ &= \sum_k c_k \int_0^{\infty} dt e^{-(s-s_k)t} f(t) \\ &= \sum_k c_k \hat{f}(s - s_k). \end{aligned} \quad (38)$$

The approximation of  $\hat{h}(s)$  is thus obtained by a weighted sum of shifted Laplace transforms  $\hat{f}(s - s_k)$ .

We illustrate the method for the autoconvolution of a normalized Gaussian function,

$$G_\sigma(\omega) = \frac{e^{-\frac{\omega^2}{2\sigma^2}}}{\sqrt{2\pi}\sigma},$$

the result of which is  $(G_\sigma * G_\sigma)(\omega) = G_{\sqrt{2}\sigma}(\omega)$ . In this case, we have  $g(t) = \exp(-t^2\sigma^2/2)$ , and the corresponding Laplace transform is given by

$$\hat{g}(s) = \frac{\sqrt{\frac{\pi}{2}} e^{\frac{s^2}{2\sigma^2}} \operatorname{erfc}\left(\frac{s}{\sqrt{2}\sigma}\right)}{\sigma},$$

where  $\operatorname{erfc}$  denotes the complementary error function.<sup>13</sup>

Figure 2 shows the exact autoconvolution for  $\sigma = 1$  (solid black line) compared to the approximation (dashed red line). The Padé approximation of  $\hat{g}(s)$  has here been performed with  $s_0 = 1$  and  $m = n = 8$  for the orders of the polynomials  $P(s)$  and  $Q(s)$ , respectively. We note that the absolute error is smaller than  $1.2 \times 10^{-6}$  for

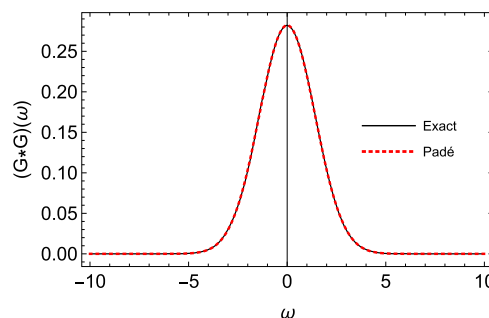


FIG. 2. Autoconvolution function  $(G_\sigma * G_\sigma)(\omega)$  for  $\sigma = 1$  (black solid line) and Padé-approximation (red dashed line).

$\omega \in [-50, 50]$ . The calculations have been performed with the Wolfram Mathematica package.<sup>19</sup>

### C. Model for resolution-broadened QENS spectra

Combining Relations (20) and (28), the model for the analysis of the experimental QENS spectra of free and HupA-inhibited hAChE is given by

$$S_R^{(+)}(\omega) = EISF \times \tilde{R}(\omega) + (1 - EISF) \times (L_{\alpha,\tau} * \tilde{R})(\omega), \quad (39)$$

where

$$L_{\alpha,\tau}(\omega) = \tau L_{\alpha}(\omega\tau) \quad (40)$$

is the scaled version of the generalized Lorentzian defined in Eq. (21). The  $\mathbf{q}$ -dependent fit parameters in our model for the resolution broadened QENS spectra are thus

1. the EISF,
2. the form parameter  $\alpha$ , and
3. the time scale parameter  $\tau$ .

As in Ref. 8, the EISF is fitted together with the two parameters  $\alpha$  and  $\tau$  describing the truly quasielastic part of the spectrum, where the convolution integral  $(L_{\alpha,\tau} * \tilde{R})(\omega)$  is approximated by the method described in Sec. III B. The form and the construction of the model for the resolution function,  $\tilde{R}(\omega)$ , which was adjusted to corresponding vanadium spectra, are described in the Appendix.

## IV. RESULTS

Figure 3 shows a lin-log plot of the raw QENS spectrum from free and HupA-inhibited hAChE at  $q = 1.0 \text{ \AA}^{-1}$  (blue and red dots, respectively), together with the corresponding instrumental resolution function from a vanadium run (orange dots).<sup>18</sup> We note here that the experimental data have been recorded on the IN6 spectrometer at the Institut Laue-Langevin in Grenoble.<sup>20</sup> The figure shows that systematic differences between the experimental QENS spectra of HupA-inhibited and free hAChE are hardly visible.

The capability of our model to account for subtle changes in QENS spectra is demonstrated in Fig. 4. In the upper panel, we compare the QENS spectrum of free hAChE with the corresponding fit (blue dots and magenta solid line), and in the lower panel, the difference between the QENS spectra of inhibited and free hAChE (hAChE + HupA - hAChE) with the corresponding difference of the model fits (gray and magenta solid lines, respectively). The HupA-induced intensity changes are in the subpercent region, but they are systematic since the decrease of the elastic line leads to a small increase of the intensity in the adjacent quasielastic domain, which is imposed by the sum rule  $\int_{-\infty}^{+\infty} d\omega S(\mathbf{q}, \omega) = 1$ . It is remarkable that the corresponding difference plot for the resolution-broadened model dynamic structure factors (magenta solid line) reproduces the experimental data quite well, which indicates that the fits are sensitive to very small systematic changes in the QENS spectra.

The fitted EISFs displayed in Fig. 5 show that the elastic component for HupA-inhibited hAChE is slightly smaller than that for

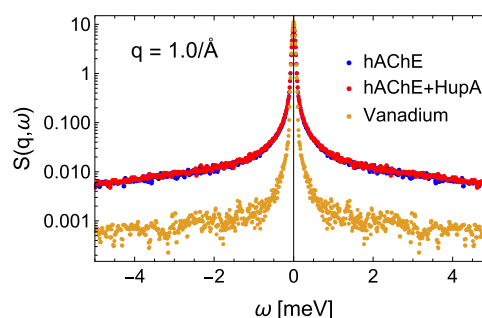


FIG. 3. Experimental QENS spectra (lin-log plot) for the free hAChE (blue), HupA-inhibited hAChE (red), and vanadium for  $q = 1.0 \text{ \AA}^{-1}$  (orange).<sup>18</sup> Here,  $\omega$  is defined to be an energy transfer.

free hAChE, i.e., the average motional amplitudes of the hydrogen atoms in HupA-inhibited hAChE are slightly enhanced. This is also expressed by the central line in the difference data presented in Fig. 4, and we note here that the figures are similar for all  $q$ -values (not shown here).

Figure 6 shows that both the form and time scale parameters,  $\alpha$  and  $\tau$ , respectively, decay with increasing  $q$ . This expresses that relaxation processes for increasingly localized motions are faster and have less exponential characteristics. The decrease of  $\tau$  with

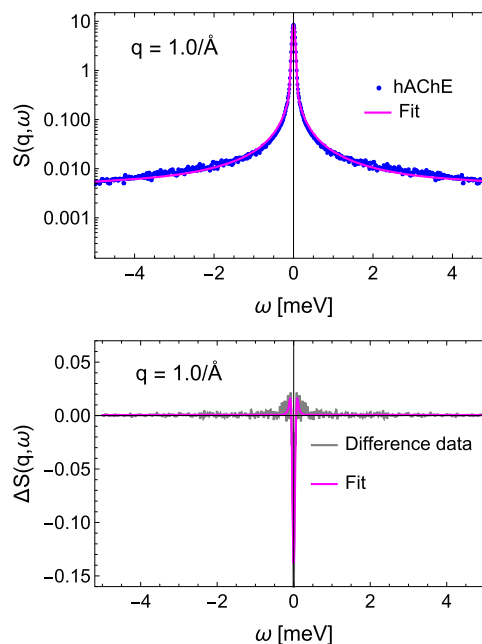


FIG. 4. Upper panel: QENS spectrum (lin-log plot) for pure hAChE at  $q = 1.0 \text{ \AA}^{-1}$  (blue dots) and fitted model (solid magenta line). Lower panel: Difference between the experimental QENS spectra of HupA-inhibited and free hAChE for  $q = 1.0 \text{ \AA}^{-1}$  (solid gray line) and the corresponding difference of the fitted models (magenta solid line). In both panels,  $\omega$  is defined to be an energy transfer.

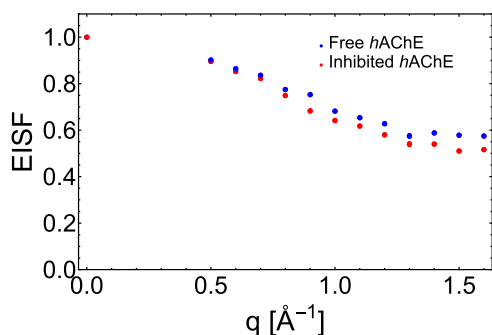


FIG. 5. EISF obtained from the fit of Expression (39) for free and HupA-inhibited hAChE (blue and red dots, respectively). The error bars are too small to be visible.

$q$  is here, however, very small, in contrast to our findings in the precedent study,<sup>8</sup> where  $\tau$  decreased more clearly than  $\alpha$ . The problem is the strong interdependence of the fit parameters  $\alpha$  and  $\tau$  and that we work here with instrument convolved data, which mask the detailed structure of the true quasielastic spectrum. Independent of  $q$ , the effect of inhibition through HupA on the internal dynamics of hAChE can be resumed by a slight increase of the relaxation time scale  $\tau$  and an enhanced nonexponential characteristic, which is expressed by a decrease of the form parameter  $\alpha$ .

