mésocentre de calcul de franche-comté

UFC
UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ

Simulations numériques à l'échelle atomique. Vectorisation des médicaments et ciblage cellulaire.

Justyna Barucha - Institut UTINAM UMR CNRS 6213

Eric Duverger - Institut FEMTO UMR CNRS 6174

Guillaume Herlem - Institut FEMTO UMR CNRS 6174

Adil Khalfa - CRM2 UMR UHP CNRS 7036

Sebastian Kraszewski - Institut FEMTO UMR CNRS 6174

Guillaume Paris - LCPR Alain Chambaudet UMR CEA E4

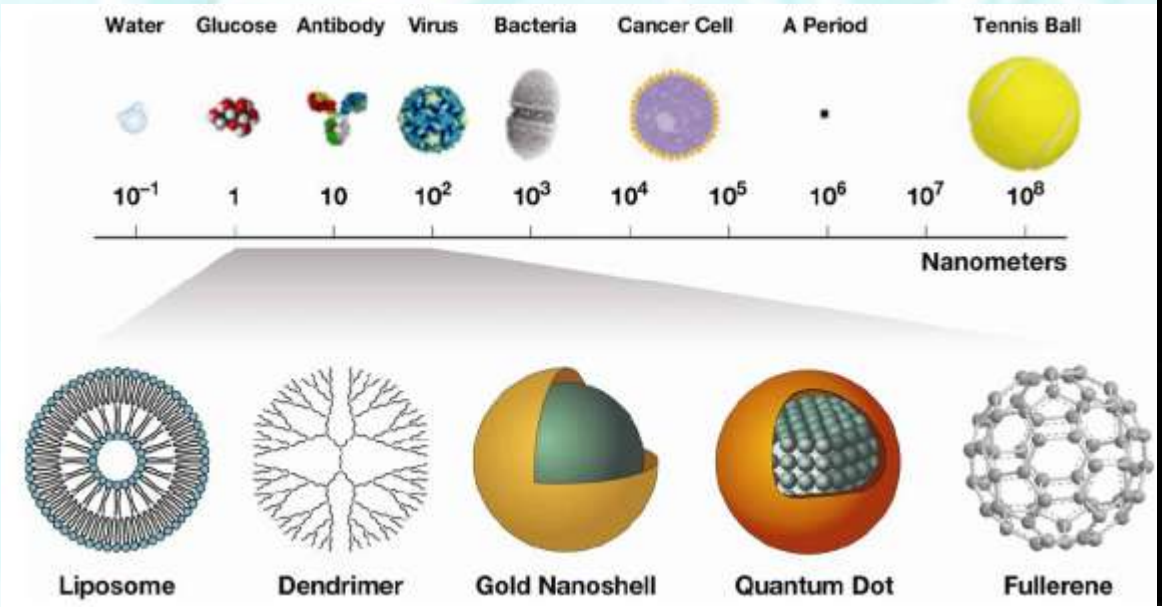
Fabien Picaud - Institut UTINAM UMR CNRS 6213

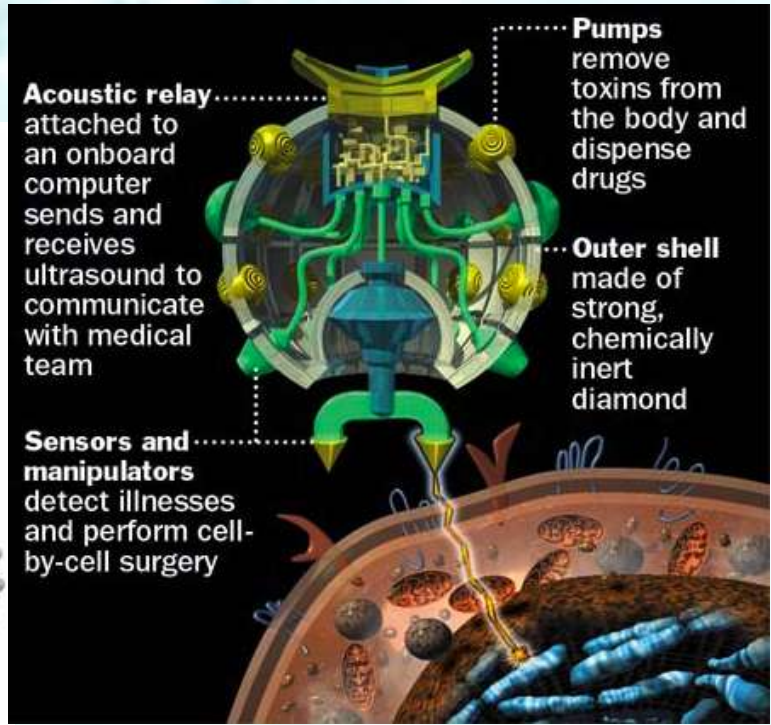
Christophe Ramseyer - Institut UTINAM UMR CNRS 6213

14/02/2011

Nanomédecine, les tendances actuelles

- La nanomédecine utilise des **”nano-outils”** (des nanoparticules intelligentes) afin de fournir des **systèmes autonomes**.
- La nanomédecine est un traitement ou une réparation des tissus, des organes et des cellules AVEC **ciblage** individuel et spécifique.
- La nanomédecine combine généralement l'utilisation de biocapteurs moléculaires afin de fournir le **contrôle de rétroaction** sur le traitement ou la réparation.





