

# De la modélisation vers la simulation : le prix Nobel de chimie 2013

Xavier Assfeld



M. Karplus, M. Levitt et A. Warshel.

Le prix Nobel de chimie vient de récompenser trois théoriciens Arieh Warshel, Michael Levitt et Martin Karplus. Ce dernier travaille en France depuis de nombreuses années et donc « cocorico ! », bombons le torse, un peu de sa gloire rejaillit sur notre communauté.

## Contexte

Les travaux, pour lesquels ils ont été récompensés ont été initiés dans les années 1970 et continuent à évoluer grâce aux efforts de nombreux groupes. Ces travaux portent sur « le développement de méthodes multi-échelles pour l'étude de systèmes chimiques complexes ». Cet intitulé un peu long nécessite quelques commentaires.

Tout d'abord il faut souligner le mot « développement ». Il est la base du travail de tout chimiste théoricien, que ce soit le développement de méthodes ou de méthodologies. Bien que des logiciels « clés en main » se propagent rapidement dans l'ensemble des laboratoires de chimie, savoir lancer un calcul de chimie théorique ne suffit pas à définir un théoricien, il doit développer !

Avant de poursuivre l'analyse de l'intitulé du prix Nobel, je dois préciser le titre de cet article pour éviter que la rubrique du courrier des lecteurs n'enfile après sa parution. Les mots modélisation et simulation doivent être pris dans le sens suivant :

- *modélisation* : simplification du problème. Par exemple, représenter un solvant par un continuum polarisable ;
- *simulation* : représentation la plus fidèle possible de la « réalité ». Pour reprendre le même exemple, représenter un solvant par une myriade de molécules.

La fin de l'intitulé (« systèmes chimiques complexes ») souligne l'évolution de cette jeune discipline (un peu plus de quatre-vingt ans) dont l'histoire peut être résumée, forcément de manière caricaturale, en trois étapes. L'établissement de modèles qualitatifs au début puis, de paire avec l'évolution de l'informatique (matériels et algorithmes), de modèles quantitatifs, pour arriver enfin à des simulations quantitatives de systèmes de plus en plus complets. L'attribution des trois derniers prix Nobel en chimie théorique confirme cette analyse :

- 1981 : Ken'ichi Fukui et Roald Hoffmann, pour leurs théories sur le déroulement des réactions chimiques.

Les concepts qu'ils ont proposés permettent aujourd'hui à n'importe quel chimiste titulaire d'un L3, armé d'une feuille de papier et d'un crayon, de faire des prédictions qualitatives sur l'évolution d'un système chimique.

- 1998 : Walter Kohn et John A. Pople, pour le développement de méthodes de calcul de chimie quantique. Leurs travaux ont permis d'élever la chimie théorique au rang des disciplines dont les résultats (interprétations ou prédictions) sont fiables pour des molécules (ou solides) de taille modeste (< 100 atomes), au même titre que les spectroscopies ou autres méthodes d'analyse.
- 2013 : Martin Karplus, Michael Levitt et Arieh Warshel, pour le développement de méthodes multi-échelles pour l'étude de

systèmes chimiques complexes, ouvrant la voie à l'étude de phénomènes d'origine quantique de centaines de milliers d'atomes simultanément.

Enfin, penchons-nous sur les « méthodes multi-échelles » citées dans l'intitulé. Sans rentrer dans les détails, puisqu'un article sur le sujet paraîtra en février 2014 dans un numéro spécial « chimie théorique » de *l'Actualité Chimique*, on peut simplement dire qu'il s'agit du couplage de plusieurs niveaux de description de la matière. Parmi les divers niveaux, on peut citer la chimie quantique qui décrit la matière comme un assemblage interagissant de noyaux et d'électrons, la mécanique moléculaire qui ne considère que des atomes et leurs interactions, les méthodes « gros grains » qui regroupent plusieurs atomes au sein d'un même objet (le grain), etc. Il y a deux façons d'envisager le couplage : la manière séquentielle et la manière intégrée.

La façon séquentielle consiste à extraire d'un niveau de description de la matière des informations à introduire dans un niveau moins détaillé que le premier. Par exemple, à partir d'un calcul de chimie quantique sur une molécule, on peut extraire des polarisabilités atomiques qui seront utilisées pour définir un champ de forces de mécanique moléculaire. Des simulations effectuées avec ce champ de forces détermineront les caractéristiques d'une description « gros grains ». Cette méthode « gros grains » permettra de calculer la viscosité d'un fluide qui sera introduite dans des équations d'hydrodynamique, etc. C'est une procédure type poupées gigognes.