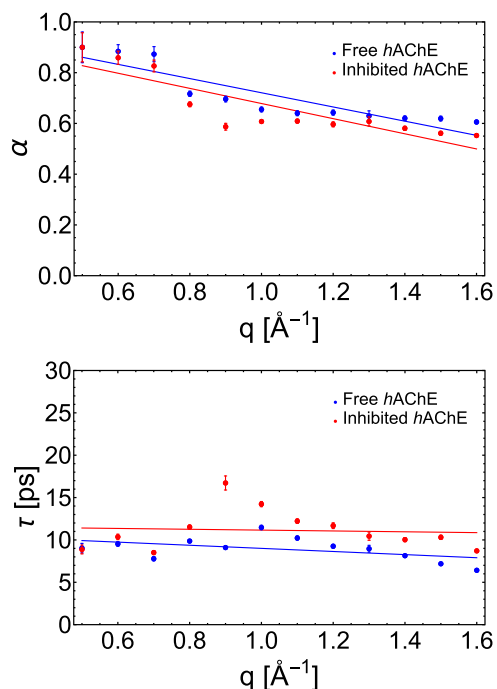


FIG. 6. The  $q$ -decay of the fitted parameters  $\alpha$  and  $\tau$  for the free and the HupA-inhibited hAChE (blue and red, respectively). Points correspond to fitted parameters and solid lines to linear fits. Error bars can be partially seen.

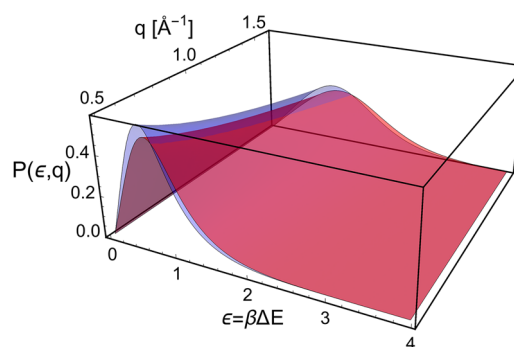


FIG. 7. Model energy barrier spectrum  $P(\epsilon)$  as a function of  $q$  for free and inhibited hAChE (bluish and reddish surfaces, respectively).

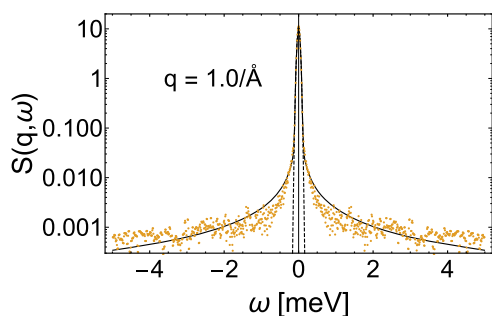
The distribution of energy barriers given in Fig. 7 shows that the effect of lowering  $\alpha$  leads to a larger dispersion and a slight shift to higher barriers, which are consistent with the increase of the relaxation time scale,  $\tau$ .

The results for all parameters of the model spectra and, in particular, their changes upon binding of HupA are consistent with those found in our previous work.<sup>8</sup> We note in this context that our results for the EISF confirm observations by Peters *et al.* on the same system<sup>21</sup> and by Balog *et al.*,<sup>6</sup> who have found by normal mode analysis and MD simulation that binding of the cancer drug methotrexate softens the potential and enhances the motional amplitudes of its target protein, dihydrofolate reductase. The latter point might appear counter-intuitive, in the sense that ligand binding is intuitively expected to stiffen a protein. This has been, in fact, observed for some covalently bound ligands (see Ref. 22 and references herein). The increase of the atomic motional amplitudes that we observe could be attributed to the fact that HupA is reversibly bound to hAChE. Since the entering and leaving of HupA ligands lead to nonnegligible conformational changes of hAChE and since the binding kinetics operates on time scales which are much longer than those accessible to QENS, the neutrons see effectively a superposition of more or less perturbed molecular structures between free and inhibited hAChE. In the experimental data, the configurational transition between the potential wells corresponding, respectively, to free and inhibited hAChE appears then as a motion in a single effective potential well, which is broader than the individual ones, and to apparently increased motional amplitudes.

We also mention that the standard deviations of the fitted parameters have been plotted as error bars, which are, however, hardly visible in the plots. What count, however, mostly here are the clearly visible systematic changes of the fitted parameters and their global variation with  $q$ .

## V. RÉSUMÉ

The aim of this paper was to consolidate our previous analysis<sup>8</sup> of QENS spectra from free and Huperzine A-inhibited human acetylcholinesterase by a direct analysis of the resolution-broadened QENS spectra in the frequency space. The analysis in Ref. 8



**FIG. 8.** Lin-log plot of the experimental instrumental resolution function from a vanadium run for  $q = 1.0 \text{ \AA}^{-1}$  (orange points) together with the fitted model (A1) (solid black line) and the fitted normalized Gaussian function (dashed black line). Here,  $\omega$  is defined to be an energy transfer.

was performed by fitting a “minimal” three-parameter model to the resolution-deconvolved intermediate scattering function, which involves a numerical Fourier transform of the experimental QENS spectra. The corresponding unavoidable aliasing errors are difficult to estimate and do not occur in the direct analysis of QENS spectra in the frequency space. The latter approach necessitates, however, an analytical “fittable” model for the resolution-broadened experimental QENS spectra as well as a good model for the instrumental resolution function. Both challenges were met by using a Padé approximant for the Laplace transformed instrumental time window, which was chosen to be the product of a Gaussian window and a slowly decaying stretched Mittag-Leffler function. In frequency space, the resulting model for the instrumental resolution function is a generalization of the well-known Voigt function.<sup>13</sup> We note here that the representation of the instrumental resolution function by the dominating Gaussian profile alone is not sufficient for detecting subtle changes in the observed QENS spectra of hAChE upon inhibition through HupA (see Fig. 8 in the Appendix).

We have demonstrated that our model is able to extract information from extremely small but nevertheless significant changes in the QENS spectra which are in the (sub)percent region. These changes are remarkably well reproduced and confirm the results of our previous work.<sup>5</sup> A technical key point in our study was the use of symbolic and numerical calculations with the Wolfram Mathematica package.<sup>19</sup> We finally remark that the direct analysis method for QENS spectra presented here, as well as the analysis in the time domain used in Ref. 8, is suitable for QENS studies of biomolecular and complex molecular systems in general. They can be expected to be particularly useful to reveal very small changes in the dynamics upon external stress in a broader sense, such as hydrostatic pressure, temperature, solvent changes, etc.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank the ILL for the beam time and M. M. Koza for help on IN6. We thank P. Masson and F. Nachon for the permission to use and to re-analyze the data.

## APPENDIX: MODEL FOR THE INSTRUMENTAL RESOLUTION

In the following, we describe the model for the instrumental resolution of the IN6 spectrometer of the Institut Laue-Langevin in Grenoble on which the QENS experiments were performed. The experimental basis for the instrumental resolution are vanadium spectra, which have been recorded at room temperature. At a first glance, these spectra can be well represented by Gaussian functions, but the lin-log plot in Fig. 8 shows that this is not the case and, in particular, that the wings are missing.

To account for these wings, we describe the resolution function  $\tilde{R}(\omega)$  by the convolution of a normalized Gaussian function with a scaled form of the generalized Lorentzian (21). Replacing  $\alpha \rightarrow \alpha_R$  and  $\tau \rightarrow \tau_R$  for clarity, we have

$$\tilde{R}(\omega) = (L_{\alpha_R, \tau_R} * G_\sigma)(\omega), \quad (\text{A1})$$

where

$$G_\sigma(\omega) = \frac{e^{-\frac{\omega^2}{2\sigma^2}}}{\sqrt{2\pi}\sigma} \quad (\text{A2})$$

is a normalized Gaussian function of width  $\sigma$  and

$$L_{\alpha_R, \tau_R}(\omega) = \tau_R L_{\alpha_R}(\omega \tau_R). \quad (\text{A3})$$

We note that Expression (A1) becomes the well-known Voigt profile<sup>13</sup> for the special case  $\alpha_R = 1$ .

The convolution (A1) was performed with the semianalytical method described in Sec. III B of the main text, using a Padé-approximation for the Laplace-transformed Gaussian function  $\hat{G}_\sigma(s)$ . Concerning the parameters, we note that  $\tau_R \approx 1.5 \times 10^7$  ps and  $\alpha_R \approx 0.2$  for all  $q$ -values. The fits are not as good as those for the QENS data, but clearly much better than those with a Gaussian function alone.

In order to account for the strong dominance of the Gaussian component in the vanadium spectra as well as for the strong interdependence of the fit parameters  $\{\sigma, \alpha_R, \tau_R\}$ , we performed the fit of Expression (A1) in two steps. In a first step, we fixed  $\sigma$  by a fit of Expression (A2) and used the result to fit, in a second step, Expression (A1) to adjust the remaining parameters  $\alpha_R$  and  $\tau_R$ . The orders of polynomials  $P(s)$  and  $Q(s)$  in the Padé approximation of  $\hat{G}_\sigma(s)$  were set to  $m = n = 8$ , and the reference point was chosen to be the  $\sigma$ -value found from the fit of the Gaussian function,  $s_0 = \sigma$ . Figure 8 displays the fit of the vanadium spectrum for  $q = 1 \text{ \AA}^{-1}$ . The  $\sigma$  parameter was found to be 0.036 meV, which is consistent with the instrumental resolution of  $70 \mu\text{eV} \approx \text{FWHM}$  for the incident neutron wave length of  $5.12 \text{ \AA}$  that was used to record the QENS spectra.

## REFERENCES

1. T. Springer, *Springer Tracts in Modern Physics* (Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1972), Vol. 64, pp. 1–100, ISBN: 978-3-540-05808-3; 978-3-540-37457-2.
2. M. Bée, *Quasielastic Neutron Scattering: Principles and Applications in Solid State Chemistry, Biology and Materials Science* (Adam Hilger, Bristol, 1988).
3. J. C. Smith, P. Tan, L. Petridis, and L. Hong, *Annu. Rev. Biophys.* **47**, 335 (2018).

