

VALÉRIE GABELICA*

Intérêt de la spectrométrie de mobilité ionique pour l'étude de la conformation et des assemblages non-covalents de biomolécules

RÉSUMÉ

Cet article donne un aperçu des aspects théoriques et expérimentaux de la méthode de spectrométrie de mobilité ionique couplée à la spectrométrie de masse (SMI/SM). Ceux-ci sont illustrés par une étude portant sur la conformation adoptée par une séquence d'ADN du promoteur du gène codant pour c-Myc, cette séquence pouvant se replier en une structure de type G-quadruplex. La comparaison entre les sections efficaces de collision déterminées par spectrométrie de mobilité ionique et les sections efficaces calculées pour des structures modèles permet de montrer que les ions d'états de charge les plus faibles gardent en phase gazeuse la conformation en G-quadruplex parallèle qui était présente en solution. La spectrométrie de masse a également permis de révéler la présence d'un dimère et la mise en œuvre de la spectrométrie de mobilité ionique a conduit à la déduction de sa conformation, cette structure se trouvant constituée de deux G-quadruplex parallèles empilés.

MOTS-CLÉS

Mobilité ionique, spectrométrie de masse, interactions non-covalentes, conformation, stoechiométrie, ADN, G-quadruplex

Ion mobility spectrometry for studying conformation and of noncovalent assemblies of biomolecules.

SUMMARY

This paper gives an overview of experimental and theoretical aspects of the ion mobility spectrometry technique coupled to mass spectrometry. These aspects are illustrated by a recent study on the conformation of a DNA sequence capable of forming intramolecular G-quadruplex folds. This sequence is found in the promoter of the gene coding for the c-Myc protein. The comparison between experimental collision cross sections determined by ion mobility spectrometry and theoretical cross sections calculated for several model structures allows demonstrating that ions of low charge states have conserved the G-quadruplex parallel fold that was present in solution. Mass spectrometry also revealed the presence of a dimer, which conformation was interpreted using ion mobility : this structure consists of two parallel monomers stacked with each other.

KEYWORDS

Ion mobility, mass spectrometry, noncovalent interactions, conformation, stoichiometry, DNA, G-quadruplex

I – Introduction

Dans un récent article de revue dans *Spectra Analyse*, Sarah Sanglier et coll. (1) ont donné un excellent aperçu des possibilités offertes par la spectrométrie de masse couplée à l'ionisation électrospray

(ES-SM) pour l'étude de complexes non-covalents. La technique électrospray, lorsque les paramètres chimiques (composition de la solution) et physiques (réglages de l'instrument) sont bien contrôlés, permet en effet d'ioniser les biomolécules et de

*Laboratoire de Spectrométrie de Masse - Université de Liège - Institut de Chimie - Bat. B6c - Campus du Sart-Tilman - B-4000 Liège - Belgique
Tél. : +32 (0)4 3663432 - Fax : +32 (0)4 3663413 - E-Mail: v.gabelica@ulg.ac.be

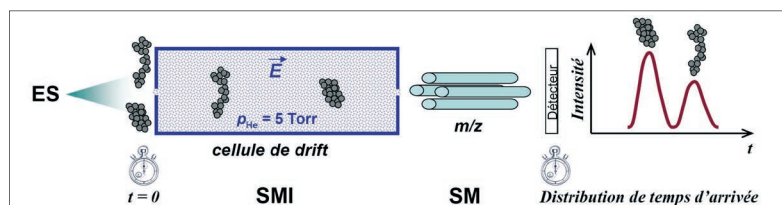
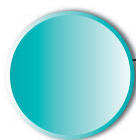


Figure 1

Principe de la méthode de spectrométrie de mobilité ionique (SMI) couplée à la spectrométrie de masse (SM). Les ions produits par la source électrospray (ES) sont injectés en paquet compact dans la cellule de drift dans laquelle règne un champ électrique E . La friction avec l'hélium contenu dans la cellule étant plus importante pour les ions de conformation dépliée, ceux-ci arriveront plus tard au détecteur. Ici les ions sont sélectionnés en masse par un quadripôle après la cellule de drift.

les désolvater, tout en préservant les interactions non-covalentes. L'analyse des rapports masse/charge et des intensités relatives des pics du spectre de masse ainsi obtenu permet d'obtenir des informations respectivement sur les stoechiométries et les abondances relatives des complexes présents en solution.

Dès le début des années « électrospray » est apparue une question fondamentale : « Les biomolécules ionisées à partir d'une solution dans lesquelles elles ont une conformation native gardent-elles cette conformation lorsqu'elles se retrouvent en phase gazeuse, en l'absence de tout solvant ? » (2-4). Cette question est extrêmement importante, et intéresse bien plus que les seuls physico-chimistes étudiant les propriétés « intrinsèques » des molécules en l'absence de solvant. En effet, si la réponse à cette question est OUI, cela implique que des techniques de manipulation des ions en spectrométrie de masse seront susceptibles d'apporter des informations sur la conformation que les biomolécules avaient en solution. Avec la très haute sensibilité des spectromètres de masse actuels, obtenir des informations de type structural, même grossières par rapport à des techniques comme la RMN ou la cristallographie, peut constituer un atout considérable pour les études structurales de protéines.

