

# Des mathématiques et des molécules

Tony Lelièvre

Ecole Nationale des Ponts et Chaussées - Institut Polytechnique de Paris & INRIA



INSTITUT  
POLYTECHNIQUE  
DE PARIS

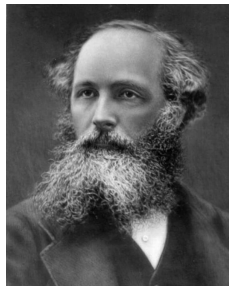


Semaine du département IMI, journée dynamique moléculaire,  
18 septembre 2025



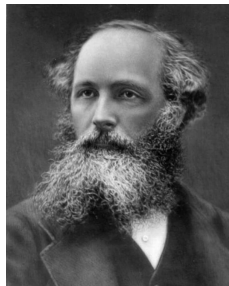
# Une première révolution ....

## Physique statistique et vision atomiste de la matière



## Une première révolution ....

### Physique statistique et vision atomiste de la matière



Ludwig Boltzmann (1844-1906)    James Clerk Maxwell (1831-1879)

- A une échelle microscopique, la matière est constituée d'*atomes* qui interagissent.
- De cette interaction naît, à notre échelle macroscopique, les propriétés de la matière.

## ... qui pose des problème mathématiques encore d'actualité

**Comment expliquer le passage d'une échelle microscopique à notre échelle macroscopique ?** (6ème problème de Hilbert)

**Problème 1:** Des équations de Newton, aux équations de Boltzmann:

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = v(t) \\ M \frac{dv(t)}{dt} = -\nabla V(x(t)) \end{cases} \longrightarrow \partial_t f(t, x, v) + v \cdot \nabla_x f(t, x, v) = Q(f, f)$$

O.E. Lanford (1975)

I. Gallagher, L. Saint-Raymond et B. Texier (2013)

Y. Deng, Z. Hani, et X. Ma (2024)

<https://arxiv.org/abs/2408.07818>

# ... qui pose des problèmes mathématiques encore d'actualité

## Problème 2:

Equations de Boltzmann, régularité, irréversibilité:

$$\frac{d}{dt} \int f \ln f \, dx \, dv \leq 0$$

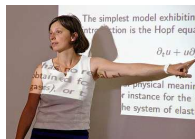
L. Desvillettes et C. Villani (2005), ...



## Problème 3:

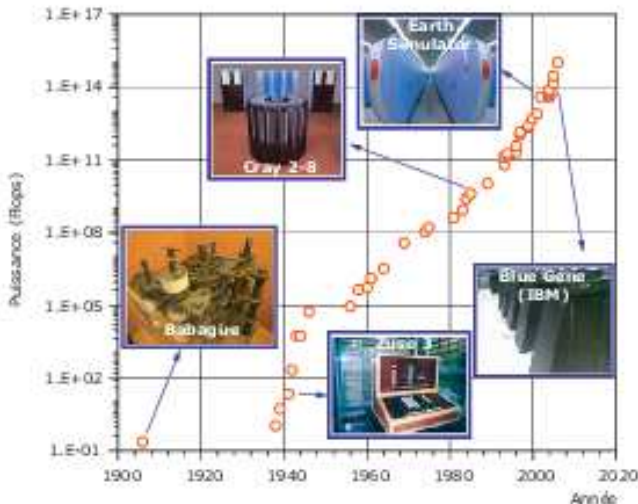
Des équations de Boltzmann aux équations de la mécanique des fluides

$$\begin{aligned} \partial_t f(t, x, v) + v \cdot \nabla_x f(t, x, v) &= Q(f, f) \\ \longrightarrow \begin{cases} \partial_t u + u \cdot \nabla u - \nu \Delta u + \nabla p = 0 \\ \operatorname{div} u = 0 \end{cases} \end{aligned}$$



F. Golse et L. Saint-Raymond (2004), ...

## Une deuxième révolution ....



La puissance des ordinateurs a été multiplié par  $10^{15}$  au cours des 70 dernières années !

## ... qui permet de simuler sur ordinateur la matière à l'échelle microscopique

- **1950:** Apparition de la dynamique moléculaire et des méthodes de Monte Carlo.
- **Un microscope numérique:** Explorer la matière à l'échelle atomique ; Comprendre le lien entre les échelles microscopiques et les propriétés macroscopiques ; Simuler de nouveaux matériaux, de nouvelles molécules
- **Applications:** biologie, chimie, science des matériaux.



## ... qui permet de simuler sur ordinateur la matière à l'échelle microscopique

Une science aujourd'hui reconnue:

- Centre Européen de Calcul Atomique et Moléculaire :  
*"Nowadays, computer simulations are considered the third way of doing science, beyond theory and experiment."*
- Prix Nobel de chimie 2013: Arie Warshel, Martin Karplus et Michael Levitt. *"Aujourd'hui l'ordinateur est un outil tout aussi important pour les chimistes que l'éprouvette."*

Avec de formidables opportunités pour les mathématiciens:

- 1/4 du temps CPU dans le monde est consacré à des calculs à l'échelle moléculaire.
- Au programme: améliorer les algorithmes (efficacité, robustesse, analyse d'erreur) ; coupler les échelles (temps, espace) ; développer des algorithmes parallèles (temps, espace) ; ...