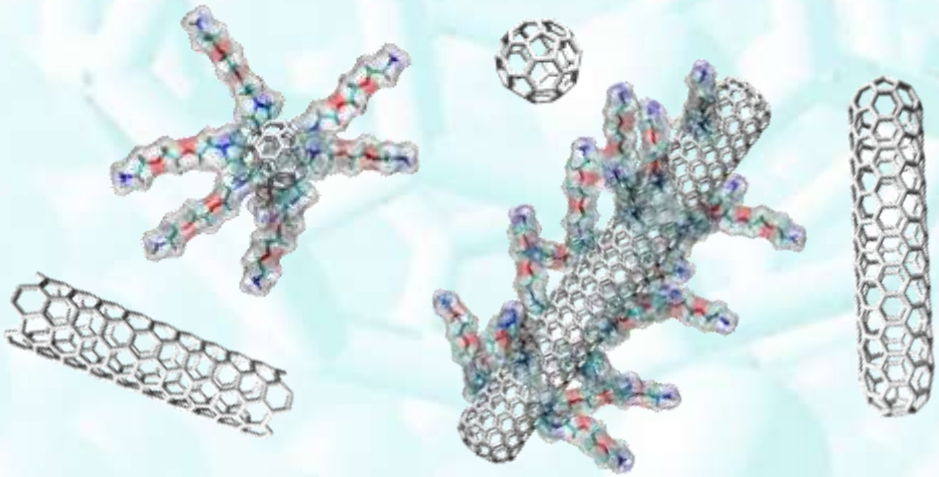
Objectif du groupe

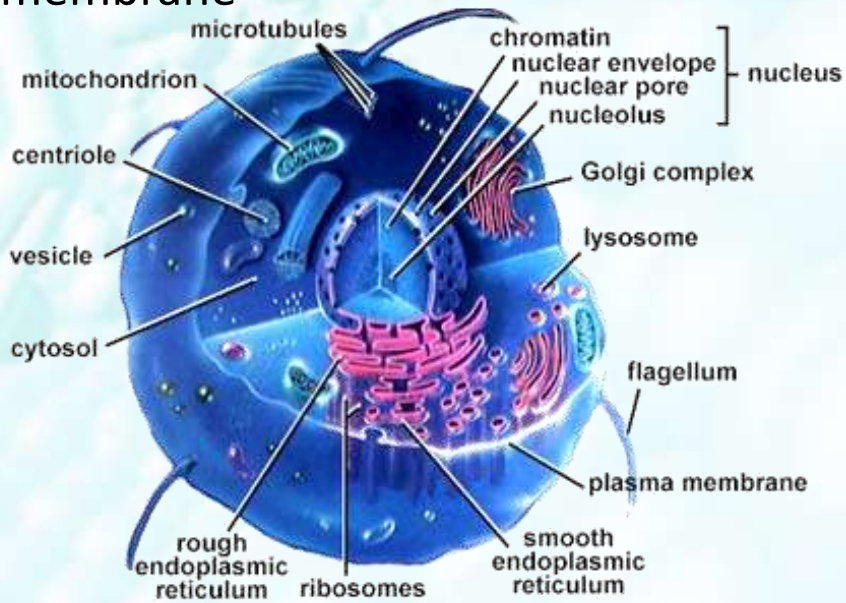


Développement théorique des nanovecteurs carbonés pour des nouvelles thérapies anticancéreuses avec moins d'effets secondaires.

Ciblage sélectif au niveau des organes et des cellules grâce aux groupements fonctionnels ou transporteurs dédiés.

Etude théorique de toxicité vis-à-vis de la membrane cellulaire et de ses composants





Thématiques spécifiques du groupe

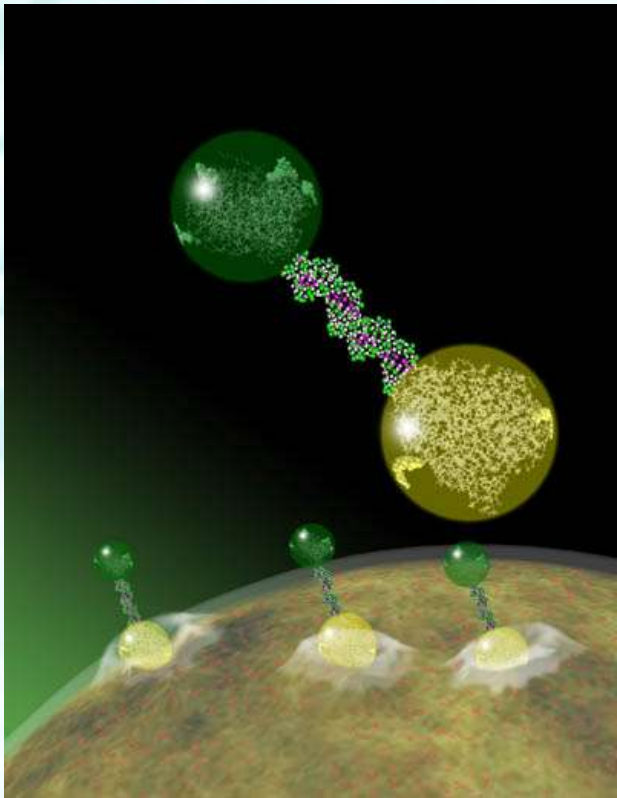
Aspects chimiques du développement des nano-vecteurs :
Eric Duverger et Guillaume Herlem,