Cependant, la SM, comme son nom l'indique, est une technique qui permet uniquement de mesurer des masses, or la seule mesure de masse ne donne pas d'information structurale. La SM doit donc être couplée à une autre technique qui donnera une seconde dimension de séparation, en fonction de la structure en phase gazeuse. C'est le rôle de la spectrométrie de mobilité ionique (SMI) (5), dont le principe est illustré à la Figure 1. Une chambre de mobilité ionique est une cellule dans laquelle règne une pression relative élevée de gaz tampon (de l'ordre de 5 Torr d'hélium) et un champ électrique. La mobilité ionique est le correspondant en phase gazeuse de la mobilité électrophorétique : les ions sont à la fois accélérés dans le champ électrique et freinés par les nombreuses collisions avec le gaz-tampon. Il s'établit donc un régime stationnaire : les ions atteignent une vitesse de translation constante. Le rapport entre la vitesse de « drift » (que l'on peut traduire par « dérive ») v_d et le champ électrique appliqué E est appelé la mobilité ionique K (voir équation 1). Plus l'ion a une conformation compacte, moins il est freiné par des collisions, donc plus sa vitesse de croisière est élevée. Un ion de conformation compacte est donc caractérisé par

une valeur de K élevée, et arrivera plus rapidement au détecteur qu'un ion de conformation plus déployée.

Equation 1

$$K = \frac{v_d}{E}$$

II – Technique expérimentale

L'instrumentation pour la spectrométrie de mobilité ionique est en principe extrêmement simple : il suffit d'une boîte remplie de gaz, dans laquelle on applique une différence de potentiel entre les plaques d'entrée et de sortie. Dans la pratique, ces cellules de drift à champ uniforme nécessitent néanmoins une finition très soignée pour garantir l'homogénéité du champ électrique, de la longueur du tube, de la pression et de la température. Le pouvoir de séparation du tube de drift dépend de la pression, de la longueur, mais également de la densité du paquet d'ions qui est injecté. En effet, la source électrospray étant une source continue, il faut trouver un moyen de compresser les ions en « paquets » envoyés à un temps zéro dans le tube de drift, afin de pouvoir mesurer la distribution des temps d'arrivée (arrival time distribution, ou ATD). A cet effet, un ion funnel ou un piège à ions quadripolaire est placé en amont de la cellule de drift. Pendant de nombreuses années, les instruments de SMI sont restés des instruments construits « maison » par quelques groupes pionniers en la matière (dans le domaine de l'étude de biomolécules, citons en particulier Bowers, Jarrold et Clemmer). Les chercheurs intéressés par la construction de cellules de drift pourront consulter la seconde édition de Ion Mobility Spectrometry (6). Par ailleurs, il est important de noter qu'il existe maintenant des instruments commerciaux permettant d'implémenter le couplage SMI/SM. Le système FAIMS (High-Field Asymmetric Waveform Ion Mobility Spectrometry (7), voir www.faims.com), une technologie initialement développée par la société canadienne Ionalytics (NDR : rachetée par le groupe Thermo en août 2005) constitue une variante de source électrospray incluant une déviation des ions entre deux plaques entre lesquelles règne une pression élevée et un champ électrique oscillant. De son côté, la société Waters (Milford, Etats-Unis, www.waters.com) a récemment introduit le système Synapt™ High Definition MS, qui inclut une cellule à mobilité de type « travelling wave » (8) (champ électrique oscillant entre les anneaux successifs d'un tunnel à ions) entre un filtre quadripolaire et un analyseur à temps de vol. La principale différence entre ces instruments commerciaux et les cellules de drift uniformes réside dans l'utilisation de champs oscillants au lieu d'un champ constant homogène. Le pouvoir de séparation des systèmes à champ oscillant est généralement supérieur grâce à la plus grande dis-

Intérêt de la spectrométrie de mobilité ionique pour l'étude de la conformation et des assemblages non-covalents de biomolécules

tance parcourue par les ions. Cependant, pour déterminer à partir d'une mesure de distribution de temps d'arrivée la valeur de la mobilité ionique K , qui comme nous le verrons plus loin est nécessaire à l'interprétation structurale, il faut connaître en tout instant la vitesse de l'ion v_d et le champ électrique E . Or, ceci n'est actuellement possible que dans les instruments équipés d'une cellule de drift uniforme.