- <sup>4</sup>R. Ashkar, H. Z. Bilheux, H. Bordallo, R. Briber, D. J. E. Callaway, X. Cheng, X.-Q. Chu, J. E. Curtis, M. Dadmun, P. Fenimore *et al.*, *Acta Crystallogr., Sect. D: Struct. Biol.* **74**, 1129 (2018).
- <sup>5</sup>V. Calandrini, V. Hamon, K. Hinsin, P. Calligari, M. C. Bellissent-Funel, and G. R. Kneller, *Chem. Phys.* **345**, 289 (2008).
- <sup>6</sup>E. Balog, D. Perahia, J. C. Smith, and F. Merzel, *J. Phys. Chem.* **115**, 6811 (2011).
- <sup>7</sup>G. R. Kneller, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **115**, 9450 (2018).
- <sup>8</sup>M. Saouessi, J. Peters, and G. R. Kneller, *J. Chem. Phys.* **150**, 161104 (2019).
- <sup>9</sup>R. Zwanzig, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **85**, 2029 (1988).
- <sup>10</sup>H. Frauenfelder, S. G. Sligar, and P. G. Wolynes, *Science* **254**, 1598 (1991).
- <sup>11</sup>P. Schofield, *Phys. Rev. Lett.* **4**, 239 (1960).
- <sup>12</sup>R. Hilfer and H. J. Seybold, *Integr. Transforms Spec. Funct.* **17**, 637 (2006).
- <sup>13</sup>*NIST Handbook of Mathematical Functions*, edited by F. W. J. Olver, D. W. Lozier, R. F. Boisvert, and C. W. Clark (Cambridge University Press, 2010).
- <sup>14</sup>P. Cheridito, H. Kawaguchi, and M. Maejima, *Electron. J. Probab.* **8**, 14 (2003).
- <sup>15</sup>G. Uhlenbeck and L. Ornstein, *Phys. Rev.* **36**, 823 (1930).
- <sup>16</sup>R. Metzler, E. Barkai, and J. Klafter, *Phys. Rev. Lett.* **82**, 3563 (1999).
- <sup>17</sup>G. R. Kneller, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **7**, 2641 (2005).
- <sup>18</sup>M. Trapp, M. Tehei, M. Trovaslet, F. Nachon, N. Martinez, M. M. Koza, M. Weik, P. Masson, and J. Peters, *J. R. Soc. Interface* **11**, 20140372 (2014).
- <sup>19</sup>Wolfram Research, Inc., Mathematica, Version 11.1, Wolfram Research, Inc., Champaign, IL, USA, 2017.
- <sup>20</sup>See <https://www.ill.eu/instruments-support/instruments-groups/instruments/in6-sharp/> for IN6-Sharp - Cold Neutron Time-Focussing Time-of-Flight Spectrometer.
- <sup>21</sup>J. Peters, N. Martinez, M. Trovaslet, K. Scannapieco, M. M. Koza, P. Masson, and F. Nachon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **18**, 12992 (2016).
- <sup>22</sup>C. D. Andersson, N. Martinez, D. Zeller, A. Allgardsson, M. M. Koza, B. Frick, F. Ekström, J. Peters, and A. Linusson, *J. Phys. Chem.* **122**, 8516 (2018).

### **1.3. "Weak self-similarity of the Mittag-Leffler relaxation function".**

Cette publication concerne la justification mathématique du modèle utilisé dans les analyses en temps et en fréquences et ceci en effectuant une étude mathématique des comportements asymptotiques aux temps longs et courts de la fonction Mittag-Leffler "étirée" basée sur les outils de l'analyse asymptotique. L'article a suscité l'intérêt des éditeurs étant publiée en tant qu'une lettre dans le "Journal of Physics A : Mathematical and Theoretical".

LETTER

## Weak self-similarity of the Mittag–Leffler relaxation function

To cite this article: Gerald R Kneller and Melek Sauoussi 2020 *J. Phys. A: Math. Theor.* **53** 20LT01

View the [article online](#) for updates and enhancements.



**IOP | ebooks™**

Bringing together innovative digital publishing with leading authors from the global scientific community.

Start exploring the collection—download the first chapter of every title for free.



**Letter**

# Weak self-similarity of the Mittag–Leffler relaxation function

 Gerald R Kneller<sup>1</sup>  and Melek Saouessi 

Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS and Université d'Orléans, Rue Charles Sadron, F-45071 Orléans, France  
 Synchrotron SOLEIL, L'Orme de Merisiers, 91192 Gif-sur-Yvette, France

 E-mail: [gerald.kneller@cnrs.fr](mailto:gerald.kneller@cnrs.fr)

Received 20 December 2019, revised 17 March 2020

Accepted for publication 26 March 2020

Published 29 April 2020



CrossMark

**Abstract**

The Mittag–Leffler (ML) relaxation function,  $E_\alpha(-t^\alpha)$  ( $0 < \alpha \leq 1$ ), describes multiscale relaxation processes with a broad range of relaxation rates, where  $\alpha = 1$  corresponds to exponential relaxation. For  $0 < \alpha < 1$  it decays asymptotically  $\sim t^{-\alpha}$  and is thus asymptotically self-similar, i.e. form invariant under a scale transform  $t \rightarrow \mu t$ . In the language of asymptotic analysis, such functions are referred to as regularly varying. Based on this observation we derive a refined, ‘weakly self-similar’ asymptotic form by applying a theorem due to J Karamata. Reasoning along the same lines, we derive also a corresponding weakly self-similar form for the time derivatives of the ML relaxation function in the short time limit. In both cases the respective asymptotic power law forms are approached by slowly varying functions in the sense of asymptotic analysis and we show that the range of validity of the respective approximations increases strongly with the decrease of  $\alpha$ .

Keywords: Mittag–Leffler function, asymptotic analysis, multiscale relaxation

(Some figures may appear in colour only in the online journal)

**1. Introduction**

The Mittag-Leffler relaxation function,

$$\phi(t) := E_\alpha(-t^\alpha), \quad 0 < \alpha \leq 1, \quad (1)$$

appears in various physical and empirical models related to anomalous, non-Markovian diffusion and relaxation processes with long-time memory effects [1–8]. For simplicity we use

<sup>1</sup>The author to whom any correspondence to be addressed.



here a dimensionless time,  $t$ , and the symbol  $E_\alpha(\cdot)$  denotes the Mittag–Leffler (ML) function [9–11], which is defined by the series

$$E_\alpha(z) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{\Gamma(1 + \alpha n)}, \quad \alpha > 0. \tag{2}$$

Here  $\Gamma(z)$  denotes the gamma function [12] and it follows from  $\Gamma(1 + n) = n!$  that  $E_1(z) = \exp(z)$ . We note that  $\phi(t)$  is the solution of the fractional differential equation

$$\frac{d\phi(t)}{dt} + {}_0\partial_t^{1-\alpha}\phi(t) = 0, \tag{3}$$

with the initial condition  $\phi(0) = 1$ , where the symbol  ${}_0\partial_t^{1-\alpha}$  denotes a Riemann–Liouville derivative [13] of order  $1 - \alpha$ ,

$${}_0\partial_t^{1-\alpha}\phi(t) = \frac{d}{dt} \int_0^t d\tau \frac{(t - \tau)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} \phi(\tau). \tag{4}$$

For  $\alpha = 1$  the fractional differential equation (3) becomes an ordinary differential equation,  $\phi'(t) + \phi(t) = 0$ , whose solution is the exponential relaxation function,  $\phi(t) = \exp(-t)$ . From a physical point of view, the convolution integral in the fractional derivative reflects memory effects, i.e. a non-Markovian character of the underlying relaxation dynamics.

The ML relaxation function may be compared to the Kohlrausch–Williams–Watts (KWW) function [14–16],  $\varphi(t) := \exp(-t^\alpha)$ , which has been extensively used to model in particular multiscale relaxation processes probed by dielectric spectroscopy [17]. Both functions have essentially the same short time behavior, but their respective asymptotic behavior for long times is fundamentally different. The KWW function decays asymptotically faster than any negative power of  $t$ , whereas it follows from the series expansion of the ML function for large arguments [9],

$$E_\alpha(z) \stackrel{|z| \rightarrow \infty}{\sim} - \sum_{n=1}^M \frac{z^{-n}}{\Gamma(1 - n\alpha)} \quad (M \in \{1, 2, 3, \dots\}), \tag{5}$$

that  $\phi(t)$  displays an asymptotic power law decay

$$\phi(t) \stackrel{t \rightarrow \infty}{\sim} \frac{t^{-\alpha}}{\Gamma(1 - \alpha)} \equiv \phi^{(\infty)}(t). \tag{6}$$

In frequency space this leads also to an asymptotic power law form  $\propto \omega^{\alpha-1}$  of the Fourier spectrum for small frequencies, and we note here that power law frequency spectra of physical observables can be quite generally observed for complex, hierarchically organized systems [18]. It follows from (6) that the ML relaxation function is asymptotically self-similar, i.e. asymptotically form invariant with respect to the scale transform  $t \rightarrow \mu t$ ,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\phi(\mu t)}{\phi(t)} = \mu^{-\alpha}. \tag{7}$$

In asymptotic analysis, functions displaying this property are referred to as ‘regularly varying’, a term which has been coined by J Karamata [19]. Since we are dealing with the ‘stretched’ version the ML function, all its time derivatives exhibit power law behavior in the *short time* limit,

$$\phi^{(k)}(t) \stackrel{t \rightarrow 0}{\sim} - \frac{\alpha(\alpha - 1) \cdots (\alpha - k + 1)}{\Gamma(1 + \alpha)} t^{\alpha - k}. \tag{8}$$

They are thus regularly varying functions at the lower end of the time scale, fulfilling

$$\lim_{t \rightarrow 0} \frac{\phi^{(k)}(\mu t)}{\phi^{(k)}(t)} = \mu^{\alpha - k}. \tag{9}$$

Here and in the following we use the abbreviation  $\phi^{(k)}(t) \equiv d^k \phi(t) / dt^k$ .

