

**Nanotechnologie: conception à l'échelle atomique par  
Stéphane Redon. Dynamique moléculaire interactive,  
entretien avec Serge Crouzy, propos recueillis par  
Dominique Chouchan.**

Stéphane Redon, Serge Crouzy

► **To cite this version:**

Stéphane Redon, Serge Crouzy. Nanotechnologie: conception à l'échelle atomique par Stéphane Redon. Dynamique moléculaire interactive, entretien avec Serge Crouzy, propos recueillis par Dominique Chouchan.. Les Cahiers de l'INRIA - La Recherche, INRIA, 2009, Les 10 découvertes de l'année. <inria-00527621>

**HAL Id: inria-00527621**

**<https://hal.inria.fr/inria-00527621>**

Submitted on 19 Oct 2010

**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.

## NANOTECHNOLOGIE

# Conception à l'échelle atomique

L'exploration et la manipulation de l'infiniment petit passeront sans doute par la conception assistée par ordinateur : le prototypage virtuel d'objets nanoscopiques\* concerne un grand nombre d'applications industrielles, pharmacologiques...

À la fin des années 1980, des scientifiques du centre de recherche d'IBM, à San José (États-Unis), ont démontré la possibilité de manipuler un à un des atomes de xénon\*. Il devenait alors envisageable de construire des objets de taille nanométrique. Au cours de la dernière décennie, les progrès se sont accélérés. En 2007, une première mondiale, fruit d'une collaboration franco-allemande, a fait la une de *Nature Nanotechnology*<sup>(1)</sup> : une nano roue était capable de rouler sur une surface de manière contrôlée. De leur côté, des Américains ont utilisé des acides aminés pour réaliser des nano-structures complexes<sup>(2)</sup>, etc. Dans chacun de ces défis, l'informatique joue un rôle clé : ces nanosystèmes doivent être modélisés et simulés sur ordinateur avant d'être synthétisés.

La conception assistée par ordinateur est couramment utilisée dans notre monde macroscopique depuis une trentaine d'années, que ce soit dans l'industrie automobile, la construction aéronautique... Certains logiciels tels que CATIA\* ou SolidWorks\* sont ainsi devenus des références en la matière. Ils permettent de modéliser et de simuler la plupart des objets macroscopiques. Rien n'empêche alors

d'imaginer des boîtes à outils logiciels qui, de la même manière, serviraient à modéliser et à simuler les objets de taille nanométrique, sauf que les contraintes sont plus complexes ou du moins d'une autre nature (fig. 1).

En effet, dans le cas de la conception d'un objet macroscopique classique, d'une voiture par exemple, les concepteurs jouissent d'une relative liberté dans l'élaboration des formes : toutes ne sont évidemment pas réalisables, mais