## Quelques exemples

# Des applications en chimie

- Quel est le mécanisme réactionnel ?
- Quels sont les meilleurs catalyseurs pour valoriser la biomasse ?
- ...

## Des applications en biologie

- Quelles sont les conformations typiques d'une protéine ?
- Comment la protéine passe-t-elle d'une conformation à une autre ?
- Comment calculer l'affinité d'un ligand pour un site cible ?
- Quels sont les mécanismes moléculaires qui régulent la cellule (canaux ioniques, réplication de l'ADN, etc...) ?
- ...

# Des applications en science des matériaux

- Comment se propage les défauts dans les matériaux (dislocation, matériaux sous irradiation, ...) ?
- Quels sont les propriétés macroscopiques d'un nouveau polymère ?
- ...

## Comment ça marche ?

## Le principal ingrédient de modélisation...

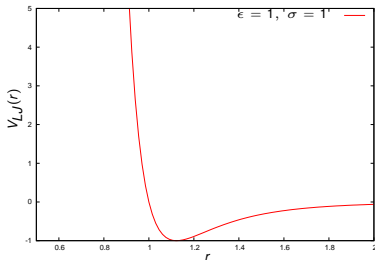
L'essentiel de la modélisation est contenue dans une **fonction potentielle**  $V$  qui à une configuration  $(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N) = \mathbf{x} \in \mathbb{R}^{3N}$  associe une énergie  $V(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N)$ .

Typiquement,  $V$  est la somme de potentiels modélisant l'interaction entre deux, trois ou quatre particules:

$$V = \sum_{i < j} V_1(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) + \sum_{i < j < k} V_2(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j, \mathbf{x}_k) + \sum_{i < j < k < l} V_3(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j, \mathbf{x}_k, \mathbf{x}_l).$$

Par exemple,

$V_1(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) = V_{LJ}(|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j|)$  où  
 $V_{LJ}(r) = 4\epsilon \left( \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right)$  est  
le potentiel de Lennard-Jones.



# Les équations du mouvement: à énergie fixée

Pour un système isolé, on utilise les équations de Newton:

$$\begin{cases} d\mathbf{X}(t) = M^{-1} \mathbf{P}(t) dt \\ d\mathbf{P}(t) = -\nabla V(\mathbf{X}(t)) dt \end{cases}$$

où  $M$  est le tenseur de masse,  $(\mathbf{X}(t), \mathbf{P}(t)) \in \mathbb{R}^{3N} \times \mathbb{R}^{3N}$ .

Propriété fondamentale: l'énergie est conservée !

$$\frac{d}{dt} H(\mathbf{X}(t), \mathbf{P}(t)) = 0$$

où

$$H(\mathbf{x}, \mathbf{p}) = \frac{\mathbf{p}^T M^{-1} \mathbf{p}}{2} + V(\mathbf{x})$$

est le hamiltonien du système.

Les équations ont une structure particulière (symplectique)

$$\begin{cases} d\mathbf{X}(t) = \nabla_{\mathbf{p}} H(\mathbf{X}(t), \mathbf{P}(t)) dt \\ d\mathbf{P}(t) = -\nabla_{\mathbf{x}} H(\mathbf{X}(t), \mathbf{P}(t)) dt \end{cases}$$

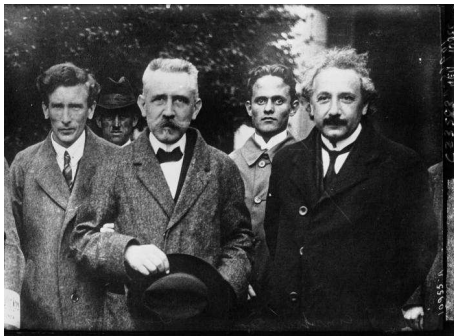


# Les équations du mouvement: à température fixée

Pour un système plongé dans un environnement qui fixe la température, il faut ajouter un thermostat aux équations de Newton. Ce sont les équations de Langevin:

$$\begin{cases} d\mathbf{X}(t) = M^{-1}\mathbf{P}(t) dt \\ d\mathbf{P}(t) = -\nabla V(\mathbf{X}(t)) dt - \gamma M^{-1}\mathbf{P}(t) dt + \sqrt{2\gamma\beta^{-1}}d\mathbf{W}(t) \end{cases}$$

avec  $\gamma > 0$  le paramètre de friction et  $\beta^{-1} = k_B T$ .



Source gallica.bnf.fr / Bibliothèque nationale de France

# Les équations du mouvement: température fixée

$$\begin{cases} d\mathbf{X}(t) = M^{-1} \mathbf{P}(t) dt, \\ d\mathbf{P}(t) = -\nabla V(\mathbf{X}(t)) dt - \gamma M^{-1} \mathbf{P}(t) dt + \sqrt{2\gamma\beta^{-1}} d\mathbf{W}(t), \end{cases}$$

Sous cette dynamique:

$$\lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T \frac{\mathbf{P}(t)^T M^{-1} \mathbf{P}(t)}{2} dt = \frac{3N}{2} k_B T$$

et, pour toute fonction  $\varphi : \mathbb{R}^{3N} \rightarrow \mathbb{R}$ ,

$$\lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T \varphi(\mathbf{X}(t)) dt = \int_{\mathbb{R}^{3N}} \varphi(\mathbf{x}) Z^{-1} \exp(-\beta V(\mathbf{x})) d\mathbf{x}.$$

La mesure de probabilité

$$Z^{-1} \exp(-\beta V(\mathbf{x})) d\mathbf{x}$$

où  $Z = \int \exp(-\beta V(\mathbf{x})) d\mathbf{x}$  est la mesure de Boltzmann-Gibbs.