The idea of this paper is to use the fact that the ML relaxation function and its time derivatives are regularly varying functions in the long and short time limit, respectively, in order to derive respective refined, ‘weakly self-similar’ asymptotic forms with an extended range of validity by using a theorem by J Karamata [20].

## 2. Weak self-similarity of $\phi(t)$ for long times

The fact that  $\phi(t)$  is a regularly varying function implies that it can be written in the form [19]

$$\phi(t) \stackrel{t \rightarrow \infty}{\sim} L(t)t^{-\alpha}, \tag{10}$$

where  $L(t)$  is a ‘slowly varying’ function, which is defined through the property

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{L(\mu t)}{L(t)} = 1 \quad (\mu > 0). \tag{11}$$

Expression (10) is a refined, ‘weakly self-similar’ asymptotic form of the ML relaxation function, compared to (6). In order to derive its concrete form, we use the Hardy–Littlewood–Karamata (HLK) theorem [20], which relates the asymptotic form of a certain class of regularly varying functions for large arguments to their Laplace transforms for small arguments,

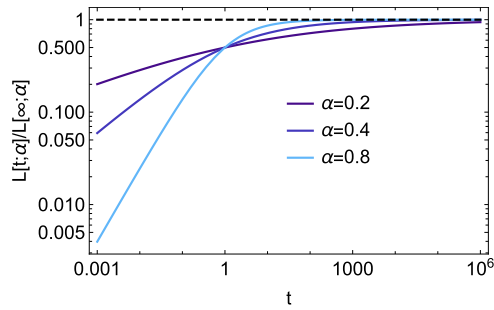
$$h(t) \stackrel{t \rightarrow \infty}{\sim} L(t)t^\rho \iff \hat{h}(s) \stackrel{s \rightarrow 0}{\sim} L(1/s) \frac{\Gamma(1 + \rho)}{s^{1 + \rho}}, \quad \rho > -1. \tag{12}$$

The Laplace transform is defined through  $\hat{h}(s) = \int_0^\infty dt \exp(-st)h(t)$  ( $\Re\{s\} > 0$ ). One notices that the exponent  $\rho$  must be chosen such that the integral  $\int_0^t d\tau h(\tau)$  diverges as  $t \rightarrow \infty$ . At this point one can use that the Laplace transform of the ML relaxation function has a simple analytical form,

$$\hat{\phi}(s) = \frac{1}{s(1 + s^{-\alpha})}, \tag{13}$$

which is straightforwardly obtained by a term-by-term transformation of the series  $E_\alpha(-t^\alpha) = \sum_{n=0}^\infty (-1)^n t^{\alpha n} / \Gamma(1 + \alpha n)$ . Since the Laplace transform of  $\phi(t)$  is known in the whole  $s$ -plane, it is in particular known for  $s \rightarrow 0$ , and the HLK theorem can thus be used to infer the asymptotic form of  $\phi(t)$  for large times from its Laplace transform. Writing

$$\hat{\phi}(s) = \underbrace{\left( \frac{1}{\Gamma(1 - \alpha)} \frac{1}{1 + s^\alpha} \right)}_{L(1/s)} \frac{\Gamma(1 - \alpha)}{s^{1 - \alpha}},$$



**Figure 1.** Log–log plot of  $L(t)/L(\infty)$  for  $\alpha = 0.2, 0.4, 0.8$  (blue solid lines). The dashed black line refers to the limiting value 1.

it follows that

$$\phi(t) \stackrel{t \rightarrow \infty}{\sim} L(t)t^{-\alpha} = \frac{L(t)}{L(\infty)} \phi^{(\infty)}(t), \tag{14}$$

where  $\phi^{(\infty)}(t)$  is given by equation (6) and

$$L(t) = \frac{1}{\Gamma(1 - \alpha)} \left( \frac{1}{1 + t^{-\alpha}} \right) \tag{15}$$

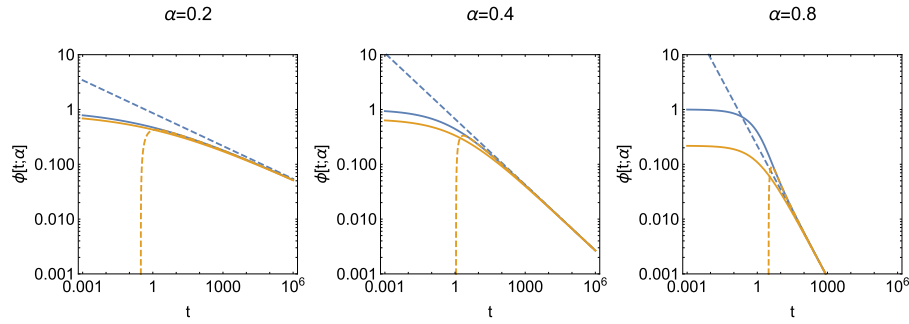
is a slowly varying function in the time domain. It tends, in fact, to a plateau value,  $\lim_{t \rightarrow \infty} L(t) \equiv L(\infty) = 1/\Gamma(1 - \alpha)$ , and its normalized form,  $L(t)/L(\infty)$ , is shown in figure 1 for  $\alpha = 0.2, 0.4, 0.8$ . We note that the refined asymptotic form (14) of  $\phi(t)$  stays bound for all values of  $t$ ,

$$0 < \phi_L^{(\infty)}(t) < 1/\Gamma(1 - \alpha) \quad (0 < \alpha \leq 1), \tag{16}$$

in contrast to the alternative expression

$$\phi(t) \stackrel{t \rightarrow \infty}{\sim} - \sum_{n=1}^M (-1)^n \frac{t^{-n\alpha}}{\Gamma(1 - n\alpha)} \equiv \phi_p^{(\infty)}(t), \tag{17}$$

deriving from the asymptotic form (5) of the ML function. Figure 2 displays a log–log plot of the exact relaxation function  $\phi(t)$  for  $\alpha = 0.2, 0.4, 0.8$  (blue solid lines) together with the asymptotic power law form (6) (blue dashed lines) and the refined version  $\phi_L^{(\infty)}(t)$  given in equation (14) (orange lines). The orange dashed lines correspond to the alternative asymptotic form  $\phi_p^{(\infty)}(t)$  defined in equation (17). Here we have set  $M = 10$ , noting that higher values do not lead to an enlarged domain of validity, but rather to unwanted oscillations. One sees that the approximation of the exact relaxation function by the refined asymptotic form (14) is the better over increasingly larger time scales the smaller  $\alpha$  is, i.e. the more non-exponential the relaxation function is. In parallel, the variation of the relaxation function with time decreases and it becomes increasingly weakly self-similar.



**Figure 2.** Log–log plot of  $\phi(t)$  for  $\alpha = 0.2, 0.4, 0.8$  (blue solid lines), the asymptotic power law form (6) for large time arguments (blue dashed lines) and the refined asymptotic form (14) (orange solid lines). The orange dashed lines display for comparison the alternative refined asymptotic form (17) with  $M = 10$ . The choice of  $M$  is motivated in the text.

### 3. Weak self-similarity of $\phi^{(k)}(t)$ for short times

For the following considerations we use that the ML relaxation function can be written as a continuous superposition of normal exponential functions,

$$\phi(t) = \int_0^\infty d\lambda p(\lambda) \exp(-\lambda t). \tag{18}$$

where  $p(\lambda)$  is given by [6]

$$p(\lambda) = \frac{\sin(\pi\alpha)}{\pi\lambda(\lambda^{-\alpha} + \lambda^\alpha + 2\cos(\pi\alpha))}. \tag{19}$$

For  $\alpha = 1$  one has  $p(\lambda) = \delta(\lambda - 1)$ , where  $\delta(\cdot)$  denotes the Dirac distribution, expressing perfectly monoexponential relaxation. Formula (19) is obtained from its Laplace transform (13), using that  $p(\lambda) = \lim_{\epsilon \rightarrow 0^+} \frac{1}{\pi} \mathcal{I}\{\hat{\phi}(-\epsilon - i\lambda)\}$  is the inverse of the Stieltjes transform  $\hat{\phi}(s) = \int_0^\infty d\lambda p(\lambda)/(\lambda + s)$  [21].

Expression (18) shows that  $\phi(t)$  can be read as the Laplace transform of  $p(\lambda)$ , with  $\lambda$  being the ‘time variable’ and  $t$  the ‘Laplace variable’. More generally, the  $k$ th time derivative of  $\phi(t)$  is the Laplace transform of  $(-\lambda)^k p(\lambda)$ ,

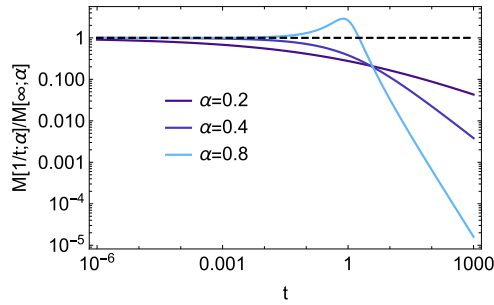
$$\phi^{(k)}(t) = \int_0^\infty d\lambda \exp(-\lambda t) (-\lambda)^k p(\lambda). \tag{20}$$

Writing now

$$\lambda^k p(\lambda) = \lambda^{k-1-\alpha} \underbrace{\frac{\sin(\pi\alpha)}{\pi(1 + \lambda^{-2\alpha} + 2\lambda^{-\alpha} \cos(\pi\alpha))}}_{M(\lambda)} \tag{21}$$

defines the slowly varying function

$$M(\lambda) = \frac{\sin(\pi\alpha)}{\pi(1 + \lambda^{-2\alpha} + 2\lambda^{-\alpha} \cos(\pi\alpha))}, \tag{22}$$