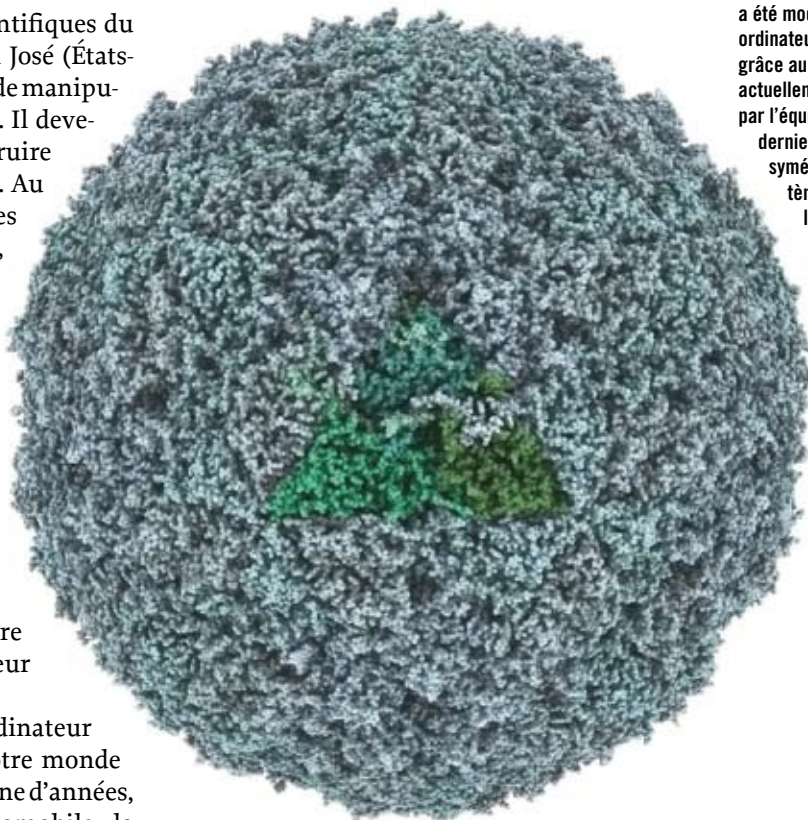


Fig. 1 : Cette enveloppe du virus de la fièvre aphteuse a été modélisée sur un ordinateur personnel, grâce au logiciel SAMSON actuellement développé par l'équipe NANO-D. Ce dernier exploite les symétries de ces systèmes pour réduire l'encombrement en mémoire et accélérer les calculs.

© INRIA - NANO-D

les matériaux actuels autorisent une grande variété de choix. La plupart des outils de modélisation employés pour dessiner un objet (courbes de Bézier\*, courbes NURBS\*, etc.) ne sont

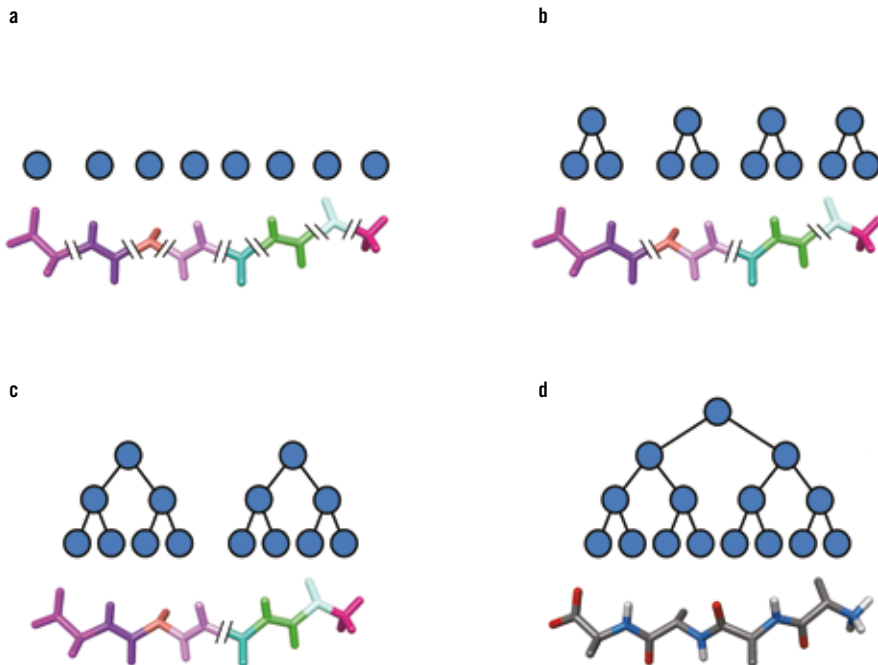


Fig. 2 : Les méthodes adaptatives reposent sur une description hiérarchique d'un ensemble d'atomes. Dans cet exemple, une petite molécule est composée de huit groupes d'atomes rigides (a). Ces groupes rigides sont assemblés deux par deux pour former quatre petits objets articulés (b), qui sont eux-mêmes assemblés deux par deux pour former deux objets articulés plus grands (c). La molécule complète est l'assemblage de ces deux derniers objets articulés (d). Formellement, tout ensemble d'atomes peut être représenté par un arbre binaire qui décrit les opérations d'assemblage. Dans cet arbre, les feuilles symbolisent les objets rigides, et les nœuds internes correspondent aux degrés de liberté relatifs.

