

# Simulations (moléculaires) et vérité

Julien Diharce, Jérôme Golebiowski et Serge Antonczak

**Résumé**

Ces vingt-cinq dernières années ont vu l'essor des chimie et biochimie computationnelles au niveau atomique. Ces simulations, majoritairement basées sur les lois de la mécanique quantique et/ou de la mécanique classique, contribuent à l'analyse et à la compréhension des mécanismes réactionnels et des interactions intermoléculaires. Ces modèles viennent en appui de nombreuses recherches expérimentales d'autant que, pour certaines études, ces calculs peuvent être dorénavant réalisés sur des ordinateurs à la portée de tous. Mais la chimie reste une science expérimentale, la mise en application de ces simulations reste délicate et peut nous questionner sur la « réalité » des résultats obtenus.

**Mots-clés**

**Simulation moléculaire, prédiction, modèle, JIREC 2016.**

**Abstract**

**Truth and (molecular) simulations**

The last 25 years have seen the development of computational chemistry and biochemistry. These simulations, based on several theories, mainly quantum mechanics theories and molecular mechanics approaches, strongly contribute to the analysis and understanding of reaction mechanisms and intermolecular interactions. These protocols may support many experimental researches and nowadays, for some studies, these calculations can be performed on desktop computers. The implementation of these simulations remains difficult and makes us wonder about the "reality" of the results.

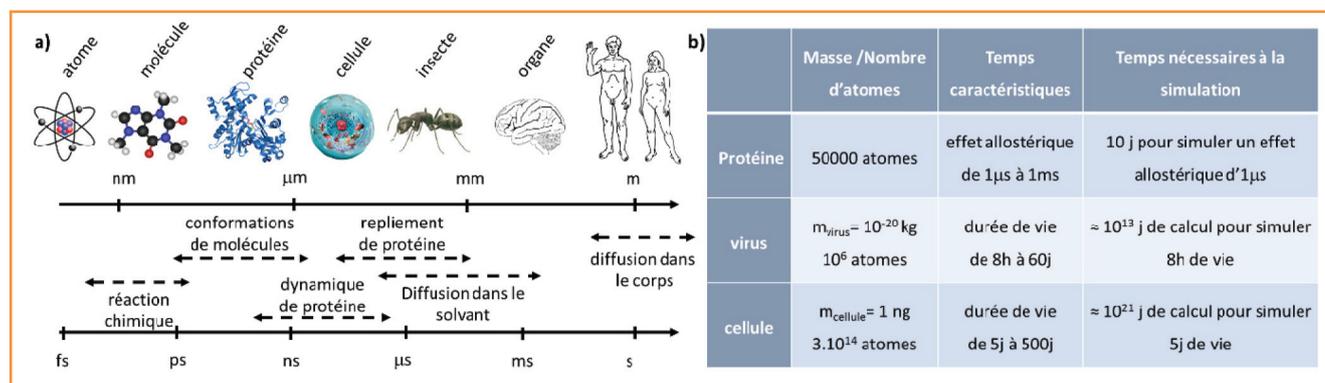
**Keywords**

**Molecular simulation, prediction, model, JIREC 2016.**

Les récents développements informatiques et algorithmiques, mais aussi les architectures des nouveaux ordinateurs, rendent possibles à moindre coût des études encore inimaginables il y a quelques années. L'ergonomie des logiciels offre la possibilité, même à des non-spécialistes, d'obtenir des résultats palpitants. Mais cette démocratisation a pu voir le jour avant tout grâce aux immenses progrès expérimentaux qui nous ont permis non seulement de mieux comprendre la matière, mais aussi de l'approivoiser et donc de mieux la modéliser. Le prix Nobel de chimie 2013, qui a récompensé Martin Karplus, Michael Levitt et Arieh Warshel pour leurs travaux sur la modélisation des processus biochimiques<sup>(1)</sup>, a mis en lumière plus encore le potentiel de telles méthodes [1]. Ici, derrière ce titre qui se veut provocateur,

il n'est pas question de remettre en cause le bien-fondé des théories qui ont été développées, ni leur utilité en tant qu'outil explicatif et prédictif, mais plutôt de souligner que cette mise en application est toujours en évolution et que, dès lors, il faut rester attentif à la portée des résultats obtenus.

La figure ci-dessous met en regard les temps associés aux processus chimiques et biochimiques non réactifs, pouvant être décrits par des simulations de mécanique classique, et la taille d'objets allant des particules aux organismes vivants. Actuellement, les simulations les plus longues, basées sur une représentation au niveau atomique, permettent de modéliser des systèmes d'une taille d'environ quelques centaines de nm ou de simuler des événements liés à des temps de l'ordre de la milliseconde. D'un point de vue plus classique,



**Simuler : un problème de taille et de temps.** a) Échelle de taille en fonction du système considéré et échelle de temps en fonction de l'événement considéré. b) Temps nécessaire à la simulation par des approches de mécanique moléculaire de différents systèmes. La première ligne correspond à un système « classique » considéré ici comme référence.

les simulations « quotidiennes » d'un laboratoire de modélisation moléculaire correspondent à des systèmes d'une taille de 100 nm (environ 50 000 atomes dans une boîte cubique de 100 nm de côté) qui sont simulés sur des temps de l'ordre de quelques centaines de ns à une  $\mu$ s. À l'aide des derniers développements logiciel et d'une seule carte graphique (GPU) initialement développée pour l'affichage haute performance, la simulation du comportement dynamique pendant une microseconde d'un tel système peut être réalisée en dix jours. Par extrapolation, 27 milliards d'années seraient nécessaires pour simuler 8 h de vie d'un petit virus et environ un milliard de fois plus pour simuler cinq jours de vie d'une cellule.