La configuration instrumentale de l'instrument ES-SMI/SM utilisé par le groupe de Michael Bowers (University of California at Santa Barbara, Etats-Unis, <http://bowers.chem.ucsb.edu/>) est présentée dans la Figure 1 et se trouve décrite en détails dans la littérature (9). En résumé, la source nanoélectrospray est couplée à un capillaire chauffant, qui aboutit sur un « ion funnel » servant à piéger les ions. Il n'y a pas à ce stade de sélection en masse. Le paquet d'ions est ensuite injecté dans le tube de drift par un voltage pulsé appelé « injection energy (IE) ». Le moment auquel ce voltage pulsé est appliqué définit le temps $t = 0$. Dès les premières collisions avec le gaz dans le tube de drift, les ions atteignent un régime stationnaire. La longueur du tube de drift est de $4,503 \pm 0.002$ cm, et le champ électrique appliqué peut être varié de 2 à 20 Volts/cm. Au sortir du tube de drift, les ions entrent dans un quadripôle qui filtre ces ions selon le rapport masse/charge désiré. Les ions sont alors détectés par une dynode de conversion et un multiplicateur d'électrons. L'enregistrement du signal en fonction du temps fournit la distribution des temps d'arrivées (ATD).

Dans le cas de l'étude des complexes non-covalents, le positionnement du filtre en masse après la cellule de mobilité nous assure que les complexes dont nous mesurons la distribution de temps d'arrivées sont bien restés intacts durant tout le parcours dans la cellule de mobilité. En revanche, nous n'avons pas la certitude que les complexes observés ne viennent pas de la dissociation de complexes encore plus gros durant leur parcours dans la cellule de mobilité.

Pour pouvoir lever ce doute, il serait nécessaire de placer un second filtre de masse avant la cellule de mobilité.

Ceci illustre les avantages et inconvénients des différentes configurations expérimentales.

III – Un exemple concret : étude d'assemblages non-covalents de G-quadruplexes d'ADN

1. Objectif de l'étude

Nous avons été amenés à nous intéresser à la spectrométrie de mobilité ionique dans le cadre de nos études sur les structures G-quadruplex d'ADN (10, 11). Dans ces structures, quatre guanines s'assemblent en plan carré par formation de liaisons hydrogène de type Hoogsteen (voir figure 2). En conséquence, un brin d'ADN contenant quatre séries de guanines G_n peut se replier en un G-quadruplex intramolécule. Ces structures particulières sont rencontrées notamment dans les extrémités des chromosomes (les télomères), et dans les promoteurs de certains gènes (comme par exemple le promoteur du gène codant pour la protéine c-Myc). Dans ces deux cas, la stabilisation de la structure G-quadruplex a des implications importantes dans le domaine de la lutte contre le cancer (inhibition de la ré-élongation des télomères dans les cellules immortelles, ou inhibition de l'oncoprotéine c-Myc). Une publication récente résume les résultats obtenus sur la séquence télomérique humaine d(TTAGGG)_n (12). Nous illustrerons ici l'utilisation de la SMI/SM pour l'étude d'une séquence de 22 nucléotides rencontrée dans le promoteur du gène codant pour c-Myc, séquence que nous appellerons Pu22. En solution, cette séquence peut se replier en G-quadruplex intramolécule de plusieurs manières, avec différentes orientations de brins et de boucles (voir figure 2).

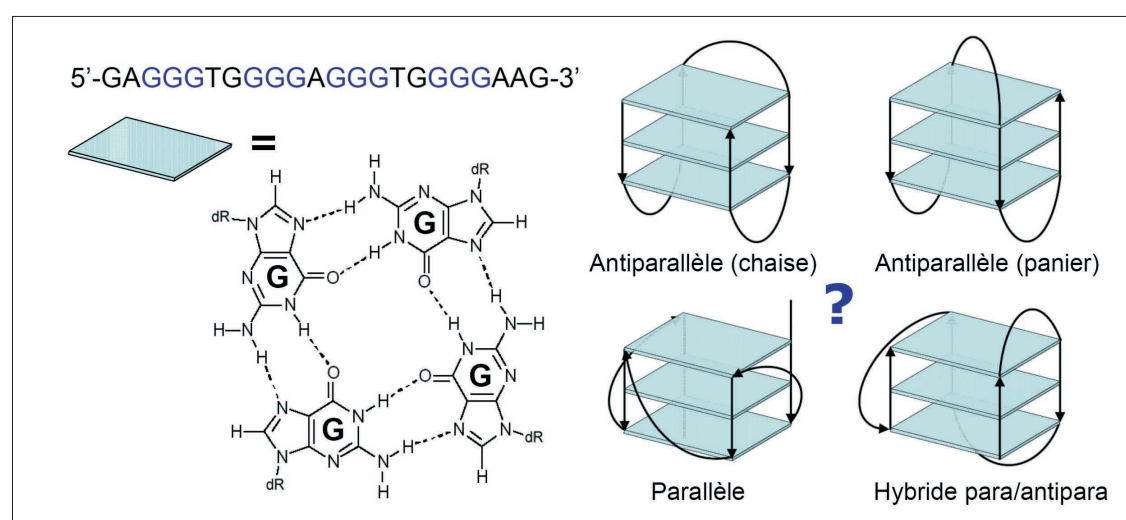


Figure 2
Séquence de l'oligodeoxynucleotide étudié (Pu22), structure d'un tétramère de guanines stabilisé par des liaisons hydrogène de type Hoogsteen, et différentes formes de repliement intramolécule susceptible d'être adoptées par cette séquence.