## Les équations du mouvement: discrétisation

Pour simuler une trajectoire, on choisit un pas de temps  $h > 0$ , et on discrétise les équations du mouvement aux temps  $t_n = nh$  ( $n \in \mathbb{N}$ ).

Exemple 1: Equations de Newton

$$\begin{cases} d\mathbf{X}(t) = M^{-1} \mathbf{P}(t) dt \\ d\mathbf{P}(t) = -\nabla V(\mathbf{X}(t)) dt \end{cases} \longrightarrow \begin{cases} \mathbf{X}(t_{n+1}) - \mathbf{X}(t_n) = \int_{t_n}^{t_{n+1}} M^{-1} \mathbf{P}(t) dt \\ \mathbf{P}(t_{n+1}) - \mathbf{P}(t_n) = - \int_{t_n}^{t_{n+1}} \nabla V(\mathbf{X}(t)) dt \end{cases}$$

... discrétisation (schéma d'Euler explicite) ...

$$\begin{cases} \mathbf{X}^{n+1} - \mathbf{X}^n = M^{-1} \mathbf{P}^n h \\ \mathbf{P}^{n+1} - \mathbf{P}^n = -\nabla V(\mathbf{X}^n) h \end{cases}$$

avec bien sûr  $(\mathbf{X}^0, \mathbf{P}^0) = (\mathbf{X}(0), \mathbf{P}(0))$ .

On espère que  $(\mathbf{X}^n, \mathbf{P}^n)$  est une bonne approximation de  $(\mathbf{X}(t_n), \mathbf{P}(t_n))$ .

# Les équations du mouvement: discrétisation

## Exemple 2: Equations de Langevin

$$\begin{cases} d\mathbf{X}(t) = M^{-1} \mathbf{P}(t) dt \\ d\mathbf{P}(t) = -\nabla V(\mathbf{X}(t)) dt - \gamma M^{-1} \mathbf{P}(t) dt + \sqrt{2\gamma\beta^{-1}} d\mathbf{W}(t) \end{cases}$$

... discrétisation (schéma d'Euler Maruyama) ...

$$\begin{cases} \mathbf{X}^{n+1} - \mathbf{X}^n = M^{-1} \mathbf{P}^n h \\ \mathbf{P}^{n+1} - \mathbf{P}^n = -\nabla V(\mathbf{X}^n) h - \gamma M^{-1} \mathbf{P}^n h + \sqrt{2\gamma\beta^{-1}} h \mathbf{G}^n \end{cases}$$

où  $\mathbf{G}^n = (G_1^n, \dots, G_{3N}^n)$  avec  $G_i^n$  gaussiennes centrées réduites indépendantes (et  $(\mathbf{X}^0, \mathbf{P}^0) = (\mathbf{X}(0), \mathbf{P}(0))$ ).

Remarque 1: Pour simplifier, on peut penser à  $G_i^n = \pm 1$  avec probabilité 1/2.

Remarque 2: L'implémentation pratique sur ordinateur nécessite de savoir simuler des suites de nombres aléatoires indépendants (méthode de Monte Carlo).

## Un peu de maths

# Discrétisation d'un système hamiltonien

On cherche une bonne discrétisation des équations de Newton:

$$\begin{cases} d\mathbf{X}(t) = \nabla_{\mathbf{p}} H(\mathbf{X}(t), \mathbf{P}(t)) dt = M^{-1} \mathbf{P}(t) dt \\ d\mathbf{P}(t) = -\nabla_{\mathbf{x}} H(\mathbf{X}(t), \mathbf{P}(t)) dt = -\nabla V(\mathbf{X}(t)) dt \end{cases}$$

où  $H(\mathbf{x}, \mathbf{p}) = \frac{\mathbf{p}^T M^{-1} \mathbf{p}}{2} + V(\mathbf{x})$ .

Schéma d'Euler explicite:

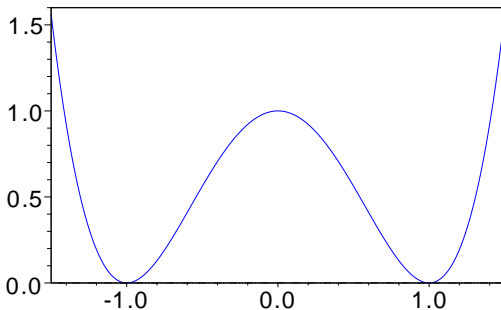
$$\begin{cases} \mathbf{X}^{n+1} - \mathbf{X}^n = M^{-1} \mathbf{P}^n h \\ \mathbf{P}^{n+1} - \mathbf{P}^n = -\nabla V(\mathbf{X}^n) h \end{cases}$$

## Une simulation en dimension 1

Potentiel double puits:  $V(x) = (x^2 - 1)^2$ ,  $V'(x) = -2x(x^2 - 1)$ :

$$\begin{cases} dX(t) = P(t) dt \\ dP(t) = -V'(X(t)) dt \end{cases}$$

Condition initiale:  $(X(0), P(0)) = (-1.45, 0)$ .



