

## PRIX NOBEL DE CHIMIE 1991

### La RMN dans toutes ses dimensions

**NOBEL 91**

Richard Ernst

né le 14-08-1933 à Winterthur (Suisse)  
École Polytechnique de Zurich (Suisse)

#### RÉFÉRENCES

1. Ernst RR, Anderson WA. Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Rev Sci Instrum* 1966 ; 37 : 98-102.
2. Aue WP, Bartholdi E, Ernst RR. Two-dimensional spectroscopy. Application to nuclear magnetic resonance. *J Chem Phys* 1976 ; 64 : 2229-46.
3. Kumar A, Welti D, Ernst RR. NMR Fourier zeugmatography. *J Magn Reson* 1975 ; 18 : 69-83.
4. Ernst RR, Bodenhausen G, Wokaun A. Principles of nuclear magnetic resonance in one and two dimensions. Oxford : Oxford Science Publications, 1987 : 610 p.

Richard Ernst, professeur à l'École Polytechnique de Zurich, reçoit le Prix Nobel de chimie 1991 pour une œuvre de physicien dont l'impact en biologie et en médecine est considérable ! Il est l'homme qui a dominé pendant 25 ans la naissance et le développement des méthodes modernes de résonance magnétique nucléaire. Dès 1966, avec l'un des pionniers de la RMN, W.A. Anderson, il présente [1] le principe et les premières applications de la RMN par impulsions, avec la possibilité de couvrir en une seule et brève expérience de larges intervalles spectraux, améliorant ainsi considérablement la sensibilité d'une méthode utilisant jusqu'alors les lents balayages en fréquence des spectroscopies classiques. Beaucoup pensaient que ce n'était que le bénéfice des nouveaux ordinateurs qui permettaient de repasser de la dimension du temps à celle des fréquences par l'utilisation de la très célèbre transformation de Fourier. Cela suffisait d'ailleurs à accroître considérablement le domaine d'application de la RMN en chimie organique vers d'autres noyaux que le proton, surtout le carbone-13. Personne n'était conscient des véritables révolutions qui allaient suivre : RMN multidimensionnelle pour le spectroscopiste et très vite le biochimiste, imagerie par résonance magnétique et spectroscopie métabolique *in vivo* pour le médecin, RMN du solide pour le spécialiste des maté-

riaux, toutes issues de la RMN par impulsions.

La RMN « 2D » est l'œuvre de Richard Ernst. Sur une idée de Jean Jeener, professeur à l'Université libre de Bruxelles, exprimée en 1971 mais jamais publiée (R. Ernst le citera cependant), il sentit le potentiel considérable de l'acquisition bidimensionnelle des spectres de RMN des molécules complexes, permise par les transformations de Fourier multiples. Aux spectres « classiques » à une dimension, se substituent des cartes planes « 2D » sur lesquelles apparaissent non seulement les résonances caractéristiques de chaque noyau, mais aussi, de façon directe, les interactions de ces noyaux, par paires, qui vont permettre de connaître l'enchaînement chimique des atomes qui les contiennent ou d'estimer la distance qui les sépare. En 1976, Ernst et ses collaborateurs publient un article mémorable [2] dans lequel toutes ces notions étaient précisées, calculées et testées expérimentalement. La RMN « 2D » était devenue une nouvelle discipline que l'École de Zurich allait développer, avec R. Freeman en Angleterre. Il fallait aussi « oser » l'appliquer aux molécules complexes que sont les macromolécules biologiques, protéines et acides nucléiques, avec leurs milliers d'atomes. A l'ETH-Hönggerberg de Zurich se trouvait également Kurt Wüthrich, qui s'intéressait déjà à la RMN des protéines. Dans une col-

Jean-Marc Lhoste

Directeur de recherche à l'Inserm, directeur de l'U. 219 de l'Inserm.  
Institut Curie, section de biologie, 91405 Orsay Cedex, France.

---

laboration exemplaire, ils surent, dès 1980, appliquer la spectroscopie 2D à ces molécules dont on pouvait alors espérer établir la structure en solution, se libérant ainsi, et pour la première fois, de la nécessité de cristallisation. C'est aujourd'hui une réussite complète, par le mariage heureux de la spectroscopie RMN « 2D » et de la modélisation moléculaire. Le succès de la méthode poussa également les constructeurs à développer des aimants supraconducteurs de plus en plus puissants, offrant encore plus de sensibilité et de résolution, bel exemple de synergie scientifique et industrielle que R. Ernst sut promouvoir.

Parallèlement, la RMN à impulsions a permis le développement de l'IRM, dont les bases étaient proposées dès 1973. Richard Ernst n'a apporté plus directement à cette discipline qu'une seule publication, mais quelle publication ! Cette nouvelle méthode d'imagerie piétinait, dans l'incrédulité générale quant à son applicabilité à la médecine et traînant les concepts plus anciens de projection et reconstruction des images issus de la

technique des scanners X. En 1975, Ernst propose le principe de l'imagerie « FT-2D » [3], très proche de celui de la spectroscopie, dont la simplicité conceptuelle n'a d'égale que l'efficacité, jusqu'à la représentation tridimensionnelle directe du corps humain. C'est celui des 4 000 machines installées aujourd'hui dans le monde, première étape d'une révolution profonde de l'imagerie médicale.

R. Ernst et ses élèves ne se sont pas contentés d'améliorer la spectroscopie « 2D » [4]. Ils pensaient depuis longtemps à son extension tri- (et quadri-) dimensionnelle, déjà réalisée en imagerie. La spectroscopie RMN « 3D ou 4D » nous ouvre dès aujourd'hui la possibilité d'établir la structure, toujours en solution, de protéines plus grosses (jusqu'à 16 à 20 000 daltons, bientôt 25 000) en étalant l'information bidimensionnelle liée à l'observation des protons sur une (ou deux) dimensions spectrales supplémentaires correspondant aux hétéro-noyaux introduits par marquage de la protéine aux isotopes stables, azote-15 ou carbone-13. Les

spectres deviennent alors des cubes ou hyper-cubes, manipulables seulement par l'informatique ! Parmi les derniers travaux de Richard Ernst, il faut évoquer également le développement des méthodes impulsives dans un autre domaine de la résonance magnétique, celui des électrons, longtemps retardé par des difficultés techniques, mais dont il a véritablement nettoyé les principes en quelques années et su établir, toujours à Zurich, les collaborations indispensables à leur mise en œuvre expérimentale, confirmant, s'il était nécessaire, ses talents de visionnaire et de chef d'École.

Au retour d'une conférence récente sur la RMN, il nous expliquait avec une gentillesse habituelle un point délicat d'une nouvelle expérience, puis nous dit « vous, les biologistes, avec de la chance, car il vous reste beaucoup de choses à découvrir ». Notre prochaine « révolution » en RMN, celle de l'exploration métabolique par la spectroscopie moléculaire *in vivo*, chez l'homme sain ou malade, c'est encore à Richard Ernst que nous le devons ■