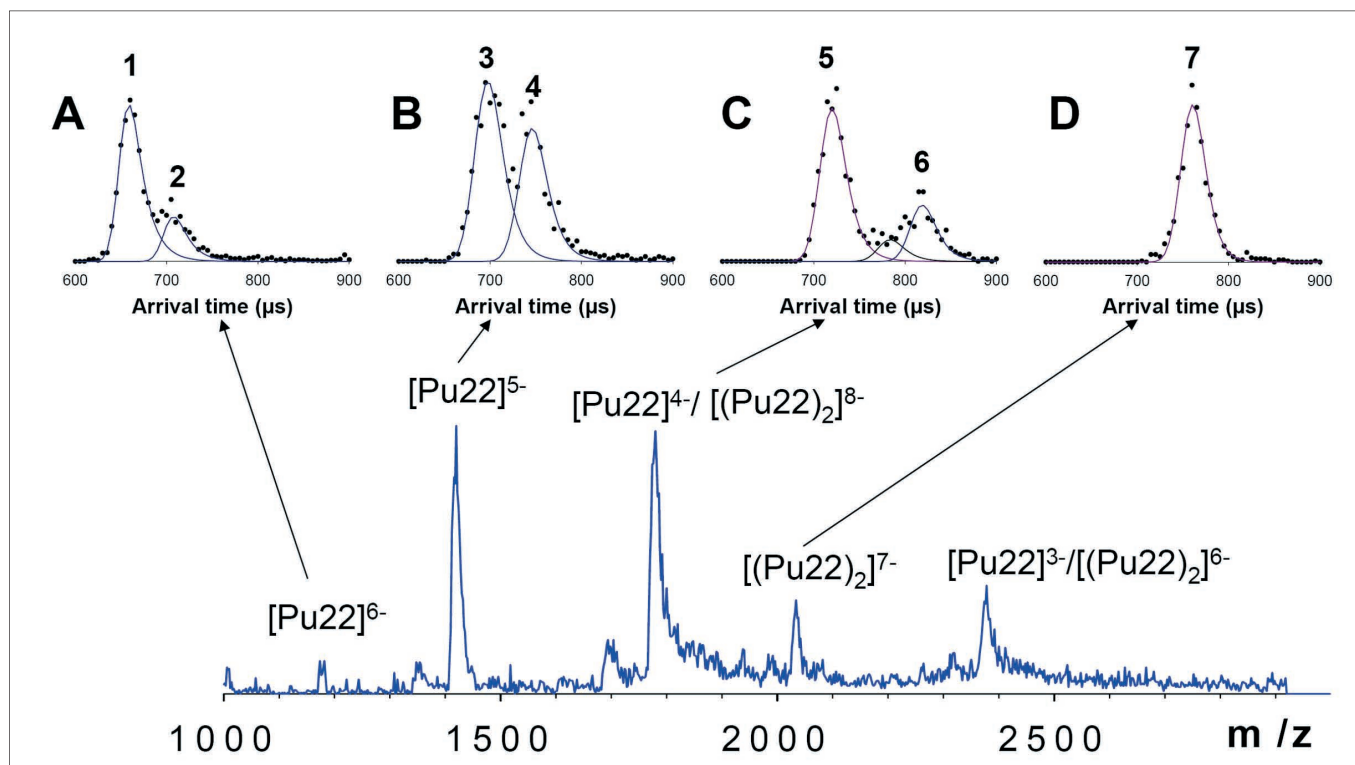
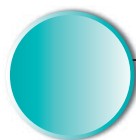


Figure 3

Spectre de masse d'une solution de Pu22 (concentration 5 μM dans de l'acétate d'ammonium 20 mM et 50% de méthanol) et distributions de temps d'arrivée obtenues en filtrant les m/z de 1178 (A), 1419 (B), 1778 (C) et 2032 (D).