**Figure 3.** Log–log plot of  $M(1/t)/M(\infty)$  for  $\alpha = 0.2, 0.4, 0.8$  (blue solid lines).

and with the replacements  $\phi(t) \rightarrow \lambda^k p(\lambda)$ ,  $\hat{\phi}(s) \rightarrow (-1)^k \phi^{(k)}(t)$ , and  $L(t) \rightarrow M(\lambda)$ , the HLK theorem (12) can be applied for  $k \geq 1$  in order to infer the asymptotic form of the time derivatives  $\phi^{(k)}(t)$  for short times from  $p(\lambda)$ ,

$$\begin{aligned} \lambda^k p(\lambda) &= M(\lambda) \lambda^{k-1-\alpha} \\ \implies (-1)^k \phi^{(k)}(t) &\stackrel{t \rightarrow 0}{\sim} M(1/t) \frac{\Gamma(k-\alpha)}{t^{k-\alpha}}, \quad k = 1, 2, 3, \dots \end{aligned} \quad (23)$$

The case  $k = 0$ , i.e. the ML relaxation function itself, must be excluded. The expression for the asymptotic form of  $\phi^{(k)}(t)$  can still be considerably simplified by using that  $\lim_{\lambda \rightarrow \infty} M(\lambda) = \sin(\pi\alpha)/\pi = 1/(\Gamma(1-\alpha)\Gamma(\alpha))$  [12], and that  $\Gamma(k-\alpha) = (1-\alpha)_{k-1}\Gamma(1-\alpha)$ , where  $(a)_n = a(a+1)\cdots(a+n-1)$  is the Pochhammer symbol. In a second step one can use that  $(-1)^k(1-\alpha)_{k-1}/\Gamma(\alpha) = -\alpha^{(k)}/\Gamma(1+\alpha)$ , where  $\alpha^{(k)} = \alpha(\alpha-1)\cdots(\alpha-k+1)$  is the  $k$ th factorial power of  $\alpha$ . Using the normalized function  $M(\lambda)/M(\infty)$ , which is displayed in figure 3, we obtain a refined asymptotic form of  $\phi^{(k)}(t)$  compared to (8),

$$\phi^{(k)}(t) \stackrel{t \rightarrow 0}{\sim} - \left( \frac{M(1/t)}{M(\infty)} \right) \frac{\alpha(\alpha-1)\cdots(\alpha-k+1)}{\Gamma(1+\alpha)} t^{\alpha-k}, \quad (24)$$

or, equivalently,

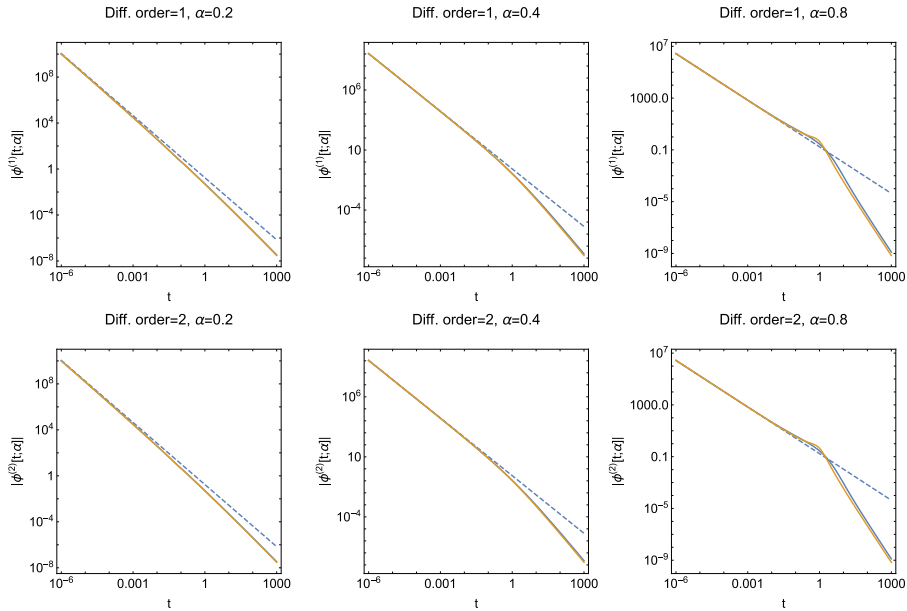
$$\phi^{(k)}(t) \stackrel{t \rightarrow 0}{\sim} \left( \frac{M(1/t)}{M(\infty)} \right) \frac{d^k}{dt^k} \left( -\frac{t^\alpha}{\Gamma(1+\alpha)} \right). \quad (25)$$

Noting that  $M(1/t)$  is a slowly varying function for  $t \rightarrow 0$  if  $M(\lambda)$  is slowly varying for  $\lambda \rightarrow \infty$ , we have thus obtained a concrete weakly self-similar, or regularly varying form for the time derivatives of  $\phi(t)$  in the short time limit.

Figure 4 displays a log–log representation of the absolute values of the first and second order time derivatives of  $\phi(t)$  (blue solid lines), the derivatives of the corresponding limiting power law form (8) (blue dashed lines), and the refined asymptotic forms (25) (solid orange lines). The analytical expressions for the first two derivatives of the ML relaxation functions are here given by

$$\phi^{(1)}(t) = -t^{\alpha-1} E_{\alpha,\alpha}(-t^\alpha), \quad (26)$$

$$\phi^{(2)}(t) = t^{\alpha-2} \left\{ t^\alpha \left( E_{\alpha,2\alpha-1}(-t^\alpha) - (\alpha-1)E_{\alpha,2\alpha}(-t^\alpha) \right) - (\alpha-1)E_{\alpha,\alpha}(-t^\alpha) \right\}, \quad (27)$$



**Figure 4.** Log–log plot of  $|\phi^{(k)}(t)|$  for  $k = 1, 2$  (upper and lower row, respectively), with  $\alpha = 0.2, 0.4, 0.8$ . The solid blue lines correspond to the exact expressions given in equations (26) and (27), respectively, the blue dashed lines to the limiting power law form (8), and the orange lines to the refined form (25).

where the symbols  $E_{\alpha,\beta}(z)$  denote the generalized ML function [9–11],

$$E_{\alpha,\beta}(z) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{z^n}{\Gamma(\beta + \alpha n)}, \quad \alpha, \beta > 0. \tag{28}$$

We note that expressions (26) and (27) have been obtained with Wolfram’s Mathematica Package [22]. The figure shows a similar tendency as for the asymptotic long time form of the relaxation function, namely that the approximation of the exact functions—here the time derivatives of  $\phi(t)$ —by the corresponding refined asymptotic forms are the better the smaller  $\alpha$  is. The variation of the displayed functions decreases in parallel, indicating an extended range of weak self-similarity. We note here that the refined asymptotic short time form (24) is not bound for all values of  $\alpha$  and  $t$ , since  $M(\lambda)$  is not bound. One sees in fact that  $M(\lambda)$  becomes singular at  $\lambda = 1$  if  $\alpha \rightarrow 1$ .

#### 4. Discussion and conclusions

By means of asymptotic analysis we have shown that the ML relaxation function and its time derivatives exhibit for long times and short times, respectively, a ‘weakly self-similar’ behavior. Except in the transition region at  $t \approx 1$  (on a dimensionless time scale), the ML relaxation function thus exhibits a close to self-similar behavior over a large range of time scales, where the effect is the more pronounced the smaller  $\alpha$  is, i.e. the more non-exponential the relaxation is. The fact that its weak self-similarity concerns both ends of the time scale is reflected by

the fact that its relaxation *rate* and *time* spectra are the same. This is seen as follows: defining the (here dimensionless) relaxation times through  $\tau = 1/\lambda$  one has instead of (18) the representation

$$\phi(t) = \int_0^\infty d\tau P(\tau) \exp(-t/\tau), \quad (29)$$

where  $P(\tau) = p(1/\tau) \left| \frac{d\lambda}{d\tau} \right|$ . Inserting here expression (19) for  $p(1/\tau)$  leads to

$$P(\tau) = \frac{\sin(\pi\alpha)}{\pi\tau (\tau^{-\alpha} + \tau^\alpha + 2 \cos(\pi\alpha))}, \quad (30)$$

which shows by comparison with expression (19) that, indeed,

$$P(\tau) = p(\tau). \quad (31)$$

To our knowledge, the ML relaxation function is the only relaxation function with this particular property. We mention in this context that this might be the reason why only this model relaxation function lead to a physically meaningful interpretation of quasielastic neutron scattering experiments probing functional protein dynamics, which has been published recently [23, 24]. At short times protein dynamics is characterized by rapid relaxation due to dephasing of the atomic vibration and at long times by relaxation due of the slow, solvent driven modes, which involve all atoms in the protein. In both cases coupling to the same continuum of modes is involved, and self-similar multiscale relaxation with the same  $\alpha$  is a physically reasonable assumption.

