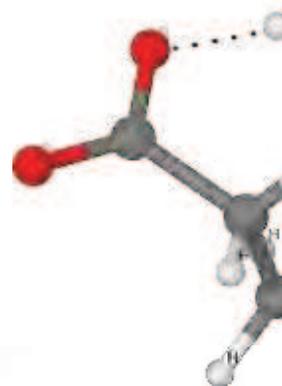


Les supercalculateurs décryptent la chimie du vivant



Pour mieux comprendre comment les pathologies telle que la maladie d'Alzheimer se déclenchent, les scientifiques modélisent les molécules du vivant impliquées dans le processus. La simulation numérique est devenue un passage obligé pour orienter la recherche vers les bons traitements thérapeutiques.

24

GRANDS DÉFIS

Au cœur des êtres vivants, les interactions entre les molécules – protéines, acides nucléiques, lipides, sucres... – assurent les fonctions vitales de l'organisme. Pour mieux comprendre les relations entre ces briques élémentaires du vivant, la simulation numérique est devenue un outil incontournable. Il s'agit pour les scientifiques de modéliser des systèmes comportant plusieurs milliers d'atomes, de prédire les forces qui s'établissent entre ces atomes – les interactions – et d'estimer avec précision leur comportement collectif. Au-delà de la compréhension fondamentale des phénomènes en jeu, la démarche est essentielle pour déterminer l'efficacité d'une molécule à visée thérapeutique. En effet, plus les interactions entre cette molécule et une biomolé-

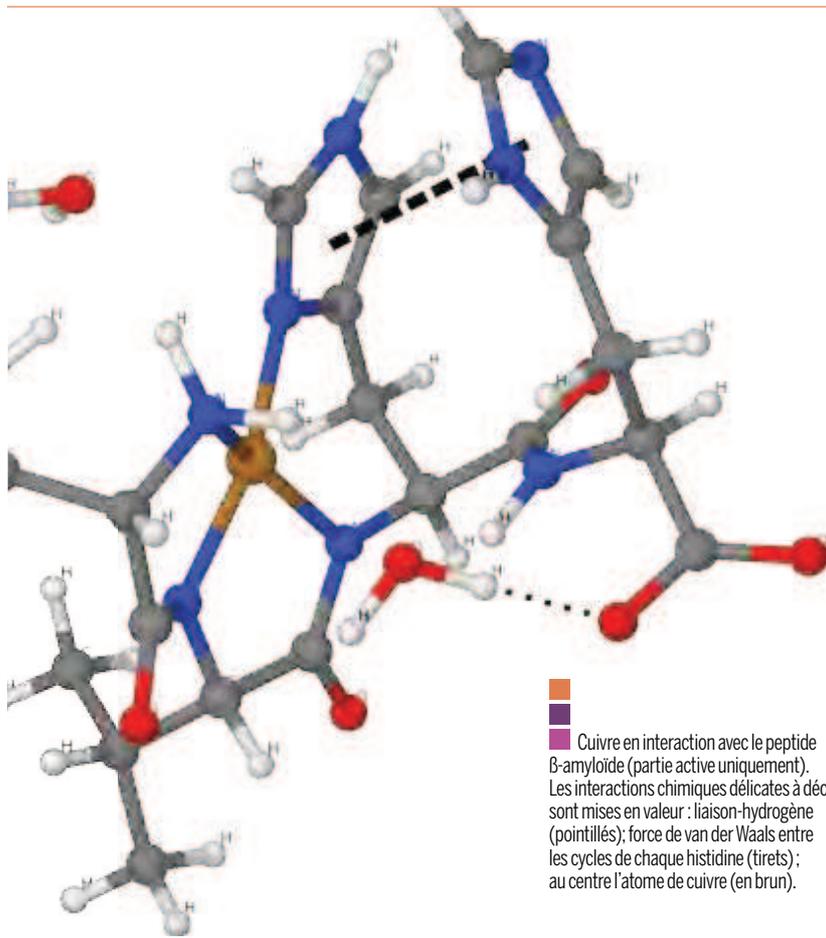


Représentation des trajectoires des électrons (points blancs et gris) obtenues par simulation QMC dans le peptide β -amyloïde (traits en couleurs) impliqué dans la maladie d'Alzheimer. L'analyse de la nature et de la fréquence des échanges électroniques entre atomes le long de ces trajectoires permet de déterminer les propriétés quantiques.

cule sont importantes et plus les chances de réparer la fonction défectueuse de cette biomolécule et donc d'aboutir à un médicament efficace sont grandes.

Pour simuler le comportement des biomolécules, les chercheurs utilisent des modèles basés sur les lois microscopiques de la mécanique quantique et les lois statistiques de la thermodyna-

mique. Au cœur de ces modèles, la partie délicate à décrire est la partie quantique. Les échanges d'électrons à l'origine des liaisons chimiques et des interactions se doivent d'être reproduits exactement en résolvant la célèbre équation de Schrödinger. Or, il s'agit d'une équation extrêmement difficile à résoudre car des milliers d'atomes, donc des mil-



SCHÉMAS : CNRS - CAFFAREL, SCEMAMA

■ Cuivre en interaction avec le peptide β -amyloïde (partie active uniquement). Les interactions chimiques délicates à décrire sont mises en valeur : liaison-hydrogène (pointillés); force de van der Waals entre les cycles de chaque histidine (tirets); au centre l'atome de cuivre (en brun).

liers d'électrons, sont à prendre en compte. Disposer de méthodes de calcul quantique performantes est donc essentiel.