2. Résultats et discussion

2.1 - Distributions de temps d'arrivée

Un spectre de masse enregistré avec le quadripôle (sans pulsation dans la cellule de drift) est présenté à la Figure 3. Pu22 se présente majoritairement sous forme de monomère, mais la présence de dimère est révélée par la présence d'un état de charge impair de celui-ci : $[(\text{Pu22})_2]^{7-}$. En conséquence, les pics correspondant à $[\text{Pu22}]^{4-}$ et $[\text{Pu22}]^{3-}$ pourraient également correspondre aux dimères $[(\text{Pu22})_2]^{8-}$ et $[(\text{Pu22})_2]^{6-}$ respectivement. Les distributions de temps d'arrivée (ATD) obtenues à basse énergie d'injection et à un voltage de drift de 15 V/cm sont présentées pour quatre pics du spectre de masse. Les ATD obtenues en filtrant avec le quadripôle les m/z de 1179 (A) et 1419 (B) montrent chacune deux pics. Vu l'absence de $[(\text{Pu22})_2]^{9-}$, on peut supposer que nous sommes en présence de monomère uniquement. Plusieurs conformations sont donc présentes pour ces deux états de charge. L'ATD obtenue à un m/z de 1778 (C) montre deux composantes principales. On peut dès lors formuler plusieurs hypothèses quant à la nature de la structure étudiée : il peut s'agir de deux conformations différentes de dimère, de deux conformations différentes de monomère ou encore d'un mélange monomère/dimère. L'ATD obtenu en filtrant le rapport m/z de 2032 (D) montre une seule composante. Nous pouvons alors supposer qu'il s'agit uniquement de dimère, mais nous ne connaissons pas sa conformation.

2.2 - Détermination des sections efficaces de collision Ω

Afin d'interpréter les distributions de temps d'arrivée, nous allons déterminer une grandeur physique, la section efficace de collision Ω (qui représente la probabilité d'interaction entre l'ion et les molécules de gaz présentes dans la cellule), exprimée en \AA^2 , qui pourra être interprétée en termes de structure. Il faut d'abord relier le temps d'arrivée t_a (qui est la somme du temps de drift dans la cellule de mobilité t_d et d'un temps mort t_0) et la mobilité K , ou mieux la mobilité réduite K_0 (normalisée en fonction de la température T et de la pression p). La dérivation est simple (voir concernant ce point la référence (13)), et donne l'Equation 2, où l est la longueur de la cellule de drift et V la différence de voltage appliquée entre l'entrée et la sortie.

Equation 2

$$t_a = t_0 + \left(\frac{l^2 \cdot 273,15}{760 \cdot T} \right) \frac{1}{K_0} \cdot \frac{p}{V}$$

Pour déterminer la mobilité réduite, il est donc nécessaire de mesurer le temps d'arrivée en fonction du rapport p/V , le plus simple étant de faire varier le voltage V . La pente de la droite permet de calculer K_0 . Selon la théorie cinétique du mouvement des ions dans un gaz, la section efficace de collision Ω (en \AA^2) est reliée à la mobilité réduite selon l'Equation 3, où q est la charge de l'ion, N_0 le nombre de densité de l'hélium à pression et température standards, μ est la masse réduite de (ion + hélium). Les sections efficaces ainsi déterminées pour les sept pics annotés dans la Figure 3 sont

Intérêt de la spectrométrie de mobilité ionique pour l'étude de la conformation et des assemblages non-covalents de biomolécules

Pic ATD	m/z	Charge supposée	Ω (Å ²)	Interprétation
1	1178	6-	807	Quadruplex parallèle un peu dénaturé
2	1178	6-	900	Brin dénaturé
3	1419	5-	696	Quadruplex parallèle contracté
4	1419	5-	757	Quadruplex parallèle natif
5	1778	4- 8-	556 1113	Dimère ⁸⁻ constitué de deux quadruplex parallèles empilés
6	1778	4- 8-	701 1402	Monomère ⁴⁻ : quadruplex parallèle natif
7	2032	7-	1098	Dimère constitué de deux quadruplex parallèles empilés

Tableau I
Résumé des sections efficaces déterminées expérimentalement pour les pics 1 à 7 de la Figure 3. Pour les pics ATD à m/z = 1178, Ω peut être calculé soit en supposant la présence d'un monomère de charge 4-, soit un dimère de charge 8-

résumées dans le Tableau I.

Equation 3

$$\Omega = \frac{3q}{16 N_0} \sqrt{\frac{2\pi}{\mu k_B T}} \frac{1}{K_0}$$

2.3 - Interprétation des sections efficaces de collision

• Premier cas de figure : un rapport m/z, plusieurs stoechiométries possibles

L'Equation 3 nous apprend que pour une section efficace donnée, la mobilité K_0 augmente quand la charge de l'ion q augmente. Donc, pour une conformation donnée (Ω constant), l'ion traversera la cellule de drift d'autant plus vite que son état de charge est élevé. Cette simple relation nous permet déjà de proposer une interprétation de l'ATD à m/z = 1778 : en effet, l'espèce présente à $t_A \approx 715$ μ s pourrait être apparenter au dimère de la figure 3D, tandis que l'espèce présente à $t_A \approx 820$ μ s serait à rapprocher au monomère des figures 3A et 3B. Les valeurs absolues des sections efficaces confirment cette déduction : si on suppose un dimère de charge 8-, la section efficace du pic de gauche est de 1113 Å², très semblable à celle de [(Pu22)₂]⁷⁻ (1098 Å²). Le pic de droite, bien découplé, correspond quant à lui au monomère (701 Å²).