Ciblage cellulaire et cérébral :
Adil Khalfa, Sebastian Kraszewski et Guillaume Paris ,

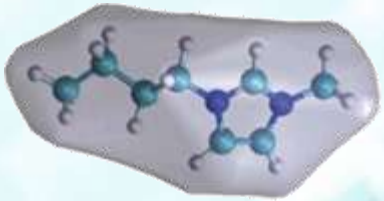
Nanotransport et filtration :
Fabien Picaud et Christophe Ramseyer,

Imagerie cellulaire par fluorescence :
Justyna Barucha,





Logiciels utilisés



MOPAC – Logiciel de chimie quantique *semi empirique*,

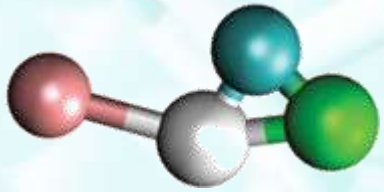
Gaussian09 – Logiciel de chimie quantique *ab initio*,

VASP – Logiciel de chimie quantique *ab initio* (notamment DFT),



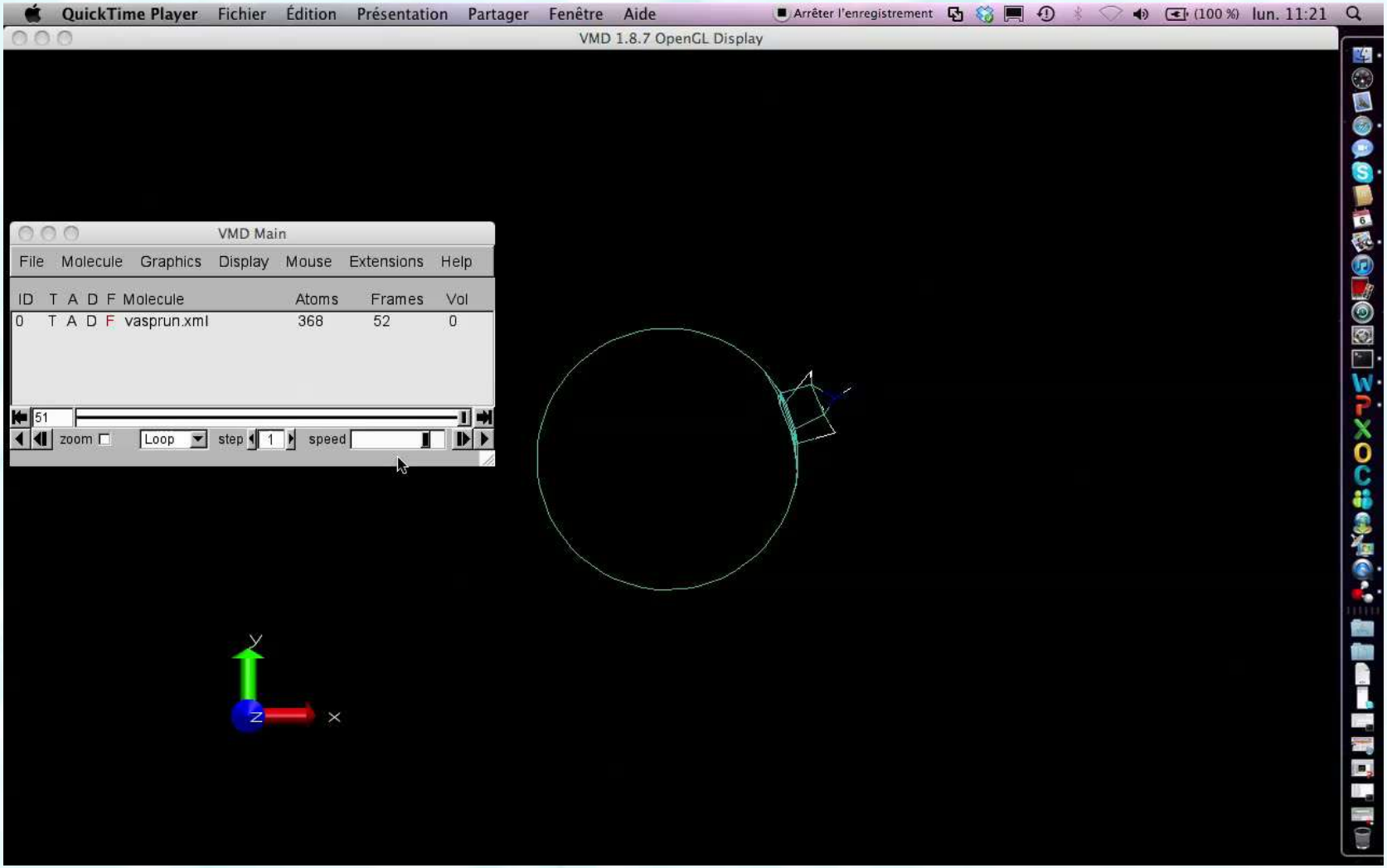
NAMD – Logiciel de dynamique moléculaire conçu pour la simulation haute performance (HPC) de grands systèmes biomoléculaires,