Trajectoires électroniques indépendantes

La méthode de référence en la matière a pris son essor dans les années 90 : la DFT (Density Functional Theory), ou théorie de la fonctionnelle de la densité, est une méthode qui exprime les propriétés chimiques des molécules en fonction de la densité des électrons. Bien que cette approche ne permette de résoudre l'équation de Schrödinger que de manière approchée, elle s'avère être un bon compromis entre rapidité de calcul et précision. Malheureusement, ce caractère approximatif est délicat à contrôler et peut conduire parfois à des prédictions qualitativement fausses.

C'est pourquoi le Laboratoire de chimie et physique quantiques de Toulouse participe depuis plusieurs années au développement d'une méthode de résolution alternative de l'équation de Schrödinger, dont l'objectif est d'être aussi facile à implémenter pour les systèmes complexes que la DFT mais mieux contrôlée et plus précise : une méthode baptisée Monte-Carlo quantique

(Quantum Monte-Carlo, ou QMC). Celle-ci propose de simuler le monde réel quantique où les électrons possèdent un caractère délocalisé*, par un monde fictif où les électrons suivent des trajectoires déterministes similaires à celles de la mécanique classique de Newton. Afin de rendre compte de la délocalisation quantique*, une composante aléatoire est ajoutée au mouvement des électrons. C'est ce caractère aléatoire qui donne son nom à la méthode Quantum Monte-Carlo : car pour chaque déplacement d'électron, on tire au sort un nombre au hasard comme à la roulette du célèbre casino monégasque. Une méthode relativement simple mais qui requiert un volume de calcul considérable pour faire avancer des milliards de fois les milliers d'électrons du système!

Cette tâche colossale nécessite des superordinateurs dotés d'une grande capacité de calcul. Actuellement, la puissance de ces machines repose sur l'utilisation d'un nombre toujours croissant de processeurs. Or, l'avantage de cette dynamique probabiliste basée sur des trajectoires électroniques aléatoires est qu'elle est massivement parallélisable : on peut déployer le calcul à effectuer sur un nombre de processeurs aussi

grand que l'on souhaite, chaque processeur travaillant indépendamment des autres. Pourquoi? Parce que la simulation peut être découpée à loisir en un ensemble de trajectoires électroniques indépendantes. Une propriété unique pour exploiter harmonieusement l'ensemble des processeurs et qui fait toute la force de cette méthode.

Au cœur de la chimie du vivant

En décembre 2011, cette approche a fait ses preuves sur la machine Curie de Genci, installée au Très grand centre de calcul du CEA, à Bruyères-le-Châtel (91). Au cours des simulations réalisées sur 80 000 cœurs de calcul du supercalculateur, une première étude concernant la chimie de la maladie d'Alzheimer a pu être réalisée. On sait que cette maladie est associée à une dégénérescence du cerveau liée à l'apparition de plaques composées d'amas de molécules : les peptides amyloïdes bêta. Comprendre pourquoi et comment ces molécules s'agrègent, c'est ouvrir la voie à des traitements thérapeutiques pour atténuer voire stopper la maladie. Au cœur du phénomène, pensent bon nombre de scientifiques : les liaisons chimiques entre ces peptides et des atomes métalliques comme le cuivre, le zinc ou le fer. De l'analyse des trajectoires des électrons produites par les simulations, il va être possible de déduire la nature de ces liaisons et ainsi mieux comprendre comment la maladie se déclenche. Un vrai défi! Et surtout l'espoir de développer la recherche sur cette pathologie pour laquelle les essais cliniques sont très difficiles à réaliser.

Grâce aux supercalculateurs pétaflopiques comme Curie, il est désormais possible d'explorer avec la précision nécessaire les processus électroniques au cœur de la chimie du vivant. Même si beaucoup reste à faire, c'est un premier pas important. Les calculs requis sont encore très volumineux et donc difficiles d'accès. Mais avec l'arrivée des machines exaflopiques mille fois plus puissantes d'ici à 2020, on devrait pouvoir transformer ces techniques émergentes en un outil d'investigation du vivant accessible à la communauté scientifique la plus large. Pour que celle-ci trouve rapidement des traitements thérapeutiques contre les maladies, et notamment celle d'Alzheimer. ■



DR



DR

par MICHEL CAFFAREL et ANTHONY SCEMAMA,

du Laboratoire de chimie et physique quantiques de Toulouse



DÉLOCALISATION QUANTIQUE

Un atome est formé d'électrons gravitant autour du noyau. La mécanique quantique indique qu'il n'est pas possible de définir précisément la position des électrons, et la notion classique d'orbite n'a plus de sens. L'électron est délocalisé dans l'espace et il a simplement une certaine probabilité de se trouver à un endroit donné à un instant donné.