Ceci illustre comment la spectrométrie de mobilité ionique permet de séparer des espèces qui ne peuvent être distinguées en SM. Une espèce multimérique (M_n^{nz}) aura une mobilité d'autant plus grande que le nombre n d'unités est élevé. En effet la surface externe d'une molécule (relié à Ω) augmente moins vite que son volume (relié à n), et en conséquence $\Omega (M_n^{nz})/nz < \Omega (M^z)/z$, et donc $K_0(M_n^{nz}) > K_0(M^z)$. On notera que cette capacité de la méthode SMI/SM à séparer les multimères a été exploitée, par exemple, dans une très belle étude sur les mécanismes d'agrégation des peptides β -amyloïdes impliqués dans la formation de plaques dans la maladie d'Alzheimer (14).

• Deuxième cas de figure : un rapport m/z, plusieurs conformations possibles

La deuxième application de la SMI, outre son

pouvoir de séparation, est l'interprétation en termes de structures adoptées en phase gazeuse par les différentes espèces identifiées comme monomères et dimères respectivement. La section efficace étant une mesure unique (une seule valeur moyenne par espèce), l'interprétation se fait en proposant des structures modèles ou des familles de structures, en calculant leur section efficace moyenne, et en comparant les sections efficaces calculées aux sections efficaces mesurées. Cette méthodologie d'interprétation appelle deux remarques.

Premièrement, il y a donc une intervention humaine importante dans l'interprétation, ce qui peut amener des biais, la première étape étant de proposer des structures "plausibles" (hormis dans le cas de très petites molécules pour lesquelles des calculs de recherche conformationnelle exhaustifs peuvent être réalisés). Ceci constitue la critique la plus fréquente formulée à l'encontre des études de conformation par mobilité ionique. Cependant, plusieurs expériences de contrôle peuvent appuyer l'interprétation. En particulier, des mesures d'ATD réalisées en faisant varier l'énergie d'injection permettent d'observer comment la répartition des différentes espèces évolue, par la destruction de certaines espèces au profit d'autres, lorsque les collisions se font plus énergétiques. Dans le cas de l'ATD mesurée pour le pic à m/z = 1419, nous avons par exemple constaté que l'espèce favorisée par les hautes énergies d'injection était la plus compacte ($\Omega = 696$ Å²), tandis que la plus ouverte ($\Omega = 757$ Å²) était majoritaire à des énergies d'injection faibles, c'est-à-dire lorsque la perturbation est la moins importante. La structure à 757 Å² serait donc plus proche d'une structure native. En revanche, pour le pic à m/z = 1178, un profil plus classique est observé : l'augmentation de l'énergie d'injection cause une augmentation du pic de $\Omega = 900$ Å², qui correspond à une conformation beaucoup plus ouverte, donc dénaturée (Gabellica, Baker, Teulade-Fichou, De Pauw, Bowers, manuscrit soumis pour publication). En second lieu, la justesse des interprétations dépend d'une corrélation quantitative entre une valeur expérimentale et une valeur théori-

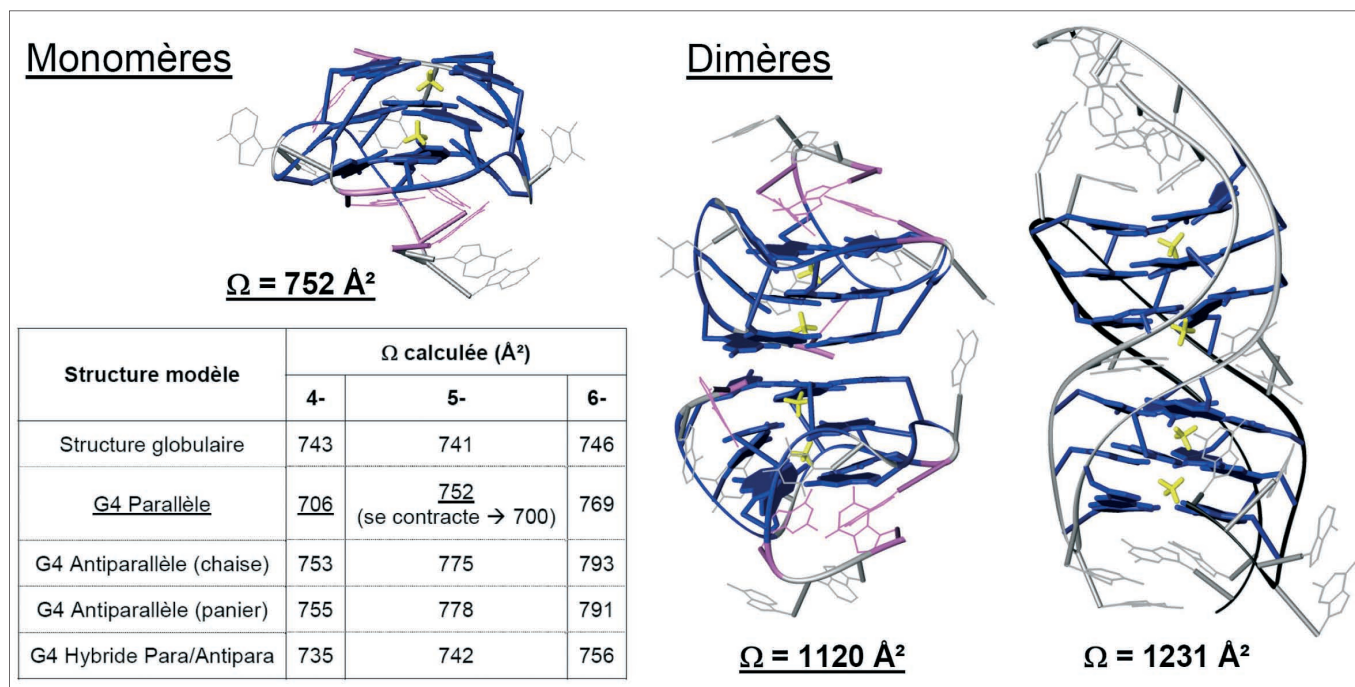
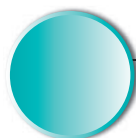