le temps requis pour une simulation est alors égal au produit du temps moyen passé à effectuer un pas de simulation par le nombre de pas. Le temps moyen d'un pas de simulation dépend essentiellement du nombre de variables décrivant l'état du système et de la complexité du modèle physique

© INRIA - NANO-D

d'ailleurs pas fondés sur la physique : ils sont plutôt le fruit de constructions mathématiques destinées à faciliter le dessin de courbes et de surfaces. Modélisation et simulation peuvent ainsi être largement découplées.

La situation est très différente dans le nanomonde. À cette échelle, les lois élémentaires de la physique contraignent fortement les positions des atomes. Par exemple, il ne saurait être question de choisir arbitrairement la distance entre deux atomes : en fonction de leur nature et de leur environnement, ceux-ci finiront toujours par adopter une position et une distance d'équilibre conformes aux lois régissant leurs interactions. Une simple transposition des méthodes employées pour les macrosystèmes ne peut donc être qu'inefficace : pour chaque modification de la position d'un ou plusieurs atomes, il faudrait relancer une simulation qui, à son tour, changerait profondément le système en cas de non respect des lois de la physique, et ainsi de suite... Or cette approche est la seule possible avec les outils existant à ce jour, et ce pour une raison simple : la simulation dynamique moléculaire est généralement très gourmande en puissance de calcul et seuls de petits systèmes peuvent être simulés sur un ordinateur personnel.

Comment faire ? Il n'est généralement guère possible de déterminer analytiquement une fonction donnant l'état du système à chaque instant. On se tourne donc vers une approche numérique qui consiste à calculer une approximation de cet état à des instants successifs. Mais

sous-jacent (mécanique newtonienne, quantique...). Quant au nombre de pas de simulation, il dépend de la durée de simulation souhaitée. Typiquement, les pas de temps choisis sont de l'ordre de la femtoseconde ( $10^{-15}$  secondes, soit un millionième de milliardième de seconde). Pour simuler une nanoseconde (un milliardième de seconde), il faudrait plus de onze jours si chaque étape requiert une seconde de calcul !

D'où la nécessité de réduire les temps de calcul. Une première approche consiste à augmenter la puissance de calcul, soit au moyen d'ordinateurs plus rapides\*, soit en distribuant le calcul sur plusieurs ordinateurs. Cette dernière méthode est celle adoptée par le projet *Folding@home* de l'université Stanford (États-Unis), qui utilise le calcul distribué pour simuler le repliement des protéines<sup>(3)</sup>. Mais le coût des deux solutions est élevé en raison du nombre important de processeurs requis. Une seconde approche s'appuie sur une simplification des modèles de molécules. L'un des moyens de réduire le nombre de paramètres est de regrouper des atomes dans un ensemble rigide. Les atomes du groupe rigide ne peuvent alors plus se déplacer indépendamment et leur mouvement est entièrement décrit par six paramètres : trois en translation et trois en rotation.

Plus généralement, les modèles simplifiés utilisent un petit nombre de paramètres définis *a priori*, dont on pense qu'ils suffiront à reproduire les états que l'on souhaite observer. Cependant, ce type de simplification fait qu'il devient

\* Lire également « Le prototypage virtuel à l'échelle atomique » à l'adresse suivante : [http://interstices.info/jcms/c\\_30629/redon](http://interstices.info/jcms/c_30629/redon).

\* Le Xénon appartient à la catégorie des gaz rares. Les chercheurs d'IBM ont dessiné le sigle de leur firme sur une surface métallique en déplaçant des atomes de xénon un à un avec un microscope à effet tunnel.