La manière intégrée, celle qui a été développée par nos heureux récipiendaires du Nobel 2013, utilise simultanément plusieurs niveaux de théorie. Elle est issue de la constatation que la majeure partie des phénomènes chimiques sont localisables sur quelques atomes. Il est ainsi possible, en conservant la précision souhaitée, de ne traiter qu'une petite fraction du système moléculaire complet par la chimie quantique tout en traitant le reste avec un niveau moins détaillé, tel que la mécanique moléculaire ou un continuum diélectrique. En fait, plus l'on s'éloigne du centre d'intérêt, plus la description peut être macroscopique. On peut alors envisager des approches multicouches où le phénomène d'origine électronique sera décrit par la chimie quantique (QM en anglais pour « quantum mechanics »), où l'environnement moléculaire proche pourra être traité par la mécanique moléculaire (MM pour « molecular mechanics »), où l'environnement à plus longue distance sera représenté par des modèles « gros grains » (CG pour « coarse grain »), et où encore plus loin, un simple continuum (SCRFF pour « self-consistent reaction field ») pourra être utilisé. On obtient ainsi la famille des fameux acronymes QM/MM/CG/SCRFF dont l'élément le plus célèbre est sans nul doute QM/MM tout simplement. Si cela paraît simple sur le papier, la réalisation pratique l'est beaucoup moins ! Coupler la mécanique quantique à la mécanique moléculaire revient un peu à tenter de marier la carpe avec le lapin en espérant que ce mariage sera fructueux. C'est pour cette raison que ces méthodes continuent à être développées dans plusieurs groupes mondiaux.

Il est important de réaliser qu'à l'heure actuelle, il n'est pas possible de traiter les phénomènes électroniques dans de gros systèmes moléculaires autrement que par ces méthodes dites hybrides. La raison en est simple : obtenir l'énergie d'une configuration d'une macromolécule à l'aide des méthodes de chimie quantique est extrêmement coûteux (plusieurs semaines sur des superordinateurs), même si des tentatives sont menées ici et là avec les nouvelles méthodes dites à croissance linéaire. De plus, la notion même de géométrie pour ces macromolécules n'a plus de sens car de nombreuses configurations possèdent des énergies proches et il faut prendre en compte les effets entropiques à l'aide des techniques de dynamique moléculaire (ou de Monte Carlo) qui

nécessitent des millions de calculs d'énergie. Enfin, l'usage unique de la mécanique moléculaire, qui lui permet de réaliser les millions de calculs nécessaires, est à proscrire puisque les électrons ne sont pas décrits explicitement.

## Historique

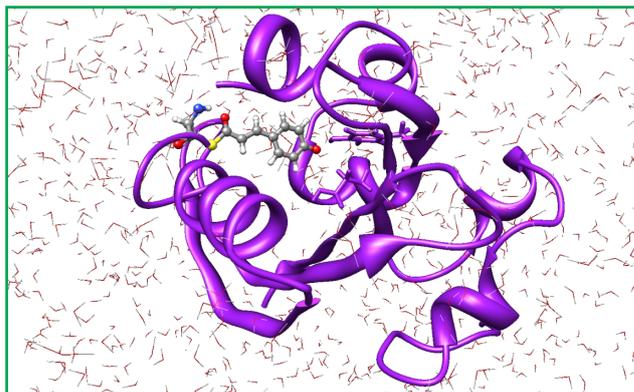
Tout débute en 1972 quand Arieh Warshel rend visite à Martin Karplus à Harvard [1]. Ils utilisent des arguments de symétrie pour découper le système électronique de molécules conjuguées planes en deux parties. Le réseau  $\sigma$  est décrit par la mécanique moléculaire, alors que le système  $\pi$  est traité avec un hamiltonien quantique. Contrairement aux méthodes hybrides actuelles, on voit que la séparation entre les mondes QM et MM n'est pas spatiale. Cette fragmentation spatiale viendra quatre ans plus tard avec l'article séminal d'Arieh Warshel et Michael Levitt sur la stabilisation de l'ion carbonium dans le lysozyme [2]. La jonction QM/MM utilisait une orbitale hybride pour terminer la partie quantique. Entre ces deux articles, il faut souligner la publication de Warshel et Levitt en 1975 qui définit le passage de la mécanique moléculaire aux méthodes « gros grains » [3].

Pour les méthodes QM/MM s'en est suivi une longue période calme jusqu'en 1986 où Peter A. Kollman et U. Chandra Singh ont proposé une nouvelle façon de connecter les parties QM et MM entre elles, la fameuse méthode « link atom » [4], très largement reprise ensuite, en particulier par Karplus en 1990. Les années 1990 ont vu fleurir de nombreux articles décrivant de nouvelles jonctions et de nombreuses applications. Cette effervescence est à relier à l'augmentation exponentielle des moyens de calculs. Il faudra cependant attendre 1996 pour voir une méthode équivalente à celle de Warshel et Levitt utiliser un hamiltonien *ab initio*. En vingt ans, nous sommes passés de quelques papiers par an dont un des mots-clés est « QM/MM » dans les années 1990 à plusieurs centaines aujourd'hui.