NAMD_CG – NAMD avec l'extension pour le calcul de dynamique moléculaire en gros grains (CG),



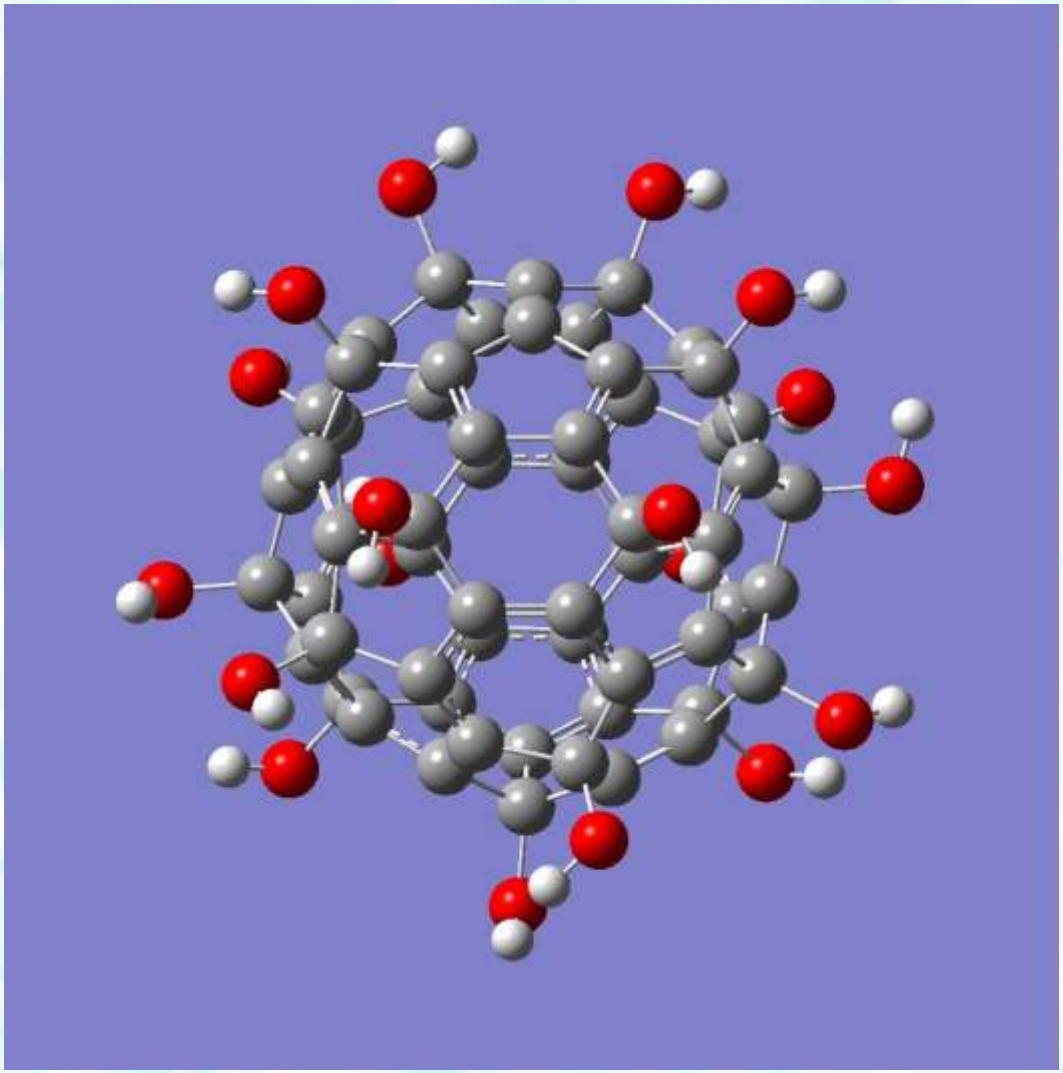
AutoDock 4 – Logiciel d'amarrage moléculaire (docking) de ligands de faible poids moléculaire à des récepteurs protéiques,

Calculs quantiques avec VASP



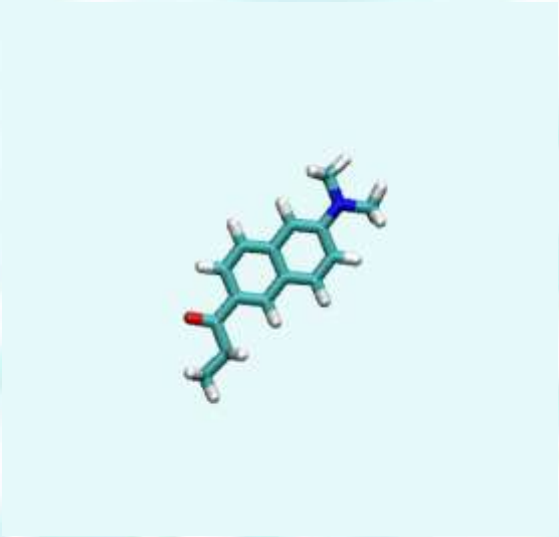
Nanotube de carbone avec cycloaddition d'un groupement pyrrolydine, groupement de base pour le greffage des fonctionnelles.