# Une simulation en dimension 1

Quelques simulations...

- On trace  $t_n \mapsto H(X^n, P^n)$ . Que doit-on observer ?
- On trace également  $(X^n, V(X^n))_{n \geq 1}$ . Que doit-on observer ?



# Une simulation en dimension 1

Quelques simulations...

- On trace  $t_n \mapsto H(X^n, P^n)$ . Que doit-on observer ?
- On trace également  $(X^n, V(X^n))_{n \geq 1}$ . Que doit-on observer ?

Le schéma de Verlet:

$$\begin{cases} \mathbf{P}^{n+1/2} - \mathbf{P}^n = -\frac{1}{2} \nabla V(\mathbf{X}^n) h \\ \mathbf{X}^{n+1} - \mathbf{X}^n = M^{-1} \mathbf{P}^{n+1/2} h \\ \mathbf{P}^{n+1} - \mathbf{P}^{n+1/2} = -\frac{1}{2} \nabla V(\mathbf{X}^{n+1}) h \end{cases}$$

Pourquoi le schéma de Verlet permet-il de conserver l'énergie sur des temps plus longs ?

→ Analyse rétrograde de l'erreur en temps (E. Hairer, C. Lubich, J.M. Sanz Serna,... 1990-).

## Schéma de Verlet

$$\begin{cases} \mathbf{P}^{n+1/2} - \mathbf{P}^n = -\frac{1}{2} \nabla V(\mathbf{X}^n) h \\ \mathbf{X}^{n+1} - \mathbf{X}^n = M^{-1} \mathbf{P}^{n+1/2} h \\ \mathbf{P}^{n+1} - \mathbf{P}^{n+1/2} = -\frac{1}{2} \nabla V(\mathbf{X}^{n+1}) h \end{cases}$$

### Théorème

Pour le schéma de Verlet, pour tout  $k \geq 1$ , il existe une fonction  $\tilde{H}(\mathbf{x}, \mathbf{p})$  tel que la solution  $(\tilde{\mathbf{X}}(t), \tilde{\mathbf{P}}(t))$  du problème:  $\forall t \in [t_n, t_{n+1}]$ ,

$$\begin{cases} d\tilde{\mathbf{X}}(t) = \nabla_{\mathbf{p}} \tilde{H}(\tilde{\mathbf{X}}(t), \tilde{\mathbf{P}}(t)) dt \\ d\tilde{\mathbf{P}}(t) = -\nabla_{\mathbf{x}} \tilde{H}(\tilde{\mathbf{X}}(t), \tilde{\mathbf{P}}(t)) dt \end{cases} \quad (\tilde{\mathbf{X}}(t_n), \tilde{\mathbf{P}}(t_n)) = (\mathbf{X}^n, \mathbf{P}^n)$$

satisfait:

$$\|\mathbf{X}^{n+1} - \tilde{\mathbf{X}}(t_{n+1})\| + \|\mathbf{P}^{n+1} - \tilde{\mathbf{P}}(t_{n+1})\| \leq C_k h^{2k+2}.$$

De plus,  $\tilde{H}(\mathbf{x}, \mathbf{p}) = \frac{\mathbf{p}^T M^{-1} \mathbf{p}}{2} + V(\mathbf{x}) + h^2 H_2(\mathbf{x}, \mathbf{p}) + \dots + h^{2k} H_{2k}(\mathbf{x}, \mathbf{p})$ .

## Schéma de Verlet

Résultat du théorème précédent:

$$\|\mathbf{X}^{n+1} - \tilde{\mathbf{X}}(t_{n+1})\| + \|\mathbf{P}^{n+1} - \tilde{\mathbf{P}}(t_{n+1})\| \leq C_k h^{2k+2}$$

et le schéma de Verlet est tel que *l'équation modifiée* est hamiltonienne !

Conséquences:

- Puisque  $\tilde{H}(\tilde{\mathbf{X}}(t_{n+1}), \tilde{\mathbf{P}}(t_{n+1})) = \tilde{H}(\tilde{\mathbf{X}}(t_n), \tilde{\mathbf{P}}(t_n))$ , on a  $|\tilde{H}(\mathbf{X}^{n+1}, \mathbf{P}^{n+1}) - \tilde{H}(\mathbf{X}^n, \mathbf{P}^n)| = \mathcal{O}(h^{2k+2})$
- $\tilde{H}(\mathbf{X}^n, \mathbf{P}^n) = \tilde{H}(\mathbf{X}^0, \mathbf{P}^0) + \mathcal{O}(nh^{2k+2})$
- $H(\mathbf{X}^n, \mathbf{P}^n) = H(\mathbf{X}^0, \mathbf{P}^0) + \mathcal{O}(h^2) + \mathcal{O}(nh^{2k+2})$
- L'énergie est conservée à  $\mathcal{O}(h^2)$  sur des temps de l'ordre  $nh \leq C_k h^{1-2k}$

*Remarque:* On peut construire une équation modifiée pour de nombreux intégrateurs. La spécificité du schéma de Verlet (et de manière plus générale des intégrateurs *symplectiques*) est que l'équation modifiée est hamiltonienne.