Figure 4

Structures modèles et sections efficaces calculées pour celles-ci. Les sections efficaces soulignées sont celles qui s'accordent le mieux avec les valeurs expérimentales. La structure du monomère montrée est le G-quadruplex parallèle.

que. Cela veut dire que chacune des deux méthodes doit être quantitativement rigoureuse. C'est la raison pour laquelle actuellement les tubes de drift uniformes sont les seuls à pouvoir être utilisés pour déterminer une section efficace. La méthode utilisée pour calculer la section efficace d'un modèle tridimensionnel proposé est également critique. Pour les petites molécules, un modèle de projection moyennée (en quelque sorte, l'ombre de la molécule sur une surface) (15) est le plus adéquat (programme sigma, développé par le groupe de Bowers (16)). Pour les grosses molécules qui peuvent comporter des surfaces concaves ou convexes, un modèle de collisions avec des sphères dures est préférable (17). Enfin, pour les molécules de taille intermédiaire, il faut tenir compte explicitement du potentiel d'interaction entre l'ion et le gaz de collision (18). Ces deux dernières approches sont implémentées dans le programme mobcal, développé par le groupe de Jarrold (19).

Pour générer des structures modèle, nous nous sommes basés sur la littérature rapportant les conformations des G-quadruplex (20,21), et la structure adoptée par la séquence Pu22 en particulier, qui est une structure parallèle (22) (code d'accès PDB 1XAV). Les sections efficaces calculées pour quelques structures types sont présentées à la Figure 4. Les calculs de section efficace résumés à la Figure 4 montrent que les structures parallèle et antiparallèle des monomères possèdent des sections efficaces différentes de 50 \AA^2 , ce qui permet de les différencier par SMI. Les sections efficaces les plus proches des valeurs expérimentales sont obtenues pour le G-quadruplex parallèle. Ces calculs montrent donc que la structure présente initialement dans la solution est conservée en phase gazeuse, du moins pour les états de charge 4- et 5-. Plus l'état de charge augmente, plus la répulsion

entre les charges est susceptible de causer la dénaturation des structures. Dans le cas de Pu22 la dénaturation en phase gazeuse commence à l'état de charge 6-.

Le cas des dimères est également des plus intéressants, puisque la spectrométrie de masse est la première technique à révéler la présence de cette espèce minoritaire. Nous n'avions donc a priori aucune idée de la structure de ces dimères. Les deux possibilités d'arrangement sont soit l'empilement de deux monomères G-quadruplex parallèles, soit la formation d'une structure avec les deux brins participant aux mêmes tétrades de guanine. La structure constituée de l'empilement de deux monomères possède une section efficace (1120 \AA^2) qui s'accorde bien avec les valeurs expérimentales (1113 \AA^2 pour $[(\text{Pu}22)_2]^{8-}$ et 1098 \AA^2 pour $[(\text{Pu}22)_2]^{7-}$).

IV – Conclusion

En conclusion, la spectrométrie de mobilité ionique peut être utilisée pour l'étude des complexes non-covalents afin de déterminer :

- la conformation des ions en phase gazeuse ;
- la stoechiométrie des complexes contenus dans un pic de m/z donné.

De nombreuses études rapportées dans la littérature montrent, tout comme celle présentée ici, que lorsque l'état de charge de l'ion est faible, la structure qui était présente en solution est effectivement conservée en phase gazeuse. La spectrométrie de mobilité ionique présente donc une opportunité d'étudier les conformations des biomolécules en solution avec toute la sensibilité qui caractérise les techniques de spectrométrie de masse.