\* CATIA est un logiciel de conception assistée par ordinateur extrêmement performant conçu au départ par Dassault Aviation puis développé par Dassault Systèmes. SolidWorks, conçu par la société américaine SolidWorks, a été acheté par Dassault Systèmes.

\* Les courbes de Bézier sont des courbes polynomiales paramétriques. Elles doivent leur nom au Français Pierre Bézier, qui s'en servit pour concevoir des pièces d'automobile sur ordinateur. Les courbes NURBS permettent également de représenter des formes géométriques.

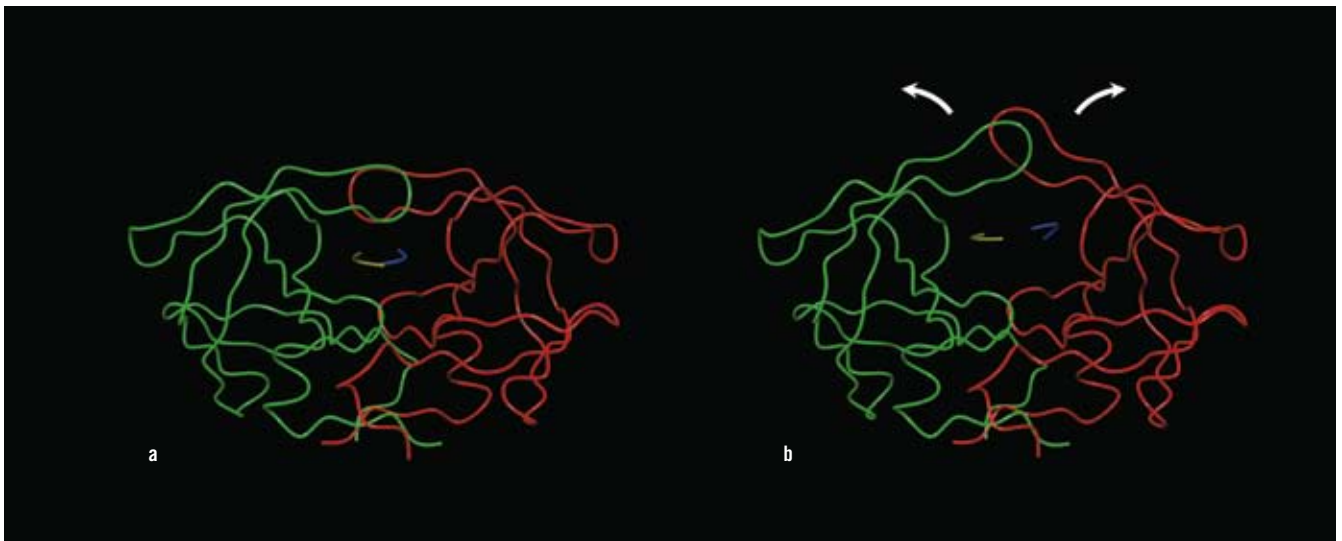
\* L'ordinateur aujourd'hui le plus rapide au monde est le BlueGene/L d'IBM, qui peut effectuer 280 000 milliards d'opérations par seconde.

impossible de reproduire toutes les configurations possibles de la molécule. Il n'est donc pas garanti que les détails intéressants d'un point de vue physique ou biologique soient préservés. Le même problème survient si l'on essaie de simplifier *a priori* les modèles d'interactions entre les atomes (par exemple, les forces interatomiques en mécanique newtonienne).