## ORCID iDs

Gerald R Kneller  <https://orcid.org/0000-0002-3374-3797>

Melek Saouessi  <https://orcid.org/0000-0002-2881-2356>

## References

- [1] Metzler R and Klafter J 2000 The random walk's guide to anomalous diffusion: a fractional dynamics approach *Phys. Rep.* **339** 1–77
- [2] Metzler R, Jeon J H and Cherstvy A G 2014 Anomalous diffusion models and their properties: non-stationarity, non-ergodicity, and ageing at the centenary of single particle tracking *Phys. Chem. Chem. Phys.* **16** 24128–64
- [3] Barkai E and Silbey R J 2000 Fractional Kramers equation *J. Phys. Chem. B* **104** 3866–74
- [4] Glöckle W G and Nonnenmacher T F 1995 A fractional calculus approach to self-similar protein dynamics *Biophys. J.* **68** 46–53
- [5] Yang H, Luo G, Karnchanaphanurach P, Louie T M, Rech I, Cova S, Xun L and Xie X S 2003 Protein conformational dynamics probed by single-molecule electron transfer *Science* **302** 262
- [6] Kneller G R 2005 Quasielastic neutron scattering and relaxation processes in proteins: analytical and simulation-based models *Phys. Chem. Chem. Phys.* **7** 2641–55
- [7] Berberan-Santos M N 2005 Properties of the Mittag-Leffler relaxation function *J. Math. Chem.* **38** 629–35
- [8] Calandrini V, Abergel D and Kneller G R 2010 Fractional protein dynamics seen by nuclear magnetic resonance spectroscopy: relating molecular dynamics simulation and experiment *Chem. Phys.* **133** 145101
- [9] Erdélyi A, Magnus W, Oberhettinger F and Tricomi F G 1955 *Higher Transcendental Functions* (New York: McGraw-Hill)

- [10] Hilfer R and Seybold H J 2006 Computation of the generalized Mittag–Leffler function and its inverse in the complex plane *Integr. Transforms Special Funct.* **17** 637–52
- [11] Haubold H J, Mathai A M and Saxena R K 2011 Mittag–Leffler functions and their applications *J. Appl. Math.* **2011** 1–51
- [12] Olver F W J *et al* (ed) 2010 *NIST Handbook of Mathematical Functions* (Cambridge: Cambridge University Press) ([https://doi.org/10.1111/j.1751-5823.2011.00134\\_18.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-5823.2011.00134_18.x))
- [13] Oldham K B and Spanier J (ed) 1974 *The Fractional Calculus* (New York: Academic) ([https://doi.org/10.1016/s0076-5392\(09\)x6012-1](https://doi.org/10.1016/s0076-5392(09)x6012-1))
- [14] Kohlrausch R 1854 Theorie des elektrischen Rückstandes in der Leidener Flasche *Ann. Phys., Lpz.* **91** 56–82
- [15] Kohlrausch R 1854 Theorie des elektrischen Rückstandes in der Leidener Flasche *Ann. Phys., Lpz.* **91** 179–214
- [16] Williams G and Watts D C 1970 Non-symmetrical dielectric relaxation behaviour arising from a simple empirical decay function *Trans. Faraday Soc.* **66** 80–5
- [17] Kremer F and Schönhals A 2003 *Broadband Dielectric Spectroscopy* (Berlin: Springer)
- [18] Posnansky O, Guo J, Hirsch S, Sebastian P, Braun J and Sack I 2012 Fractal network dimension and viscoelastic power law behavior: I. A modeling approach based on a coarse-graining procedure combined with shear oscillatory rheometry *Phys. Med. Biol.* **57** 4023–40
- [19] Karamata J 1933 Sur un mode de croissance régulière. Théorèmes fondamentaux *Bull. Soc. Math. Fr.* **2** 55–62
- [20] Karamata J 1931 Neuer Beweis und Verallgemeinerung der Tauberschen Sätze, welche die Laplacesche und Stieltjessche Transformation betreffen *J. für die Reine Angewandte Math. (Crelle's J.)* **1931** 27–39
- [21] Schwarz J H 2005 The generalized Stieltjes transform and its inverse *J. Math. Phys.* **46** 013501
- [22] Wolfram Research Inc. 2017 *Mathematica. Version 11.1* (Champaign, IL: Wolfram Research Inc.)
- [23] Saouessi M, Peters J and Kneller G R 2019 Communication: asymptotic analysis of quasielastic neutron scattering data from human acetylcholinesterase reveals subtle dynamical changes upon ligand binding *Chem. Phys.* **150** 161104
- [24] Saouessi M, Peters J and Kneller G R 2019 Frequency domain modeling of quasielastic neutron scattering from hydrated protein powders: application to free and inhibited human acetylcholinesterase *Chem. Phys.* **151** 125103



## Bibliographie

- [1] Jeremy Mark Berg, John L Tymoczko, Lubert Stryer, and Gregory Gatto. *Biochemistry*. New York : WH Freeman, 2012.
- [2] Mauro L Mugnai, Changbong Hyeon, Michael Hinczewski, and D Thirumalai. Theoretical perspectives on biological machines. *Reviews of Modern Physics*, 92(2) :025001, 2020.
- [3] Christian B Anfinsen, Edgar Haber, Michael Sela, and FH White Jr. The kinetics of formation of native ribonuclease during oxidation of the reduced polypeptide chain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 47(9) :1309, 1961.
- [4] Helen M. Berman, John Westbrook, Zukang Feng, Gary Gilliland, T. N. Bhat, Helge Weissig, Ilya N. Shindyalov, and Philip E. Bourne. The protein data bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1) :235–242, 2000.
- [5] Hans Frauenfelder, Fritz Parak, and Robert D Young. Conformational substates in proteins. *Annual review of biophysics and biophysical chemistry*, 17(1) :451–479, 1988.
- [6] Max F Perutz, Michael G Rossmann, Ann F Cullis, Hilary Muirhead, Georg Will, and ACT North. Structure of haemoglobin : a three-dimensional fourier synthesis at 5.5-Å resolution, obtained by x-ray analysis. *Nature*, 185(4711) :416, 1960.
- [7] John C Kendrew, Richard E Dickerson, Bror E Strandberg, Roger G Hart, David R Davies, David C Phillips, and VC Shore. Structure of myoglobin : A three-dimensional fourier synthesis at 2 Å. resolution. *Nature*, 185(4711) :422, 1960.
- [8] H Hartmann, F Parak, W Steigemann, GA Petsko, D Ringe Ponzi, and H Frauenfelder. Conformational substates in a protein : structure and dynamics of metmyoglobin at 80 k. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79(16) :4967–4971, 1982.
- [9] Daan Thorn Leeson, Douwe A Wiersma, Klaus Fritsch, and Josef Friedrich. The energy landscape of myoglobin : an optical study. *Journal Of Physical Chemistry B*, 1997.
- [10] Abbas Ourmazd. Cryo-em, xfels and the structure conundrum in structural biology. *Nature methods*, 16(10) :941–944, 2019.

- [11] Alexander L Agapov, Alexander I Kolesnikov, Vladimir N Novikov, Ranko Richert, and Alexei P Sokolov. Quantum effects in the dynamics of deeply supercooled water. *Physical Review E*, 91(2) :022312, 2015.
- [12] SC Kou and XS Xie. Generalized langevin equation with fractional gaussian noise : Subdiffusion within a single protein molecule. *Physical review letters*, 93(18) :180603, 2004.
- [13] H Yang, G Luo, P Karnchanaphanurach, TM Louie, I Rech, S Cova, L Xun, and XS Xie. Protein conformational dynamics probed by single-molecule electron transfer. *Science*, 302(5643) :262, 2003.
- [14] Vania Calandrini, Daniel Abergel, and Gerald R Kneller. Protein dynamics from a nmr perspective : Networks of coupled rotators and fractional brownian dynamics. *The Journal of chemical physics*, 128(14) :04B608, 2008.
- [15] Paolo Calligari, Vania Calandrini, Gerald R Kneller, and Daniel Abergel. From NMR relaxation to fractional brownian dynamics in proteins : Results from a virtual experiment. *The Journal of Physical Chemistry B*, 115(43) :12370–12379, 2011.
- [16] Rana Ashkar, Hassina Z. Bilheux, Heliosa Bordallo, Robert Briber, David J. E. Callaway, Xiaolin Cheng, Xiang-Qiang Chu, Joseph E. Curtis, Mark Dadmun, Paul Fenimore, David Fushman, Frank Gabel, Kushol Gupta, Frederick Herberle, Frank Heinrich, Liang Hong, John Katsaras, Zvi Kelman, Eugenia Kharlampieva, Gerald R. Kneller, Andrey Kovalevsky, Susan Krueger, Paul Langan, Raquel Lieberman, Yun Liu, Mathias Losche, Edward Lyman, Yimin Mao, John Marino, Carla Mattos, Flora Meilleur, Peter Moody, Jonathan D. Nickels, William B. O'Dell, Hugh O'Neill, Ursula Perez-Salas, Judith Peters, Loukas Petridis, Alexei P. Sokolov, Christopher Stanley, Norman Wagner, Michael Weinrich, Kevin Weiss, Troy Wymore, Yang Zhang, and Jeremy C. Smith. Neutron scattering in the biological sciences : Progress and prospects. *Acta Crystallographica Section D : Structural Biology*, 74(12) :1129–1168, 2018.
- [17] Stephen W Lovesey. *Theory of Neutron Scattering from Condensed Matter. Vol. 1 : Nuclear Scattering*. Oxford, 1984.
- [18] M. Bée. *Quasielastic Neutron Scattering : Principles and Applications in Solid State Chemistry, Biology and Materials Science*. Adam Hilger, Bristol, 1988.
- [19] Jeremy C. Smith, Pan Tan, Loukas Petridis, and Liang Hong. Dynamic neutron scattering by biological systems. *Annual review of biophysics*, 47(1) :335–354, 2018.