De plus, le système modèle évoqué ci-dessus, qui nous sert de base pour nos estimations, est approximativement un milliard de fois plus petit, en termes de nombre d'atomes, qu'une cellule ou même  $10^{22}$  fois plus petit qu'un corps humain. Et si l'on met en rapport le temps de simulation avec le temps simulé, il s'avère que la simulation est alors environ  $10^{12}$  fois moins rapide que la réalité. La modélisation de phénomènes réactifs, notamment à l'aide de méthodes qui allient une description de la zone réactive par un modèle de mécanique quantique et la prise en compte du comportement dynamique de l'environnement, est encore plus coûteuse. Une simulation pour laquelle la coordonnée de réaction peut être approximée par une seule contrainte coûte approximativement 80 jours en temps processeur alors que le phénomène à simuler prend place en une dizaine de picosecondes. Le rapport (temps de la simulation)/(temps simulé) atteint alors  $10^{21}$ . Ces considérations nous laissent comprendre que ces simulations ne peuvent prendre en compte la totalité de la complexité d'un système réel. Les limitations inhérentes à la taille du système et au temps de simulation nous obligent à nous focaliser sur l'événement d'intérêt et nous mènent principalement à conclure autour de cette hypothèse restrictive.

Bien que les progrès des matériels informatiques aient été impressionnants ces dernières années – l'état de l'art des simulations de la fin des années 1970 ne permettait que d'effectuer des simulations de quelques picosecondes du comportement dynamique d'une petite protéine –, la fin annoncée de la loi de Moore d'ici à une décennie ne nous permettra pas d'anticiper la simulation d'un organisme complet en utilisant des architectures matérielles telles que nous les connaissons actuellement. Toutefois, ces avancées, notamment basées sur l'optimisation de la parallélisation des ordinateurs et sur l'utilisation des cartes GPU, permettront de considérer des systèmes de tailles beaucoup plus importantes et d'effectuer les simulations sur des temps encore plus longs. Mais d'autres défis font déjà l'objet de recherche d'une plus grande proximité avec la réalité. La compréhension de certains phénomènes nécessite d'aller au-delà de la simulation d'un seul objet, en tenant compte d'un environnement plus subtil (conditions salines, valeur de pH, présence de co-réactifs ou de cofacteurs, mécanisme de saturation...), permettant alors d'obtenir des modèles théoriques plus élaborés, plus proches encore des résultats expérimentaux. La mise en place de stratégies multi-échelles, qui s'appuient sur l'utilisation de différents paradigmes, associées à une description plus ou moins fine des systèmes, permet de se refocaliser sur

l'événement. Par exemple, la diffusion d'une macromolécule (temps de l'ordre de la ms) pourra être étudiée par dynamique brownienne ou à l'aide d'une description « gros grain » du système [2], alors qu'il sera nécessaire de garder une description quantique d'un site actif lors de l'étude d'un mécanisme réactionnel (temps de l'ordre de quelques fs) [3].

Ainsi, si chacune des simulations évoquées précédemment reflète uniquement la « réalité » d'un instant, leur répétition mène à l'obtention d'un schéma plus complet et, au-delà de leur potentiel descriptif, permet l'élaboration de nouvelles hypothèses sur la réactivité et le comportement dynamique des systèmes étudiés. Mais leur plus grande force reste, tel un microscope computationnel [4], cette possibilité d'observer l'organisation du système moléculaire, atome par atome, et par-dessus tout de visualiser son comportement dynamique, ce qui permet de garder une part d'émerveillement dans le quotidien de la recherche.

### Notes et références

- (1) Prix Nobel de chimie 2013 décerné à Martin Karplus, Michael Levitt et Arieh Warshel « pour le développement de modèles multi-échelle pour les systèmes chimiques complexes » ([https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2013](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013)).
- (2) Voir le numéro spécial de *L'Actualité Chimique* « Modéliser et simuler la chimie : le défi de la chimie théorique », **2014**, 382-383.
- (3) Derreumaux P., Lavery R., Ouvrir une fenêtre sur le monde moléculaire pour mieux comprendre et agir sur les systèmes biologiques. *L'Act. Chim.*, **2014**, 382-383, p. 109.
- (4) Marquardt R., Hénin J., Dehez F., Chipot C., Dynamiques moléculaires quantiques et classiques, *L'Act. Chim.*, **2014**, 382-383, p. 56.
- (5) Dror R.O., Dirks R.M., Grossman J.P., Xu H., Shaw D.E., Biomolecular simulation: a computational microscope for molecular biology, *Annu. Rev. Biophys.*, **2012**, 41, p. 429.



J. Diharce



J. Golebiowski



S. Antonczak

**Julien Diharce** est postdoctorant à l'Institut de Chimie organique et analytique, Université d'Orléans<sup>1</sup>.

**Jérôme Golebiowski** est professeur à l'Institut de Chimie de Nice et professeur adjoint au « Department of Brain & Cognitive Sciences » au DGIST, Corée du Sud<sup>2-3</sup>.

**Serge Antonczak** (auteur correspondant) est professeur à l'Institut de Chimie de Nice<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Institut de Chimie organique et analytique, UMR CNRS 7311, Université d'Orléans, 1 rue de Chartres, F-45067 Orléans Cedex 2.

<sup>2</sup> Department of Brain & Cognitive Sciences, DIST, 333, Techno JungAng Daero, HyeongPoong Myeon, Daegu (République de Corée).

<sup>3</sup> Institut de Chimie de Nice, UMR CNRS 7272, Université Nice Sophia Antipolis, 28 avenue Valrose, F-06108 Nice Cedex 2.  
Courriel : Serge.Antonczak@unice.fr