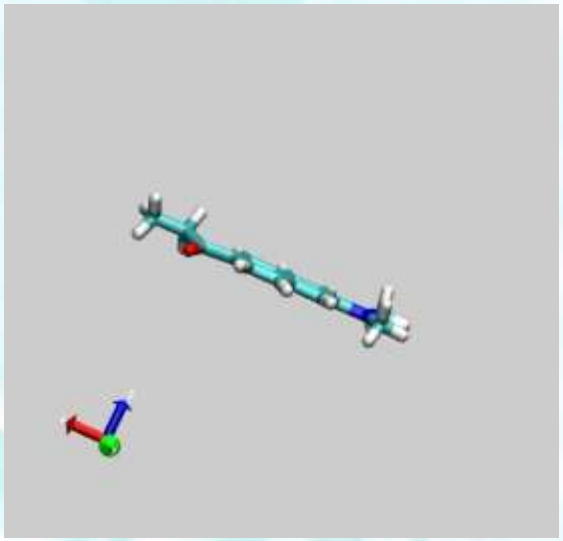
Calculs quantiques avec Gaussian09



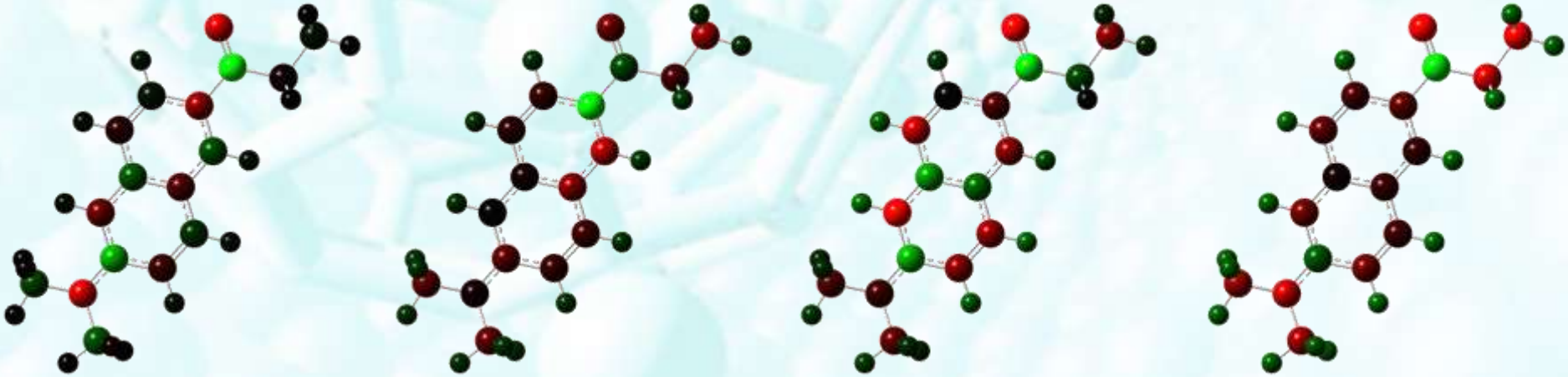
Exemple de nano-transporteur biocompatible : Fullerènol (fullerène soluble)