Comme à chaque fois, seuls quelques-uns sont récompensés et d'autres sont laissés dans l'oubli. De nombreux noms seraient à citer pour rendre grâce à tous ceux qui ont œuvré dans ce domaine et qui ne constituent qu'une petite dizaine de laboratoires au monde. Je ne veux pas ici en dresser la liste exhaustive par peur d'en oublier, comme c'est le cas dans le petit synopsis de l'Académie royale des sciences de Suède que l'on peut trouver sur le site Internet dédié aux prix Nobel. Mais puisqu'il m'est aujourd'hui donné tribune, j'aimerais combler un des oublis en rappelant que Jean-Louis Rivail, mon professeur, coupait dès 1973 la mécanique quantique à un continuum diélectrique et a aussi pris activement part aux développements des années 1990 en proposant une méthode QM/MM originale. Ne boudons cependant pas notre plaisir de voir attribuer ce prix Nobel à trois scientifiques extraordinaires qui, s'ils sont aujourd'hui récompensés pour cet axe de recherche particulier, ont contribué de manière impressionnante aux progrès de la connaissance universelle par l'ensemble de leurs très nombreux travaux.

## Martin Karplus

Puisqu'il peut être considéré comme le « régional de l'étape », je souhaite rappeler quelques moments clés de sa carrière. Immigré aux États-Unis avant la Seconde Guerre mondiale pour des raisons évidentes, il a effectué ses études à l'Université d'Harvard, puis a enchaîné avec une thèse à Caltech sous la direction du double détenteur de prix Nobel, Linus Pauling. Après un stage postdoctoral de deux ans à Oxford dans le groupe du professeur Charles Coulson, il trouve un poste à l'Université d'Illinois et est nommé finalement professeur à Harvard. Son attachement à l'Europe est tel qu'il passe une année sabbatique à Orsay et à l'Institut de Biologie Physico-Chimique (IBPC) à Paris en 1970. La loi française de l'époque ne permettant pas à un étranger d'être professeur d'université, il a fallu attendre 1996 que l'Université de Strasbourg lui propose une chaire pour pouvoir le compter dans nos rangs. Ses travaux de recherche portent sur la résonance magnétique nucléaire



### Exemple de partition QM/MM pour la protéine jaune phosphorescente (PYP).

Le chromophore, décrit par la mécanique quantique, est représenté en « boule et bâton ». Le reste de la protéine, traité en mécanique moléculaire, est en violet. Les acides aminés proches sont représentés en « bâton », alors que le reste est en représentation « ruban ». Les molécules de solvant ( $H_2O$ ), elles aussi décrites en MM, sont en « fil de fer ». Courtoisie d'Antonio Monari, Université de Lorraine.

et les biomolécules. Ils ont conduit à la fameuse « équation de Karplus », sans doute connue par tous les étudiants ayant eu un cours de RMN, permettant de relier la valeur de l'angle dièdre entre atomes d'hydrogène vicinaux à la valeur du couplage spin-spin. Le développement de méthodes de calculs (dynamique moléculaire, méthodes hybrides) pour étudier les biomolécules lui vaut aujourd'hui le prix Nobel. Il n'est pas possible de décrire plus avant la somme impressionnante de ses travaux dans l'espace accordé à cet article. Je termine simplement par donner la valeur de son indice  $h$  : 150 ! Cela en dit long sur la répercussion que ses travaux ont sur l'ensemble de la communauté des chimistes. Une telle carrière n'a pu être possible qu'avec la participation de nombreux étudiants et collaborateurs. La liste des « Karplusiens », comme il les nomme, compte plus de 210 membres ! Je conseille aux lecteurs désireux d'en savoir plus sur le scientifique d'exception qu'est Martin Karplus de consulter le texte autobiographique « Spinach on the ceiling » [5].

Il semblerait que le prix Nobel de chimie soit attribué tous les quinze ans approximativement à la chimie théorique. Qui souhaite parler ? Dynamique quantique, états excités... ?

## Références

- [1] Warshel A., Karplus M., Calculation of ground and excited state potential surfaces of conjugated molecules. I. Formulation and parameterization, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, p. 5612.
- [2] Warshel A., Levitt M., Theoretical studies of enzymatic reactions: Dielectric electrostatic and steric stabilization of the carbonium ion in the reaction of lysozyme, *J. Mol. Biol.*, **1976**, *103*, p. 227.
- [3] Levitt M., Warshel A., Computer simulations of protein folding, *Nature*, **1975**, *253*, p. 694.
- [4] Singh U.C., Kollman P.A., A combined *ab initio* quantum mechanical and molecular mechanical method for carrying out simulations on complex molecular systems: Applications to the  $CH_3Cl + Cl^-$  exchange reaction and gas phase protonation of polyethers, *J. Comput. Chem.*, **1986**, *7*, p. 718.
- [5] Karplus M., Spinach on the ceiling: A theoretical chemist's return to biology, *Ann. Rev. Biophys. Biomol.*, **2006**, *35*, p. 1 ([www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.biophys.33.110502.133350](http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.biophys.33.110502.133350)).



### Xavier Assfeld

est professeur de chimie théorique à l'Université de Lorraine\*.

\* Théorie-Modélisation-Simulation, UMR 7565 CNRS/UL, Université de Lorraine, 1 boulevard des Aiguillettes, BP 70239, F-54506 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex.  
Courriel : [xavier.assfeld@univ-lorraine.fr](mailto:xavier.assfeld@univ-lorraine.fr)