

sation thérapeutique des dérivés nitrés et la compréhension des mécanismes d'action vasculaire du principe actif des dérivés nitrés qu'est le NO. La première publication scientifique sur les effets vasodilatateurs du NO remonte en effet en 1867 avec la description remarquablement détaillée faite par Thomas Lauder Brunton, un jeune médecin écossais de 23 ans, lequel rapportait le cas d'un patient souffrant d'angine de poitrine chez qui l'administration d'un dérivé nitré entraînait « à la fois la disparition des douleurs et une chute notable de la pression artérielle » [22]. Pour l'anecdote, on retiendra également qu'Alfred Nobel fut l'inventeur d'un détonateur permettant la mise à feu de la nitroglycérine grâce auquel il fit fortune. Une telle coïncidence, qui est pour nous de prime abord étonnante, aurait très certainement pu être qualifiée par Alfred Nobel – nitroglycérine oblige – détonante ■

## RÉFÉRENCES

1. Culotta E, Koshland DE Jr. NO news is good news. *Science* 1992 ; 258 : 1862-5.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980 ; 288 : 323-6.
3. Ignarro LJ, Burke TM, Wood KS, Wolin MS, Kadowitz PJ. Association between cyclic GMP

accumulation and acetylcholine-elicited relaxation of bovine intrapulmonary artery. *J Pharmacol Exp Ther* 1984 ; 228 : 682-90.

4. Rapoport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature* 1983 ; 306 : 174-6.
5. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986 ; 320 : 454-6.
6. De Mey JG, Vanhoutte PM. Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation of isolated canine femoral arteries. *J Physiol* 1981 ; 316 : 347-55.
7. Furchgott RF. Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite : the basis for the proposal that the acid-activatable inhibitory factor from bovine retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. In : Vanhoutte PM, ed. *Vasodilatation : Vascular Smooth Muscle, Peptides, Autonomic Nerves, and Endothelium*. New York : Raven Press, 1988 : 401-14.
8. Ignarro LJ, Byrns RE, Wood KS. Biochemical and pharmacological properties of endothelium-derived relaxing factor and its similarity to nitric oxide radical. In : Vanhoutte PM, ed. *Vasodilatation : Vascular Smooth Muscle, Peptides, Autonomic Nerves, and Endothelium*. New York : Raven Press, 1988 : 427-35.
9. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987 ; 327 : 524-6.
10. Green LC, Tannebaum SR, Goldman R. Nitrate synthesis in the germfree and conventional rat. *Science* 1981 ; 212 : 56-68.
11. Stuehr DJ, Marletta MA. Mammalian nitrate biosynthesis : mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 7738-42.
12. Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite. *Science* 1987 ; 235 : 473-6.
13. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3'5'-cyclic monophosphate

levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977 ; 74 : 3203-7.

14. Michel JB, Arnal JF. Monoxyde d'azote et hypertension artérielle. *Med Sci* 1993 ; 9 : 1061-7.
15. Thiemeermann C. Inhibition des NO synthases dans la défaillance circulatoire : effet bénéfique ou délétère ? *Med Sci* 1995 ; 11 : 1643-51.
16. Sennequier N, Vadon-Le Goff S. Biosynthèse du monoxyde d'azote. *Med Sci* 1998 ; 14 : 1185-95.
17. Förstermann U, Boissel JP, Kleinert H. Expressional control of the 'constitutive' isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III). *FASEB J* 1998 ; 12 : 773-90.
18. Henry Y, Lepoivre M, Drapier JC, Ducrocq C, Boucher JL, Guissani A. EPR characterization of molecular targets for NO in mammalian cells and organelles. *FASEB J* 1993 ; 7 : 1124-34.
19. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992 ; 258 : 1898-902.
20. Nathan CF. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 1992 ; 6 : 3051-64.
21. Dinh-Xuan AT, Archer SL. Le NO inhalé en pédiatrie : une molécule peut-elle en cacher une autre ? *Arch Pediatr* 1997 ; 4 : 937-9.
22. Brunton TL. On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet* 1867 ; 2 : 97-8.

### Anh Tuan Dinh-Xuan

*Laboratoire de Biologie Cellulaire et Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles, CHU Cochin-Port-Royal, 27, rue du faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France.*

### TIRÉS À PART

A.T. Dinh-Xuan.

# PRIX NOBEL DE CHIMIE 1998

*Walter Kohn, John A. Pople*

## **L** a chimie quantique et la recherche d'une solution introuvable

*Jean-Pierre Daudey*

La récompense accordée cette année à Walter Kohn, physicien américain et à John A. Pople, chimiste d'origine britannique travaillant aux États Unis consacre l'importance prise dans la science contemporaine par la mécanique quantique et, plus particulièrement, par sa capacité de répondre précisément à la question : **comment**

**s'organisent les noyaux et les électrons quand ils forment des atomes et des molécules ?** Savoir répondre à cette question présente d'abord un intérêt fondamental, en contribuant de façon décisive à la compréhension fine des phénomènes physico-chimiques qui contrôlent l'ensemble des transformations de la matière où se font et se

défont des édifices moléculaires (réaction chimiques, catalyse de toute sorte, etc.). L'enjeu économique est également très important : la modélisation moléculaire de phénomènes complexes permet d'ores et déjà de simplifier, sinon de remplacer des expériences longues et coûteuses.