Calculs quantiques avec MOPAC



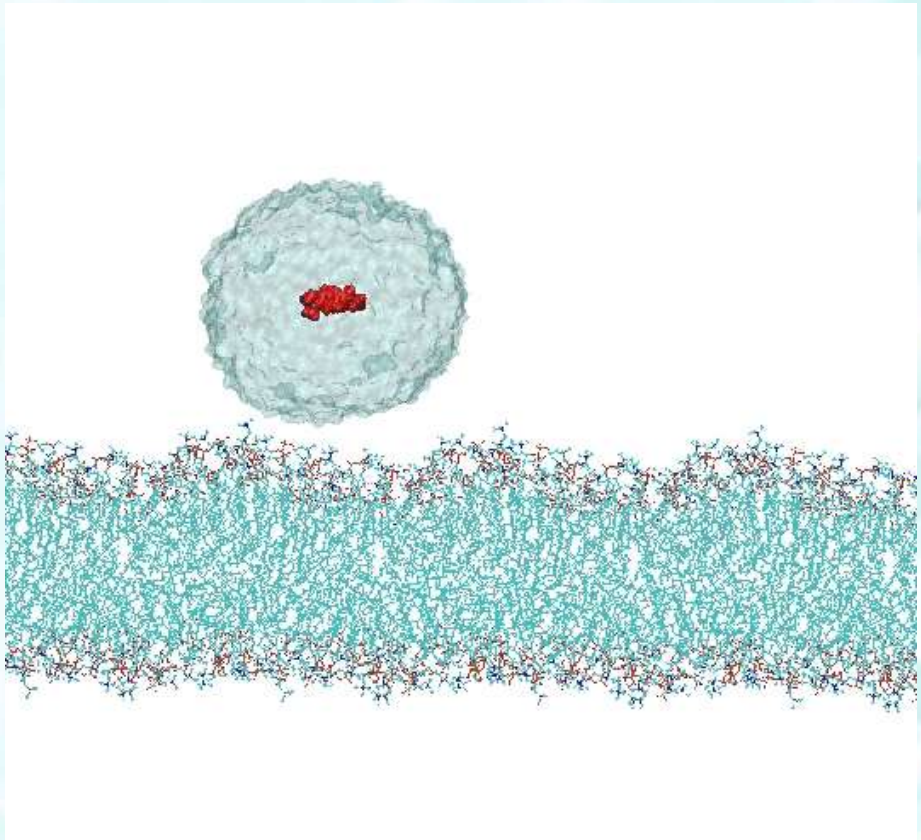


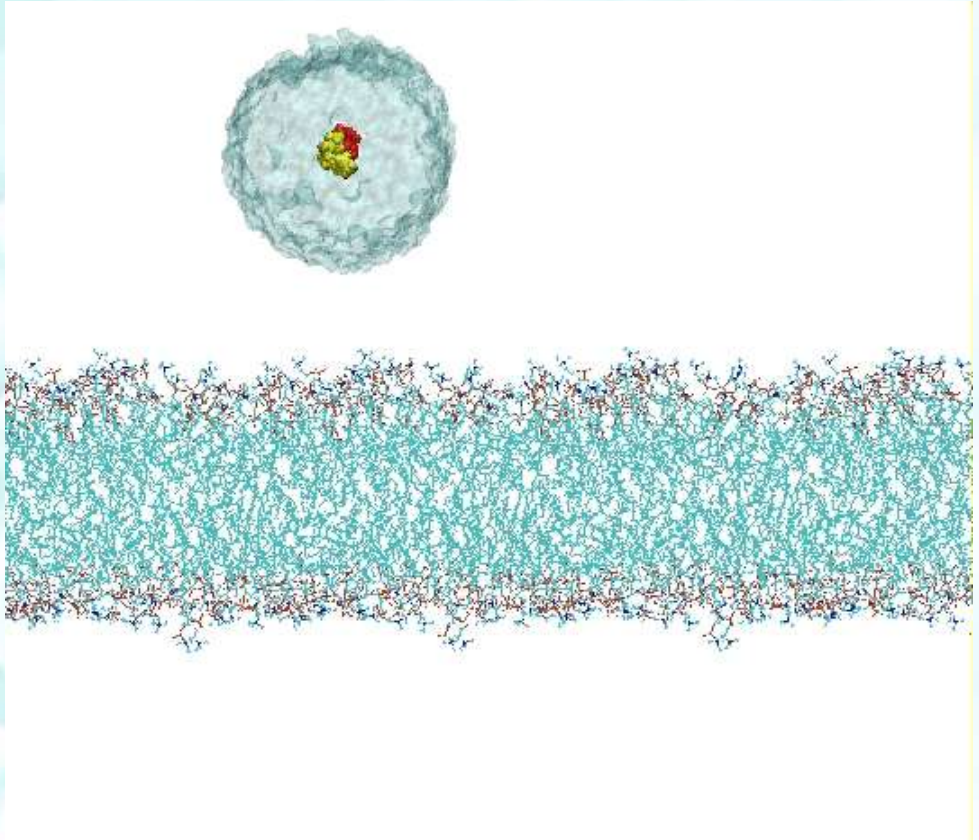
Changement de distribution des charges induit dans la molécule de **prodane (marqueur fluorescent)** pendant son passage à l'état excité.



95*j* ***16***
70*j* ***16***

Calculs de la DM avec NAMD2.7b2





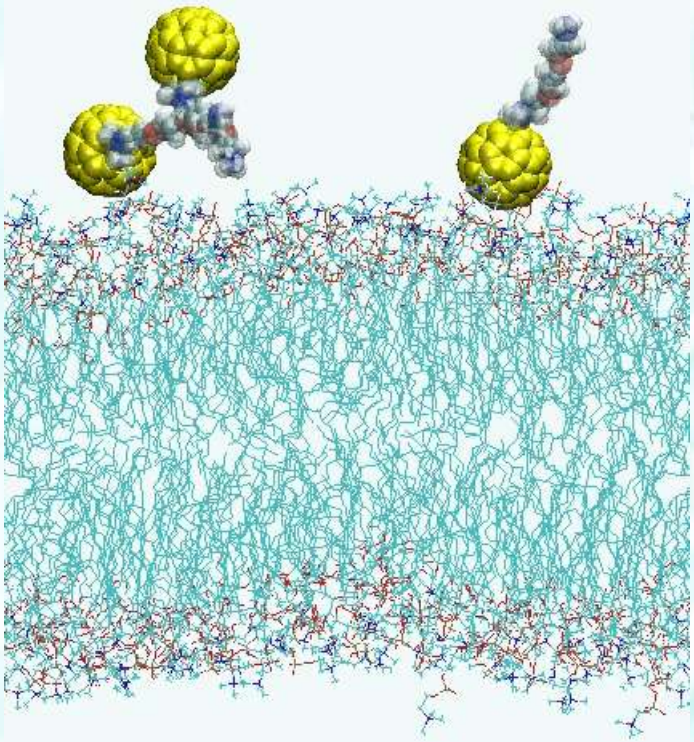
Intégration spontanée et déshydratation de Prodan et de Laurdan (marqueurs fluorescents) dans la membrane cellulaire modèle.