Une troisième approche se développe actuellement. Elle consiste à déterminer automatiquement et rigoureusement « où » et « quand » il est possible de simplifier la simulation. Une telle approche est dite adaptative car elle permet d'adapter les moyens de calcul à la solution recherchée, en concentrant les efforts sur les phénomènes importants. C'est la démarche que nous adoptons dans l'équipe NANO-D de l'INRIA-Grenoble-Rhône-Alpes, en collabo-

gent pas. Mais comment choisir, à chaque pas de simulation, les articulations les plus appropriées ? Nous avons mis au point une méthode qui permet de déterminer les mouvements relatifs les plus importants sans les calculer tous et, du même coup, d'accroître ou de réduire la précision de la simulation à la demande<sup>(4)</sup>. Cette méthode adaptative offre la possibilité de modéliser et de simuler des molécules complexes de façon interactive sur un ordinateur personnel simple (voir fig. 3).

Dans le cadre du projet de Système adaptatif pour la modélisation et la simulation d'objets nanoscopiques (SAMSON), financé par le programme ANR COSINUS, nous travaillons dorénavant sur l'extension de cette approche dans deux directions : la simulation adaptative de systèmes macromoléculaires et la simulation



ration avec l'équipe MIR du Commissariat à l'énergie atomique (CEA) (voir l'entretien avec Serge Crouzy).

L'idée est la suivante : puisque nous souhaitons simuler des molécules de façon adaptative, il nous faut trouver un moyen simple d'accroître ou de réduire la précision de la simulation. Pour cela, nous utilisons une représentation hiérarchique de l'ensemble des atomes à simuler : chaque ensemble d'atomes est défini de manière récursive comme l'assemblage de deux sous-ensembles d'atomes qui peuvent se déplacer l'un par rapport à l'autre (fig. 2). Pour simuler le mouvement d'un ensemble d'atomes ainsi représenté, il est alors nécessaire et suffisant de calculer l'évolution de ces déplacements relatifs.

La représentation hiérarchique proposée permet de simplifier la dynamique : on se contentera de simuler une partie des degrés de liberté relatifs, en considérant que les autres ne bou-

Fig. 3 : La compréhension de la dynamique de la protéase du VIH (en rouge et vert) est utile à la conception de médicaments (en jaune et bleu). En partant de la structure fermée (a), un utilisateur du logiciel SAMSON peut déformer la protéase en quelques clics et obtenir une structure ouverte réaliste (b), de manière à par exemple étudier l'accès des ligands au site actif de la protéase.

adaptative de la mécanique quantique. Ce projet, qui rassemble des équipes de l'INRIA, du Centre d'élaboration de matériaux et d'études structurales (CEMES, Toulouse), du CEA et de l'Institut de biologie structurale (Grenoble), est une première étape vers notre objectif : l'établissement des fondements théoriques et pratiques qui permettront la réalisation de logiciels génériques pour modéliser et simuler des nano-systèmes complexes, qu'ils soient naturels ou artificiels, sur des ordinateurs personnels.

**Stéphane Redon**, chercheur à l'INRIA-Grenoble – Rhône-Alpes, est responsable de l'équipe NANO-D.

<sup>(1)</sup> L. Grill et al., *Nature Nanotechnology* 2 (2), p. 65, 2007.

<sup>(2)</sup> C.G. Levins. C.E. Schafmeister, *J. Org. Chem.* 70, p. 9002, 2005.

<sup>(3)</sup> voir le site <http://folding.stanford.edu>

<sup>(4)</sup> R. Rossi, M. Isorce, S. Morin, J. Flocard, K. Arumugam, S. Crouzy, M. Vivaudou, and S. Redon, *Bioinformatics* 23 (13), p. 408, 2007.



D.R.

La conception assistée par ordinateur de nouvelles molécules ne peut qu'être le fruit d'une collaboration étroite entre biologistes, biophysiciens et informaticiens.

**Serge Crouzy**, chercheur au Laboratoire de chimie et de biologie des métaux du Commissariat à l'énergie atomique (CEA, Grenoble), est responsable de l'équipe « modélisation, interactions et repliement » (MIR).