## Un bref rappel historique

La révolution amorcée, au début du XX<sup>e</sup> siècle, dans la conception de la Physique héritée de Newton et Maxwell, au cours de laquelle se sont illustrés Planck, Einstein, Heisenberg a été concrétisée dès 1927 par Schrödinger qui a établi l'équation décrivant le comportement d'un ensemble de particules caractérisées par leurs masses et leurs charges. La généralité de cette équation permettait de rêver à une compréhension complète de la réalité chimique ainsi que le résumait Dirac dès 1929: «*Les lois fondamentales nécessaires au traitement mathématique d'une grande partie de la Physique et de l'ensemble de la Chimie sont donc complètement connues*» mais il ajoutait dans le même temps «*la difficulté tient seulement au fait que l'application de ces lois conduit à des équations qui sont trop complexes pour être résolues*». Les contributions des deux récipiendaires du prix Nobel 1998 tendent à prouver que la deuxième partie de cet énoncé était, sinon juste dans l'absolu, trop catégorique en ce qui concerne les applications pratiques...

## Les années d'enfance

En fait, dès les années 1930, il est apparu que l'équation de Schrödinger ne serait exactement soluble que pour un nombre très faible d'électrons et de noyaux, c'est-à-dire pour des atomes ou des molécules très simples. De nombreux chercheurs ont donc essayé d'obtenir des solutions approchées de bonne qualité de cette équation, en utilisant éventuellement des données extraites de l'expérience. Cet effort a produit un grand nombre de concepts très utiles à la compréhension de la réalité chimique comme, par exemple, la notion d'*orbitales moléculaires*. Les précédents Prix Nobel décernés en Chimie Quantique sont venus d'ailleurs récompenser ce genre de travaux et cette description théorique et qualitative forme toujours le fondement des enseignements de la Chimie Quantique.

## Une équation à beaucoup d'inconnues

Malgré les difficultés rencontrées, la voie austère qui cherche à donner

des solutions précises de l'équation de Schrödinger a commencé à porter ses fruits à partir du début du second demi-siècle en relation, bien sûr directe, avec le développement vertigineux de la puissance de calcul des ordinateurs. John A. Pople a tenu un rôle éminent dans ce mouvement puisqu'il a défini des approches rationnelles (on les appelle *ab initio* pour mettre en évidence que tous les termes de l'équation sont pris en compte), de plus en plus sophistiquées et précises. Il a surtout joué un rôle de pionnier en proposant, dès 1970, de bâtir des suites de programmes informatiques, incessamment améliorés et mis à jour, qui puissent être utilisés par des non-spécialistes. Cette initiative a remporté un grand succès et elle a fortement favorisé l'entrée de la Chimie Quantique dans les Laboratoires expérimentaux. Le point d'achoppement de cette approche est la croissance extrêmement rapide de l'effort calculatoire en fonction de la taille du système.

## Une équation inconnue

En 1964 et 1965, Walter Kohn a ouvert la voie à une approche radicalement différente en montrant que la solution d'énergie la plus basse de l'équation de Schrödinger pouvait être obtenue en introduisant un indicateur global que l'on appelle la densité électronique (c'est-à-dire la fraction des électrons concentrée en un point particulier de l'espace). Alors que l'approche traditionnelle requiert la détermination de toutes les inconnues correspondant aux positions de toutes les particules, la formulation de W. Kohn, que l'on appelle *Théorie de la Fonctionnelle de la Densité*, permet de travailler sur une fonction qui ne dépend que des coordonnées d'un point dans l'espace.

Cette simplification remarquable a une contrepartie: la dépendance de l'équation en fonction de la densité n'est pas exactement connue. La situation initiale était donc paradoxale: on savait pouvoir résoudre de façon assez simple une équation qui n'était pas exactement connue! Le succès actuel des applications de

la voie ouverte par W. Kohn est le résultat d'une série ininterrompue de raffinements apportés à une définition plus précise et de mieux en mieux justifiée physiquement de l'équation.

## Quelles perspectives?

Le comité Nobel ne manque visiblement pas d'un sens aigu de l'opportunité historique. Il récompense des représentants éminents de deux écoles qui se sont très violemment combattues depuis une trentaine d'années... et il serait très risqué de vouloir prévoir l'avenir. Dans l'étude des systèmes moléculaires de grande taille, l'approche fondée sur la *Théorie de la Fonctionnelle de la Densité*, est actuellement beaucoup plus performante et des résultats récents indiquent que le rêve d'un Laboratoire Virtuel que nous évoquions au début est presque à notre portée. L'approche traditionnelle *ab initio* doit, en revanche, continuer à contribuer à une description de plus en plus précise des systèmes moléculaires plus petits, mais sans être limitée par la forme initiale de l'équation ■

## Jean-Pierre Daudey

*Laboratoire de Physique Quantique  
IRSAMC, Université Paul-Sabatier, 118,  
route de Narbonne, 31062 Toulouse  
Cedex, France.*

## TIRÉS À PART

J.P. Daudey.