Intérêt de la spectrométrie de mobilité ionique pour l'étude de la conformation et des assemblages non-covalents de biomolécules

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SANGLIER S.; VAN DORSSELAER A.; VIVAT-HANNAL V.; RENAUD J.-P. La spectrométrie de masse des assemblages non-covalents en biologie : aspects fondamentaux et applications à la recherche pharmaceutique. *Spectra Analyse* 2005, 245, 26-35.
- (2) WOOD T. D.; CHORUSH R. A.; WAMPLER III F. M.; LITTLE D. P.; O'CONNOR P. B.; MCLAFFERTY F. W. Gas-phase folding and unfolding of cytochrome c cations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995, 92, 2451-2454.
- (3) WOLYNES P. G. Biomolecular folding in vacuo!!!(?). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995, 92, 2426-2427.
- (4) HOAGLUND C. S.; COUNTERMAN A. E.; CLEMMER D. E. Anhydrous protein ions. *Chem. Rev.* 1999, 99, 3037-3079.
- (5) CLEMMER D. E.; JARROLD M. F. Ion mobility measurements and their applications to clusters of biomolecules. *J. Mass Spectrom.* 1997, 32, 577-592.
- (6) EICEMAN GA, KARPAS Z. (2005) Ion Mobility Spectrometry. CRC Press.
- (7) GUEVREMONT R. High-field asymmetric waveform ion mobility spectrometry: A new tool for mass spectrometry. *J. Chromatogr. A* 2004, 1058, 3-19.
- (8) GILES K.; PRINGLE S. D.; WORTHINGTON K. R.; LITTLE D.; WILDGOOSE J. L.; BATEMAN R. H. Applications of a travelling wave-based radio-frequency only stacked ring ion guide. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2004, 18, 2401-2414.
- (9) WYTTENBACH T.; KEMPER P. R.; BOWERS M. T. Design of a new electrospray ion mobility mass spectrometer. *Int. J. Mass Spectrom.* 2001, 212, 13-23.
- (10) ROSU F.; GABELICA V.; SHIN-YA K.; DE PAUW E. Telomestatin-induced stabilization of the human telomeric DNA quadruplex monitored by electrospray mass spectrometry. *Chem. Commun.* 2003, 2702-2703.
- (11) ROSU F.; GABELICA V.; HOUSSIER C.; COLSON P.; DE PAUW E. Triplex and quadruplex DNA structures studied by electrospray mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2002, 16, 1729-1736.
- (12) BAKER E. S.; BERNSTEIN S. L.; GABELICA V.; DE PAUW E.; BOWERS M. T. G-quadruplexes in telomeric repeats are conserved in a solvent-free environment. *Int. J. Mass Spectrom.* 2006, 253, 225-237.
- (13) http://bowers.chem.ucsb.edu/theory_analysis/ion-mobility/index.shtml 2006 In .
- (14) BERNSTEIN S. L.; WYTTENBACH T.; BAUMKETTNER A.; SHEA J. E.; BITAN G.; TEPLow D. B.; BOWERS M. T. Amyloid beta-protein: Monomer structure and early aggregation states of A beta 42 and its Pro(19) alloform. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2075-2084.
- (15) WYTTENBACH T.; VONHELDEN G.; BATKA J. J.; CARLAT D.; BOWERS M. T. Effect of the long-range potential on ion mobility measurements. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* 1997, 8, 275-282.
- (16) http://bowers.chem.ucsb.edu/theory_analysis/cross-sections/sigma.shtml
- (17) SHVARTSBERG A. A.; JARROLD M. F. An exact hard-spheres scattering model for the mobilities of polyatomic ions. *Chemical Physics Letters* 1996, 261, 86-91.
- (18) MESLEH M. F.; HUNTER J. M.; SHVARTSBERG A. A.; SCHATZ G. C.; JARROLD M. F. Structural information from ion mobility measurements: Effects of the long-range potential. *Journal of Physical Chemistry* 1996, 100, 16082-16086.
- (19) <http://nano.chem.indiana.edu/Software.html>
- (20) HAZEL P.; HUPPERT J.; BALASUBRAMANIAN S.; NEIDLE S. Loop-Length-Dependent Folding of G-Quadruplexes. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 16405-16415.
- (21) NEIDLE S.; PARKINSON G. N. The structure of telomeric DNA. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2003, 13, 275-283.
- (22) AMBRUS A.; CHEN D.; DAI J. X.; JONES R. A.; YANG D. Z. Solution structure of the biologically relevant g-quadruplex element in the human c-MYC promoter. implications for g-quadruplex stabilization. *Biochemistry* 2005, 44, 2048-2058.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Michael T. Bowers et son groupe, en particulier Paul Kemper, Erin S. Baker, Summer Bernstein et Thomas Wyttenbach, pour leurs conseils sur les aspects expérimentaux et théoriques de la spectrométrie de mobilité ionique lors de mon séjour à l'Université de Californie à Santa Barbara (UCSB). Les modélisations et calculs de section efficace présentés ici ont été réalisés par Erin S. Baker. Je remercie également le Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS, Belgique) pour son soutien financier.