## Et ensuite ?

- Sous des hypothèses d'analyticité, on montre même que l'erreur sur l'énergie est exponentiellement petite sur des temps exponentiellement longs.
- Ce type de résultat est valable dès qu'on utilise un intégrateur *symplectique*.
- Des difficultés apparaissent en pratique pour des problèmes raides (intégration de systèmes hautement oscillants).
- Et comment généraliser ce type d'approche à des équations aux dérivées partielles hamiltoniennes ?

## Temps long et métastabilité

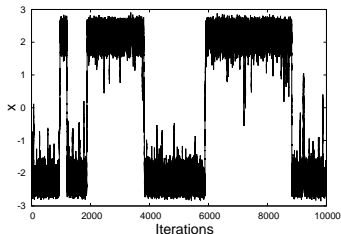
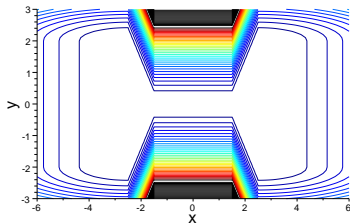
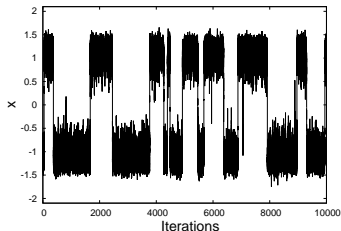
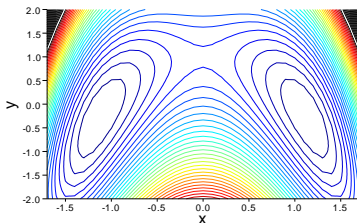
# Un problème de changement d'échelle

La dynamique moléculaire permet de simuler les propriétés macroscopiques à partir d'un modèle à l'échelle moléculaire...



# Le problème des échelles de temps

Un exemple simple en dimension 2



→ Les transitions entre états métastables sont des **événements rares**.





## L'algorithme *Parallel replica*

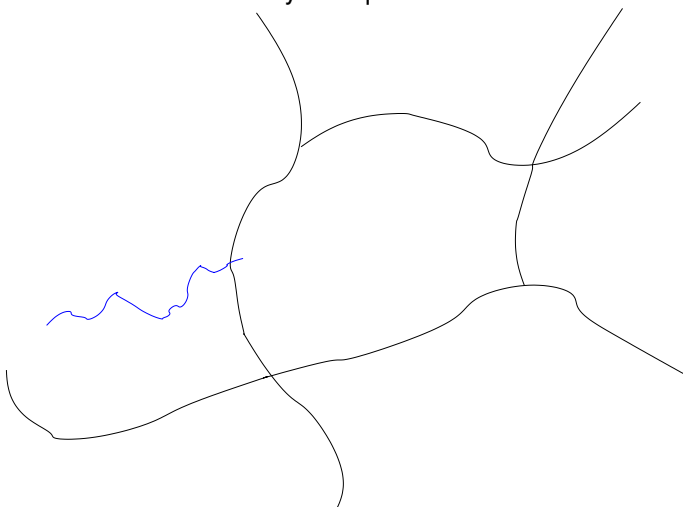
Voici un exemple d'algorithme utilisant cette propriété, inventé par Arthur Voter (Los Alamos National Laboratory) en 1998. Il permet de **paralléliser les calculs en temps**, ce qui reste en général un challenge !

L'algorithme se décompose en trois étapes:

- Etape de décorrélation
- Etape de déphasage
- Etape parallèle

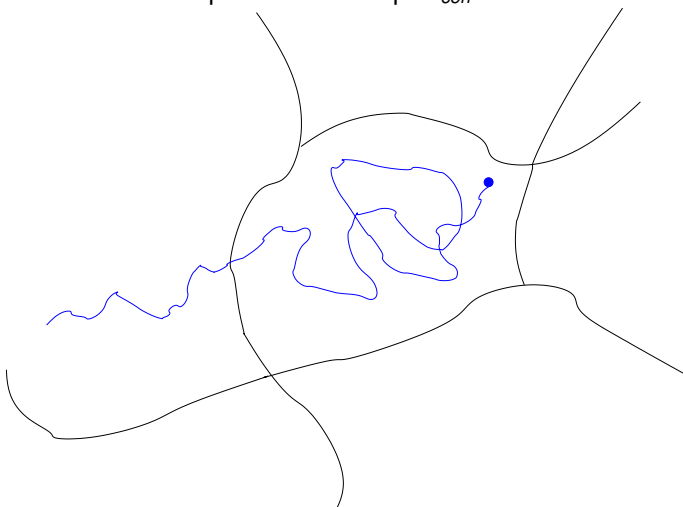
## L'algorithme *Parallel replica*

Etape de décorrélation: Un marcheur de référence suit la dynamique...



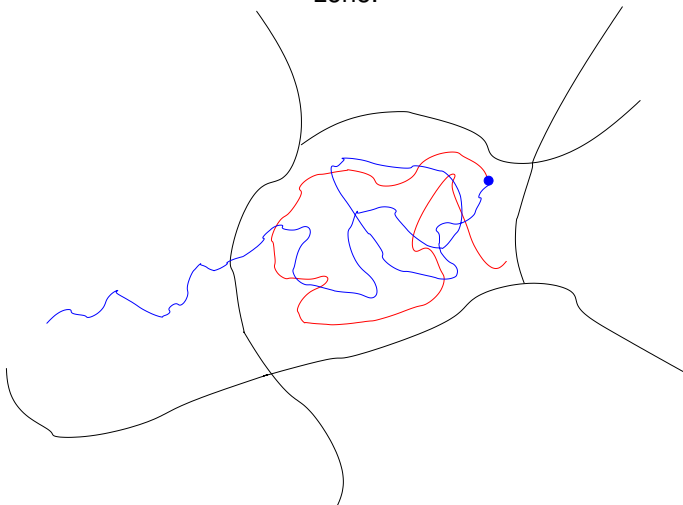
## L'algorithme *Parallel replica*

Etape de décorrélation: ... jusqu'à ce qu'il reste piégé dans une zone pendant un temps  $\tau_{corr}$ .