- [20] Walter G Glöckle and Theo F Nonnenmacher. A fractional calculus approach to self-similar protein dynamics. *Biophysical Journal*, 68(1) :46–53, 1995.
- [21] G R Kneller. Quasielastic neutron scattering and relaxation processes in proteins : Analytical and simulation-based models. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 7(13) :2641–2655, 2005.
- [22] Giuseppe Zaccai. How soft is a protein? a protein dynamics force constant measured by neutron scattering. *Science*, 288(5471) :1604–1607, 2000.
- [23] Robert Zwanzig. Statistical mechanics of irreversibility. *Lectures in theoretical physics*, 3 :106–141, 1961.
- [24] G R Kneller and V Calandrini. Self-similar dynamics of proteins under hydrostatic pressure—computer simulations and experiments. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, 1804(1) :56–62, 2010.
- [25] V Calandrini, V Hamon, K Hinsen, P Calligari, M C Bellissent-Funel, and G R Kneller. Relaxation dynamics of lysozyme in solution under pressure : Combining molecular dynamics simulations and quasielastic neutron scattering. *Chemical Physics*, 345(2-3) :289–297, 2008.
- [26] M. Trapp, M. Tehei, M. Trovaslet, F. Nachon, N. Martinez, M. M. Koza, M. Weik, P. Masson, and J. Peters. Correlation of the dynamics of native human acetylcholinesterase and its inhibited huperzine A counterpart from sub-picoseconds to nanoseconds. *Journal of the Royal Society Interface*, 11(97) :20140372–20140372, May 2014.
- [27] G. Kirchhoff and R. Bunsen. Xlii. chemical analysis by spectrum-observations.—second memoir. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 22(148) :329–349, 1861.
- [28] Walther Bothe and Herbert Becker. Künstliche erregung von kern- $\gamma$ -strahlen. *Zeitschrift für Physik*, 66(5-6) :289–306, 1930.
- [29] Irène Curie and Frédéric Joliot. Etude du rayonnement absorbable accompagnant les rayons  $\alpha$  du polonium. *Journal de Physique et le Radium*, 2(1) :20–28, 1931.
- [30] James Chadwick. The existence of a neutron. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 136(830) :692–708, 1932.
- [31] R Scherm. Fundamentals of neutron scattering by condensed matter. *Ann. Phys.*, 7(349) :370, 1972.

- [32] Bernard A Lippmann and Julian Schwinger. Variational principles for scattering processes. i. *Physical Review*, 79(3) :469, 1950.
- [33] G R Kneller. *Computersimulation von Neutronenstreuexperimenten an Molekularen Flüssigkeiten Am Beispiel von Dichlormethan*. phdthesis, Publikationen vor 2000, 1988.
- [34] Marie-Claire Bellissent-Funel. Hydrophilic–hydrophobic interplay : from model systems to living systems. *Comptes Rendus Geoscience*, 337(1-2) :173–179, 2005.
- [35] Frank Gabel and Marie-Claire Bellissent-Funel. C-phycocyanin hydration water dynamics in the presence of trehalose : an incoherent elastic neutron scattering study at different energy resolutions. *Biophysical journal*, 92(11) :4054–4063, 2007.
- [36] Gerald R Kneller and Jeremy C Smith. Liquid-like side-chain dynamics in myoglobin. *Journal of molecular biology*, 242(3) :181–185, 1994.
- [37] Léon Van Hove. Correlations in space and time and Born approximation scattering in systems of interacting particles. *Physical Review*, 95(1) :249, 1954.
- [38] AZMS Rahman, KS Singwi, and A Sjölander. Theory of slow neutron scattering by liquids. i. *Physical Review*, 126(3) :986, 1962.
- [39] CT Chudley and RJ Elliott. Neutron scattering from a liquid on a jump diffusion model. *Proceedings of the Physical Society*, 77(2) :353, 1961.
- [40] F Volino and AJ Dianoux. Neutron incoherent scattering law for diffusion in a potential of spherical symmetry : general formalism and application to diffusion inside a sphere. *Molecular Physics*, 41(2) :271–279, 1980.
- [41] GC Wick. The scattering of neutrons by systems containing light nuclei. *Physical Review*, 94(5) :1228, 1954.
- [42] Gerald R. Kneller. Franck–condon picture of incoherent neutron scattering. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 115(38) :9450–9455, 2018.
- [43] Gerald R Kneller. Quasielastic neutron scattering. *Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, France*, 2004.
- [44] Françoise Hippert, Erik Geissler, Jean Louis Hodeau, Eddy Lelièvre-Berna, and Jean-René Regnard. Neutron and x-ray spectroscopy. In *Neutron and X-ray spectroscopy*. Springer Science & Business Media, 2006.
- [45] Tasso Springer. Quasielastic neutron scattering for the investigation of diffusive motions in solids and liquids. In *Springer Tracts in Modern Physics, Volume 64*, volume 64, pages 1–100. Springer Berlin Heidelberg, 1972.

- [46] J.C. Smith, M. Krishnan, L. Petridis, and N Smolin. *Dynamics of Biological Macromolecules by Neutron Scattering*. Bentham Publisher, 2011.
- [47] Elliot S Valenstein. The discovery of chemical neurotransmitters. *Brain and cognition*, 49(1) :73–95, 2002.
- [48] Israel Silman and Joel L Sussman. Acetylcholinesterase : how is structure related to function? *Chemico-biological interactions*, 175(1-3) :3–10, 2008.
- [49] DM Quin. Acetylcholinesterase : enzyme structure, reaction dynamics, and virtual transitions states. *Chem. Rev*, 87 :955–979, 1987.
- [50] JL Sussman and M Harel. Atomic structure of acetylcholinesterase from torpedo californica : a prototypic acetylcholine-binding protein. *Science*, 253 :872–879, 1991.
- [51] JL Sussman, M Harel, F Frolov, L Varon, L Toker, AH Futerman, and I Silman. Purification and crystallization of a dimeric form of acetylcholinesterase from torpedo californica subsequent to solubilization with phosphatidylinositol-specific phospholipase c. *Journal of molecular biology*, 203(3) :821–823, 1988.
- [52] Huan-Xiang Zhou, Stanislaw T Wlodek, and J Andrew McCammon. Conformation gating as a mechanism for enzyme specificity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(16) :9280–9283, 1998.
- [53] J Andrew McCammon and Stephen C Harvey. *Dynamics of proteins and nucleic acids*. 1988.
- [54] Yechun Xu, Jianhua Shen, Xiaomin Luo, Israel Silman, Joel L Sussman, Kaixian Chen, and Hualiang Jiang. How does huperzine a enter and leave the binding gorge of acetylcholinesterase? steered molecular dynamics simulations. *Journal of the American Chemical Society*, 125(37) :11340–11349, 2003.
- [55] Jia-Sen Liu, Yuan-Long Zhu, Chao-Mei Yu, You-Zuo Zhou, Yan-Yi Han, Feng-Wu Wu, and Bao-Feng Qi. The structures of huperzine a and b, two new alkaloids exhibiting marked anticholinesterase activity. *Canadian Journal of Chemistry*, 64(4) :837–839, 1986.
- [56] Melek Saouessi, Judith Peters, and Gerald R Kneller. Asymptotic analysis of quasielastic neutron scattering data from human acetylcholinesterase reveals subtle dynamical changes upon ligand binding. *The Journal of chemical physics*, 150(16) :161104, 2019.
- [57] Melek Saouessi, Judith Peters, and Gerald R Kneller. Frequency domain modeling of quasielastic neutron scattering from hydrated protein powders : Application to free and inhibited human acetylcholinesterase. *The Journal of Chemical Physics*, 151(12) :125103, 2019.

- [58] Léon Van Hove. A remark on the time-dependent pair distribution. *Physica*, 24(1) :404–408, 1958.
- [59] Gerald R Kneller. Inelastic neutron scattering from classical systems. *Molecular Physics*, 83(1) :63–87, 1994.
- [60] P. Schofield. Space-Time Correlation Function Formalism for Slow Neutron Scattering. *Physical Review Letters*, 4(5) :239–240, March 1960.
- [61] Marcus Trapp, Marie Trovaslet, Florian Nachon, Marek M Koza, Lambert van Eijck, Flynn Hill, Martin Weik, Patrick Masson, Moeava Tehei, and Judith Peters. Energy Landscapes of HumanAcetylcholinesterase and Its Huperzine A-Inhibited Counterpart. *Journal Of Physical Chemistry B*, 116(51) :14744–14753, 2012.
- [62] Marie Trovaslet, Marcus Trapp, Martin Weik, Florian Nachon, Patrick Masson, Moeava Tehei, and Judith Peters. Relation between dynamics, activity and thermal stability within the cholinesterase family. *Chemico-biological interactions*, 203(1) :14–18, 2013.
- [63] Gerald R Kneller. Quasielastic neutron scattering and relaxation processes in proteins : analytical and simulation-based models. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 7(13) :2641–2655, 2005.
- [64] A. Erdélyi, W. Magnus, F. Oberhettinger, and F.G. Tricomi. *Higher Transcendental Functions*. McGraw Hill, New York, 1955.
- [65] Frank W. J. Olver, Daniel W. Lozier, Ronald F. Boisvert, and Charles W. Clark, editors. *NIST Handbook of Mathematical Functions*. Cambridge University Press, 2010.
- [66] Rudolf Gorenflo, Anatoly A Kilbas, Francesco Mainardi, Sergei V Rogosin, et al. *Mittag-Leffler functions, related topics and applications*, volume 2. Springer, 2014.
- [67] R. Kohlrausch. Theorie des elektrischen Rückstandes in der Leidener Flasche. *Annalen der Physik*, 91 :56 – 82, 1854.
- [68] Graham Williams and David C. Watts. Non-symmetrical dielectric relaxation behaviour arising from a simple empirical decay function. *Transactions of the Faraday Society*, 66 :80, 1970.
- [69] F. Kremer and A. Schönhals. *Broadband Dielectric Spectroscopy*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2003. OCLC : 968555106.
- [70] Mário N Berberan-Santos. Properties of the mittag-leffler relaxation function. *Journal of Mathematical Chemistry*, 38(4) :29–635, 2005.