**Après les microscopes de toute nature, puis les instruments tels que le synchrotron, voici venu le temps des «microscopes informatiques» qui permettent d'explorer le vivant. Qu'en attendez-vous?**

**Serge Crouzy :** De manière générale, nous cherchons à comprendre la relation entre la structure d'une protéine et sa fonction. La structure (l'ensemble des coordonnées atomiques) de près de 55 000 protéines peut être extraite de banques de données, comme la *Protein Data Bank*. Il s'agit toutefois d'une représentation statique de la molécule, souvent insuffisante pour élucider sa fonction. Divers instruments

## D'UNE FRONTIÈRE À L'AUTRE

**S. C. :** Les simulations portent sur des temps très courts: la durée maximale de simulation atomique d'un système protéique est à ce jour de l'ordre de quelques microsecondes\*. Or l'échelle de temps du repliement d'une protéine est au minimum 1000 fois plus grande (de l'ordre de la milliseconde). Les freins sont de deux ordres: la limitation en durée de simulation (corrélée à la puissance des ordinateurs) et l'insuffisance de nos connaissances des lois physiques du repliement. Concernant la première difficulté, les méthodes de dynamique moléculaire adaptative (AMD\*) que nous mettons au point avec Stéphane Redon ouvrent des perspectives prometteuses.

**En matière de relation structure-fonction, en quoi ces méthodes peuvent-elles vous être utiles?**

**S. C. :** Un exemple parmi d'autres: nous travaillons sur des métalloprotéines particulières qui lient préférentiellement certains métaux. L'une de nos problématiques est d'étudier leur sélectivité pour éventuellement introduire des mutations, voire concevoir des peptides (petites protéines) capables de lier spécifiquement un métal. Rien n'empêche d'imaginer que de telles protéines contribuent un jour à éliminer un métal toxique de l'organisme ou de l'environnement, même si cet horizon est encore lointain. Certaines sont pourvues de plusieurs motifs homologues (domaines) de liaison du métal. On connaît leur structure mais pas leur assemblage dans l'espace, crucial pour comprendre leur fonction. L'AMD permet de déplacer de manière interactive les motifs

## Entretien avec Serge Crouzy

# Dynamique moléculaire interactive

peuvent être utilisés pour appréhender sa dynamique, mais de manière indirecte: des techniques spectroscopiques\* donnent en effet accès à des quantités qui lui sont liées. Avec la dynamique moléculaire sur ordinateur, on va plus loin: la modélisation permet de relier structure et fonction en se fondant sur ces données expérimentales et sur les lois physiques régissant les interactions entre atomes. Après analyse des simulations, nous proposons des mécanismes atomiques expliquant la réponse d'une cellule à un stimulus (drogue, stress...) et éventuellement des modifications des protéines impliquées en cas de dysfonctionnement.

**Peut-on modéliser des mécanismes tels que le repliement ou la modification structurale d'une protéine comme le prion?**

l'un par rapport à l'autre comme des objets rigides: le calcul porte sur l'optimisation de la configuration des zones (non structurées) liant les motifs, jusqu'à trouver celle répondant au mieux à la fonction étudiée.

**Envisagez-vous des applications nanotechnologiques?**

**S. C. :** Nous comptons utiliser cette technique de modélisation pour aborder la toxicité des nanoparticules par l'étude *in silico* de leurs interactions avec le vivant. D'ici deux à trois ans, la dynamique moléculaire adaptative devrait ainsi nous permettre de concevoir des nanotubes de carbone sur lesquelles nous grefferons des molécules susceptibles de les rendre moins toxiques ou plus solubles.

**Propos recueillis par Dominique Chouchan**

\* Parmi les techniques de spectroscopie utilisées, celles fondées sur la diffusion de neutrons ou sur la résonance magnétique nucléaire (RMN).

\* Les simulations utilisent un pas de temps de l'ordre de la femtoseconde ( $10^{-15}$  s).

\* L'AMD est le sigle de l'expression « dynamique moléculaire adaptative », soit *Adaptive Molecular Dynamic*, en anglais.