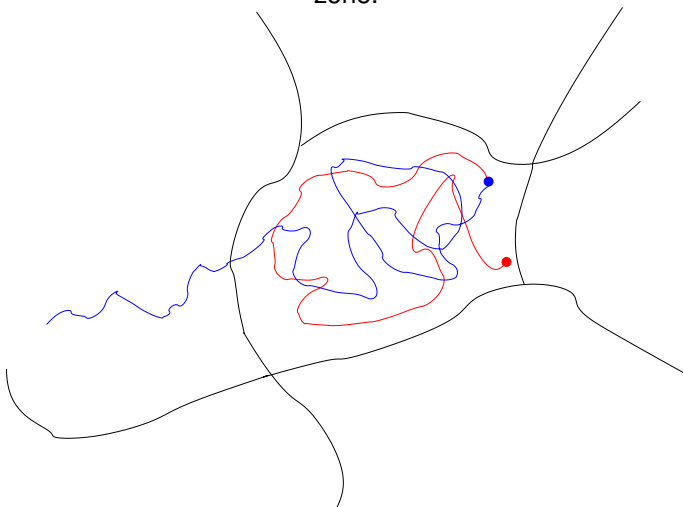
## L'algorithme *Parallel replica*

Etape de déphasage: Générer des conditions initiales dans cette zone.



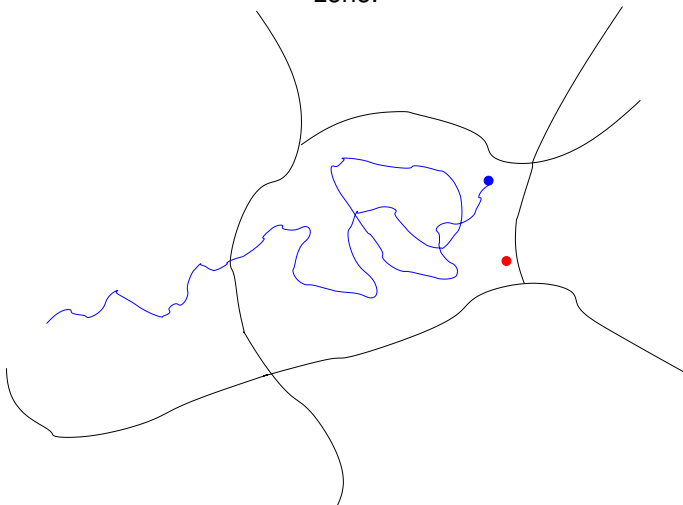
## L'algorithme *Parallel replica*

Etape de déphasage: Générer des conditions initiales dans cette zone.



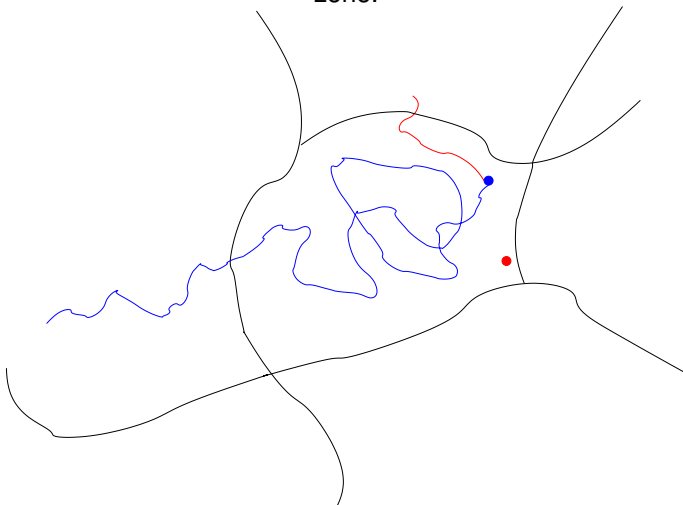
## L'algorithme *Parallel replica*

Etape de déphasage: Générer des conditions initiales dans cette zone.



## L'algorithme *Parallel replica*

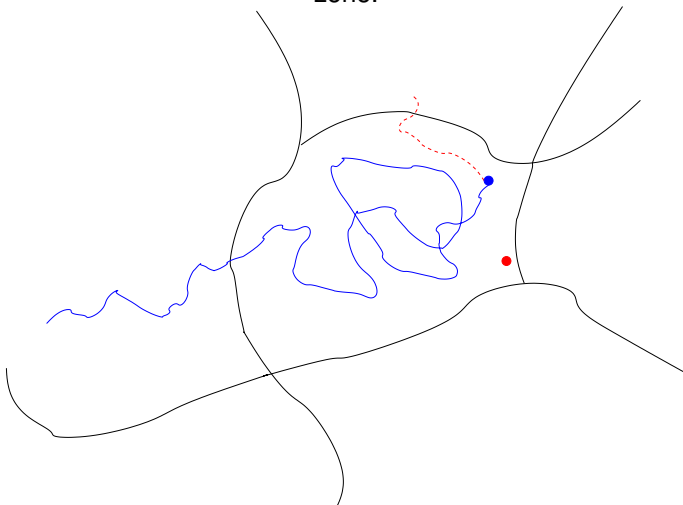
Etape de déphasage: Générer des conditions initiales dans cette zone.