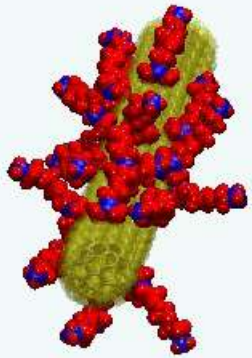
Barucha, J.; Kraszewski, S.; Jurkiewicz, P.; Ramseyer, C.; Hof, M. *BBA-Biomembranes* ***2010, 1798, (9), 1724-1734.***

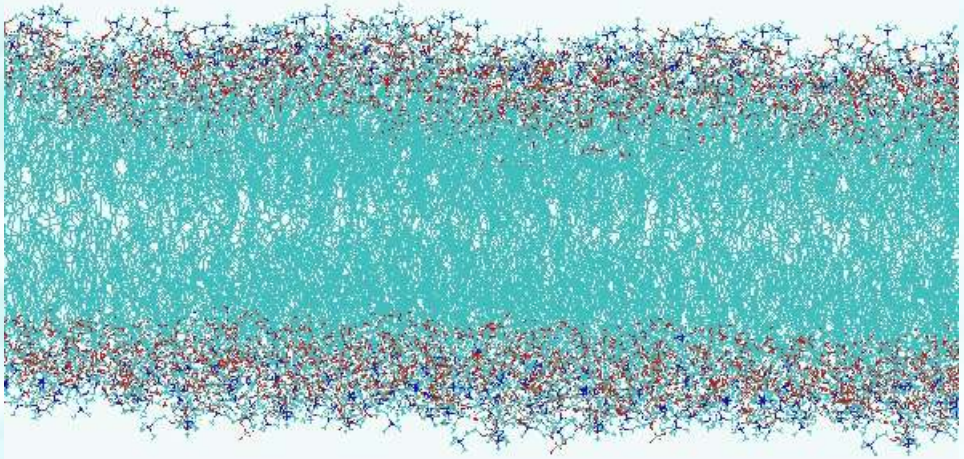
Calculs de la DM avec NAMD2.7b2

190 h/ns/cpu ←

15*j* ***120***
32*j* ***196***







Mécanisme moléculaire de passage à travers la membrane cellulaire
des fullerènes fonctionnalisés et des nanotubes de carbone fonctionnalisés,
et utilisés comme vecteurs de médicament anticancéreux.

↓

0,8 µs !

résultats avec les fullerènes soumis à *ACS Nano* ; résultats avec les nanotubes de carbone à soumettre à *Nano Lett.*