- [71] George Allen Baker. *Essentials of Padé approximants*. academic press, 1975.
- [72] JL Walsh. Padé approximants as limits of rational functions of best approximation, real domain. *Journal of Approximation Theory*, 11(3) :225–230, 1974.
- [73] Wolfram Research Inc. *Mathematica*. Version 11.1. Wolfram Research Inc., Champaign, Illinois, USA, 2017.
- [74] Ralf Metzler and Joseph Klafter. The random walk’s guide to anomalous diffusion : a fractional dynamics approach. *Physics reports*, 339(1) :1–77, 2000.
- [75] Hannes Risken. Fokker-planck equation. In *The Fokker-Planck Equation*, pages 63–95. Springer, 1996.
- [76] Crispin W Gardiner et al. *Handbook of stochastic methods*, volume 3. springer Berlin, 1985.
- [77] Harvey Scher and Elliott W Montroll. Anomalous transit-time dispersion in amorphous solids. *Physical Review B*, 12(6) :2455, 1975.
- [78] Anjum Ansari, Joel Berendzen, Samuel F Bowne, Hans Frauenfelder, IE Iben, Todd B Sauke, Erramilli Shyamsunder, and Robert D Young. Protein states and proteinquakes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(15) :5000–5004, 1985.
- [79] R. Zwanzig. Diffusion in a rough potential. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(7) :2029–2030, April 1988.
- [80] Judith Peters, Nicolas Martinez, Marie Trovaslet, Kévin Scannapieco, Michael Marek Koza, Patrick Masson, and Florian Nachon. Dynamics of human acetylcholinesterase bound to non-covalent and covalent inhibitors shedding light on changes to the water network structure. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18(18) :12992–13001, 2016.
- [81] Erika Balog, David Perahia, Jeremy C. Smith, and Franci Merzel. Vibrational Softening of a Protein on Ligand Binding. *The Journal of Physical Chemistry B*, 115(21) :6811–6817, June 2011.
- [82] Judith Peters, Nicolas Martinez, Marie Trovaslet, Kévin Scannapieco, Michael Marek Koza, Patrick Masson, and Florian Nachon. Dynamics of human acetylcholinesterase bound to non-covalent and covalent inhibitors shedding light on changes to the water network structure. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18(18) :12992–13001, 2016.
- [83] Sylvia Tara, TP Straatsma, and J Andrew McCammon. Mouse acetylcholinesterase unliganded and in complex with huperzine a : a comparison of molecular dynamics simulations. *Biopolymers : Original Research on Biomolecules*, 50(1) :35–43, 1999.

- [84] G R Kneller. Quasielastic neutron scattering and relaxation processes in proteins : Analytical and simulation-based models. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 7(13) :2641–2655, 2005.
- [85] John H Schwarz. The generalized stieltjes transform and its inverse. *Journal of mathematical physics*, 46(1) :013501, 2005.
- [86] Robert Brown. Xxvii. a brief account of microscopical observations made in the months of june, july and august 1827, on the particles contained in the pollen of plants ; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *The Philosophical Magazine*, 4(21) :161–173, 1828.
- [87] Paul Langevin. Sur la théorie du mouvement brownien. *Compt. Rendus*, 146 :530–533, 1908.
- [88] Robert Zwanzig. *Nonequilibrium statistical mechanics*. Oxford University Press, 2001.
- [89] Hazime Mori. Transport, collective motion, and brownian motion. *Progress of theoretical physics*, 33(3) :423–455, 1965.
- [90] GR Kneller, Konrad Hinsin, and G Sutmann. Mass and size effects on the memory function of tracer particles. *The Journal of chemical physics*, 118(12) :5283–5286, 2003.
- [91] GR Kneller and G Sutmann. Scaling of the memory function and brownian motion. *The Journal of chemical physics*, 120(4) :1667–1669, 2004.
- [92] Gerald R Kneller. Communication : A scaling approach to anomalous diffusion. *The Journal of Chemical Physics*, 141(4) :041105, 2014.
- [93] Jovan Karamata. Sur un mode de croissance régulière. théorèmes fondamentaux. *Bulletin de la Société Mathématique de France*, 61 :55–62, 1933.
- [94] Gerald R Kneller. Asymptotic neutron scattering laws for anomalously diffusing quantum particles. *The Journal of chemical physics*, 145(4) :044103–7, 2016.
- [95] Jae-Hyung Jeon and Ralf Metzler. Fractional brownian motion and motion governed by the fractional langevin equation in confined geometries. *Physical Review E*, 81(2) :021103, 2010.
- [96] Keith Oldham and Jerome Spanier. *The fractional calculus theory and applications of differentiation and integration to arbitrary order*. Elsevier, 1974.
- [97] Benoit B Mandelbrot and John W Van Ness. Fractional brownian motions, fractional noises and applications. *SIAM review*, 10(4) :422–437, 1968.



- [98] Ming Chen Wang and George Eugene Uhlenbeck. On the theory of the brownian motion ii. *Reviews of modern physics*, 17(2-3) :323, 1945.
- [99] GR Kneller and Konrad Hinsen. Fractional brownian dynamics in proteins. *The Journal of chemical physics*, 121(20) :10278–10283, 2004.
- [100] Gerald R Kneller and Melek Saouessi. Weak self-similarity of the mittag-leffler relaxation function. *Journal of Physics A : Mathematical and Theoretical*, 53(20) :20LT01, 2020.
- [101] Arthur Erdélyi, Wilhelm Magnus, Fritz Oberhettinger, and Francesco G Tricomi. Higher transcendental function. *New York*, 3, 1995.
- [102] R Hilfer and HJ Seybold. Computation of the generalized mittag-leffler function and its inverse in the complex plane. *Integral Transforms and Special Functions*, 17(9) :637–652, 2006.
- [103] Hans Frauenfelder, Robert D Young, and Paul W Fenimore. The role of momentum transfer during incoherent neutron scattering is explained by the energy landscape model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(20) :5130–5135, 2017.
- [104] Hans Frauenfelder, Stephen G Sligar, and Peter G Wolynes. The energy landscapes and motions of proteins. *Science*, 254(5038) :1598–1603, 1991.
- [105] Sylvia Tara, Volkhard Helms, TP Straatsma, and J Andrew McCammon. Molecular dynamics of mouse acetylcholinesterase complexed with huperzine a. *Biopolymers : Original Research on Biomolecules*, 50(4) :347–359, 1999.



Melek SAOUESSI

## Modélisation de la dynamique fonctionnelle de l'Acétylcholinestérase humaine vue par diffusion quasi-élastique de neutrons

**Résumé.** Dans le travail présent, des spectres de diffusion quasi-élastique de neutrons (QENS) de l'Acétylcholinestérase humaine (hAChE) sont analysés afin d'étudier des changements dans la dynamique interne de cet enzyme sous l'effet inhibiteur du ligand non-covalent HuperZine A (HupA). Le défi est de voir si l'activité enzymatique est reflétée par la dynamique de relaxation à des échelles de temps courtes de l'ordre de quelques dizaines de pico-secondes. Les mouvements de molécules entières peuvent être ici négligés, car les expériences ont été menées sur des poudres hydratées. Afin de tenir en compte du caractère auto-similaire de la dynamique des protéines, un modèle multi-échelle est utilisé pour les fonctions de diffusion, qui ajuste simultanément les parties élastique et quasi-élastique du spectre QENS. Contrairement à une analyse précédemment effectuée sur les mêmes données, l'analyse présente révèle des changements subtiles mais systématiques dans la dynamique interne de l'enzyme en présence de l'inhibiteur. Dans une première analyse dans le domaine du temps, les fonctions intermédiaires de diffusion sont obtenues par déconvolution des spectres expérimentales de la résolution instrumentale. Les fonctions de relaxation correspondantes sont ici modélisées par la fonction Mittag-Leffler "étirée" dont le choix se justifie entre autres par son comportement asymptotique en loi de puissance. Afin de consolider les résultats trouvés, une deuxième analyse est menée directement sur les spectres expérimentaux mesurés dans le domaine des fréquences, en utilisant une approche semi analytique pour la convolution du spectre modèle avec la fonction de résolution instrumentale. Les résultats sont cohérents avec ceux trouvés par l'analyse précédente dans le domaine du temps. Ils indiquent en particulier une augmentation des amplitudes des mouvements des atomes d'hydrogène et un ralentissement de la dynamique interne de l'enzyme. Ces résultats sont interprétés du point de vue physique en utilisant le concept de "paysages énergétiques" pour les mouvements des atomes d'hydrogène.

Mots clés : Dynamique des protéines, diffusion quasi-élastique de neutrons, analyse de données.

## Modeling the functional dynamics of Human Acetylcholinesterase seen by quasi-elastic neutron scattering

**Abstract.** In the present work, quasi-elastic neutron scattering spectra (QENS) from human Acetylcholinesterase are analyzed to study changes in the internal dynamics of this enzyme upon the non-covalent binding of the ligand HuperZine A (HupA). The challenge is to see if the enzymatic activity is reflected in the short time relaxation dynamics extending over time scales of some ten picoseconds. Global motions of whole molecules can here be neglected since the experiments have been performed on hydrated powder samples. In order to account for the the self-similar character of protein dynamics, a multi-scale model has been used for the scattering functions, which fits simultaneously the elastic and quasi-elastic components of the the QENS spectrum. In contrast to a previous analysis of the experimental data, the present study reveals subtle but systematic changes of the internal dynamics of the enzyme in presence of the inhibitor. In a first analysis, which is performed in the time domain, the intermediate scattering functions are obtained by deconvolution of the experimental spectra from the instrumental resolution. The corresponding relaxation functions are here modeled by the "stretched" Mittag-Leffler function whose choice is justified, among others, by its asymptotic power law decay. In order to consolidate the results, a second analysis has been performed directly on the experimental spectra measured in the frequency domain, by using a semi-analytical approach for the convolution of the model spectrum with the instrumental resolution function. The results are consistent with those obtained by the preceding analysis in the time domain. They indicate in particular an increase of the motional amplitudes of the hydrogen atoms and a slowing-down of the internal dynamics of the enzyme. From a physical point of view, these findings are interpreted by employing the the concept of "energy landscapes" for the motions of the hydrogen atoms.

Keywords : Protein dynamics, quasi-elastic neutron scattering, data analysis.

Centre de Biophysique Moléculaire  
Rue Charles Sadron, 45071 Orléans