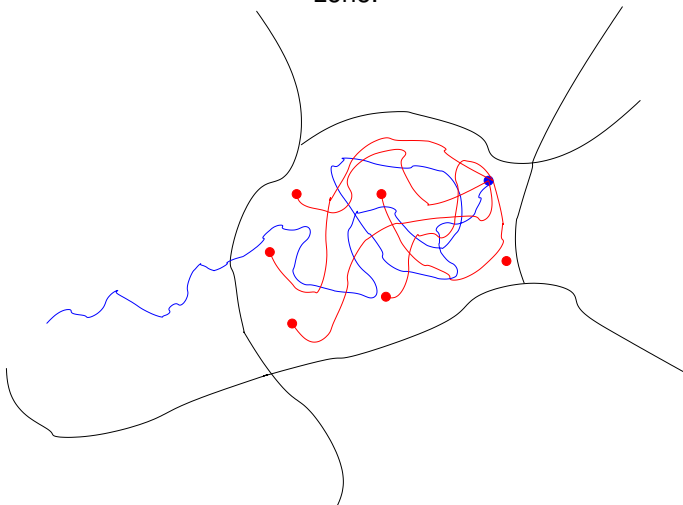
## L'algorithme *Parallel replica*

Etape de déphasage: Générer des conditions initiales dans cette zone.



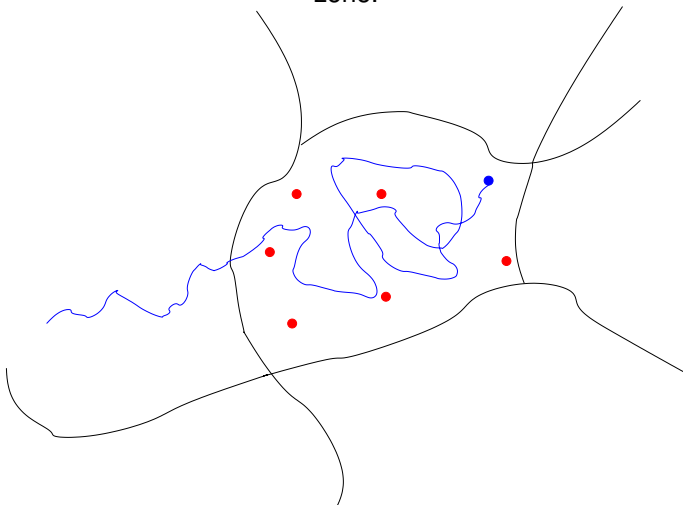
## L'algorithme *Parallel replica*

Etape de déphasage: Générer des conditions initiales dans cette zone.



## L'algorithme *Parallel replica*

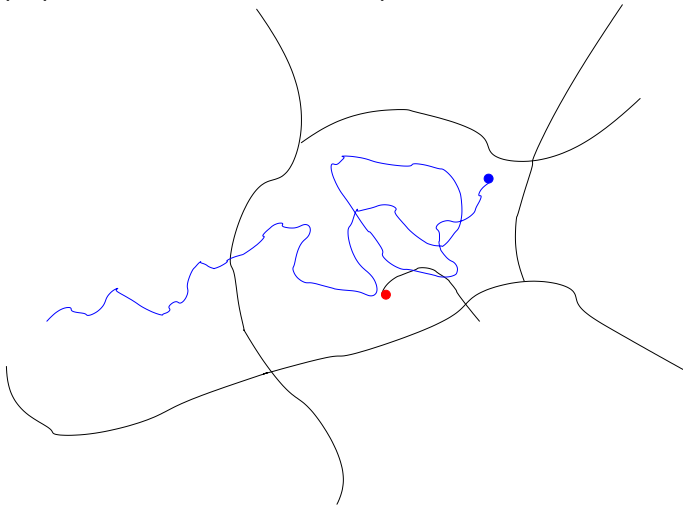
Etape de déphasage: Générer des conditions initiales dans cette zone.





## L'algorithme *Parallel replica*

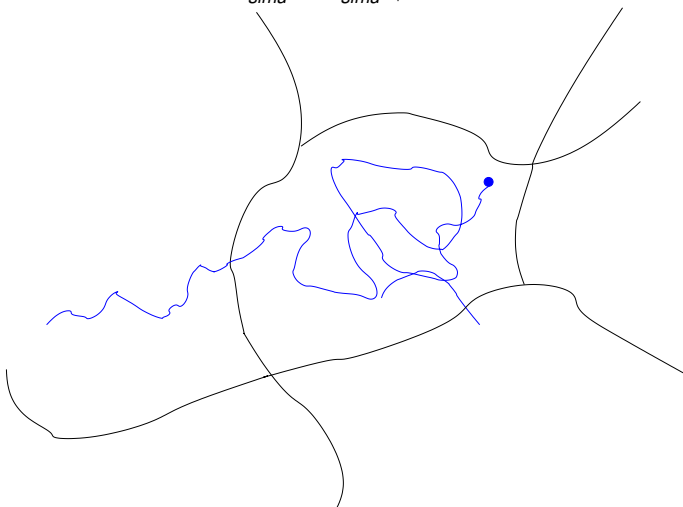
Etape parallèle: ... et on détecte le premier évènement de sortie.



## L'algorithme *Parallel replica*

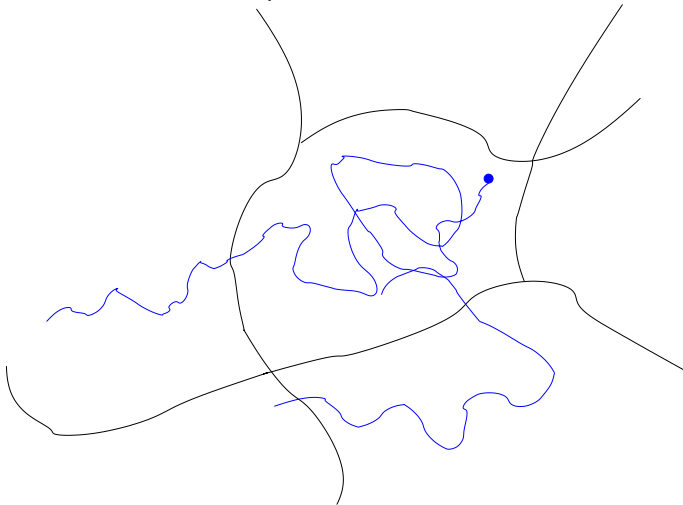
Etape parallèle: Le temps de simulation est mis à jour:

$$T_{simu} = T_{simu} + NT.$$



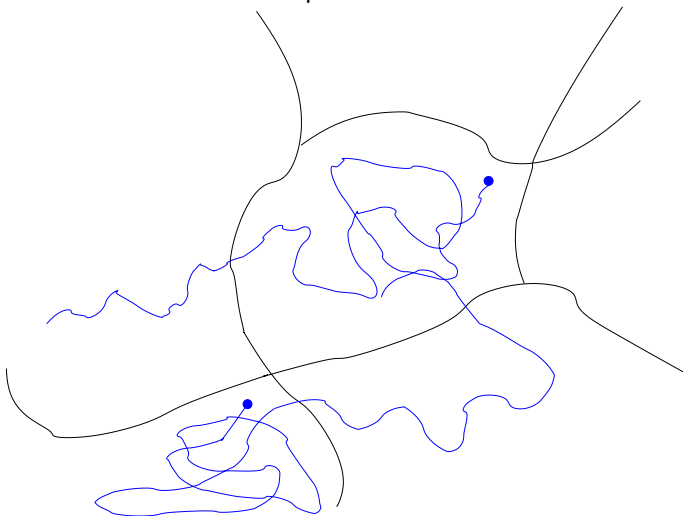
## L'algorithme *Parallel replica*

Une nouvelle étape de décorrélation démarre...



# L'algorithme *Parallel replica*

Nouvelle étape de décorrélation





## L'algorithme *Parallel replica*

Les trois étapes de *ParRep*:

- **Etape de décorrelation**: Est-ce que le marcheur de référence est resté piégé dans un état métastable ?
- **Etape de déphasage**: Préparer sur chaque noeud une condition initiale dans l'état métastable.
- **Etape parallèle**: Détection du premier évènement de sortie.

—→ Une simulation

# Les fondements mathématiques de l'algorithme

## *Parallel replica*

Nous avons étudié cet algorithme et analysé l'erreur introduite.

Deux clés:

- Une fois l'équilibre local atteint, le temps de sortie et le point de sortie sont des variables aléatoires **indépendantes**.
- Une fois l'équilibre local atteint, le temps de sortie est **exponentiellement distribué**.

L'essentiel de l'analyse d'erreur consiste donc à étudier en combien de temps on atteint cet équilibre local (comportement en temps long de processus stochastiques

absorbés et des équations aux dérivées partielles associées.)

## Et ensuite ?

- **Modélisation**: Comment découper l'espace en états métastables ?
- **Algorithme**: Comment détecter que l'équilibre local a été atteint ?
- **Théorie**: En partant de l'état d'équilibre local, on peut chercher à analyser l'évènement de sortie d'un état métastable dans la limite d'une petite température (analyse semi-classique)  $\longrightarrow$  justification de la théorie de l'état de transition.

## Conclusion

La simulation à l'échelle moléculaire soulève de nombreuses questions de modélisation et d'algorithmique où les mathématiques ont beaucoup à apporter.

Et je n'ai pas pu évoquer:

- Les liens avec les méthodes de Monte Carlo en statistique
- Le calcul de structure électronique pour paramétrer le champ de force
- Le rôle croissant des techniques de *machine learning*: réduction de dimension, calcul de champ de force, AlphaFold, modèles génératifs
- ...

Une des richesses des mathématiques appliquées:  
l'interdisciplinarité ! A l'interface avec d'autres sciences (biologie, chimie, mécanique, ...) et à l'interface entre diverses branches des mathématiques (analyse, équations aux dérivées partielles, probabilités, ...).