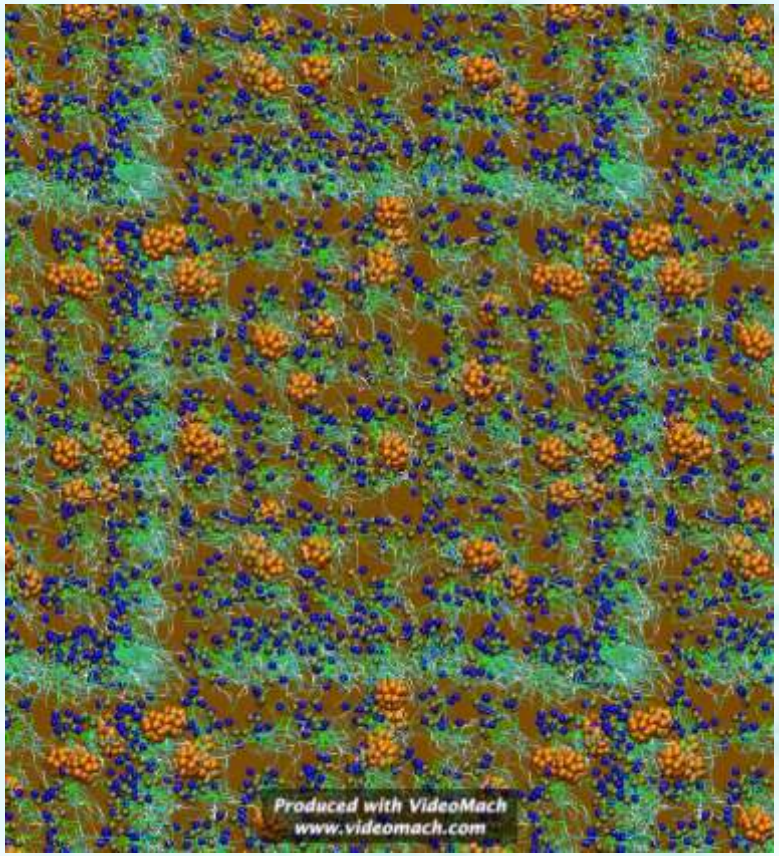
Calculs de la DM avec NAMD_CG

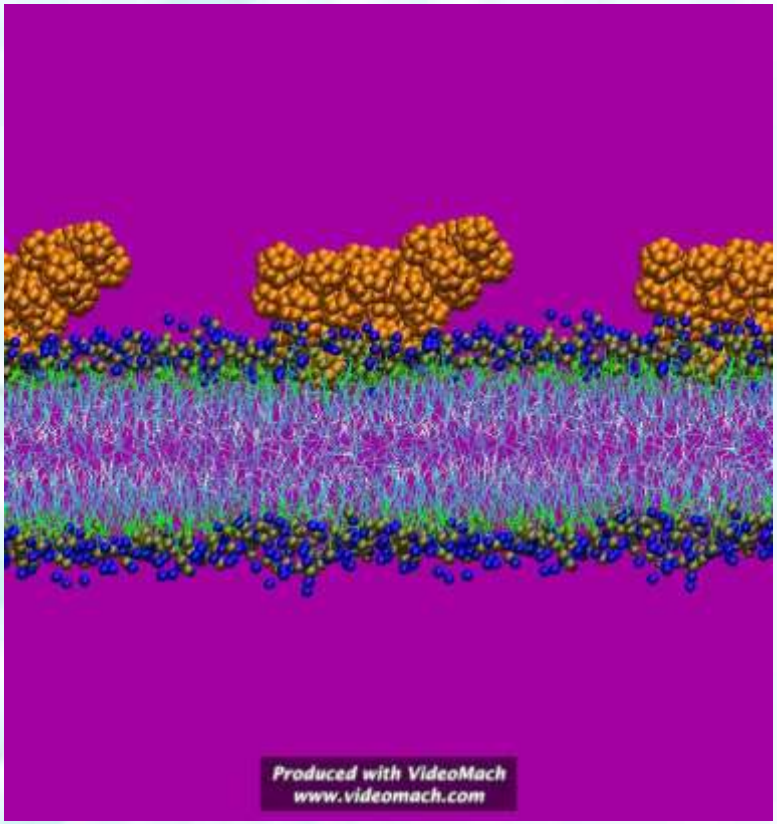
6*h* ***4***

10 h/ns/cpu ← 49*h* ***12***

55 ns

1. Validation du champ de forces pour la membrane cellulaire et les fullerènes





2. Analyse de diffusion des fullerènes à travers la membrane cellulaire.

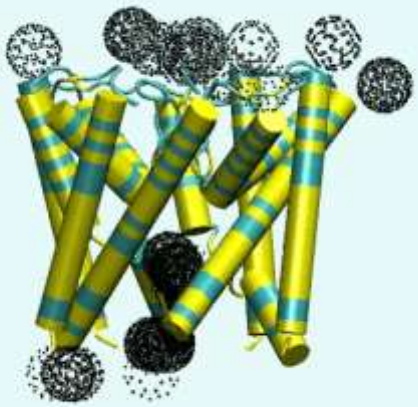
Simulation à l'échelle de la microseconde

Calculs de docking avec AutoDock 4





Toxicité des fullerènes et nanotubes de carbone vis-à-vis des protéines membranaires.

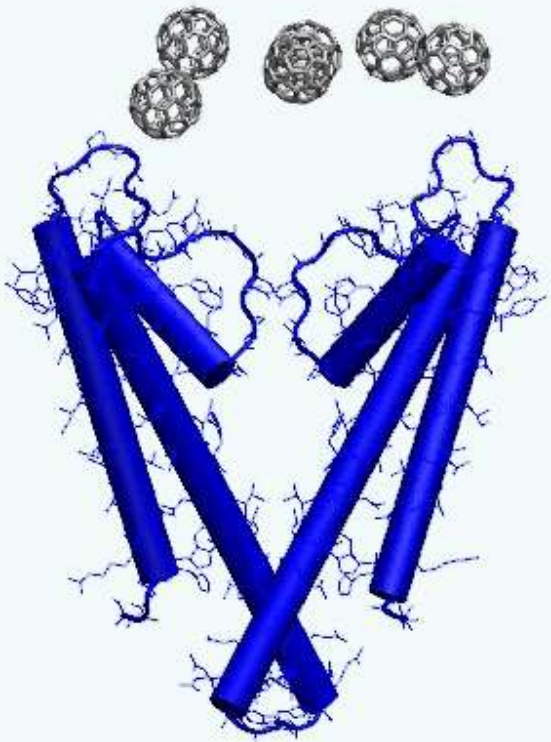


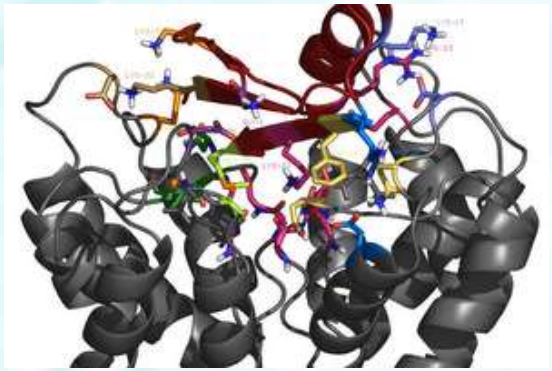


Kraszewski, S.; Tarek, M.; Treptow, W.; Ramseyer, C. *Acs Nano* ***2010, 4, (7), 4158-4164.***

Calculs de la DM avec NAMD2.7b2

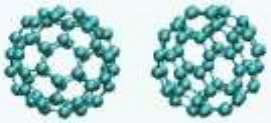
sites extracellulaires d'attaque



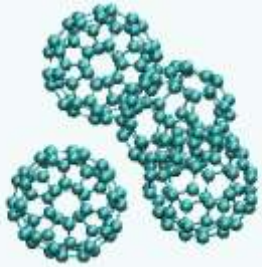


Les mêmes sites que pour les toxines de scorpion (Hanatoxin)

-3.6 ± 0.7 **ΔG [kcal.mol^{-1}]** -7.6 ± 1.0



cluster de deux fullerènes C60

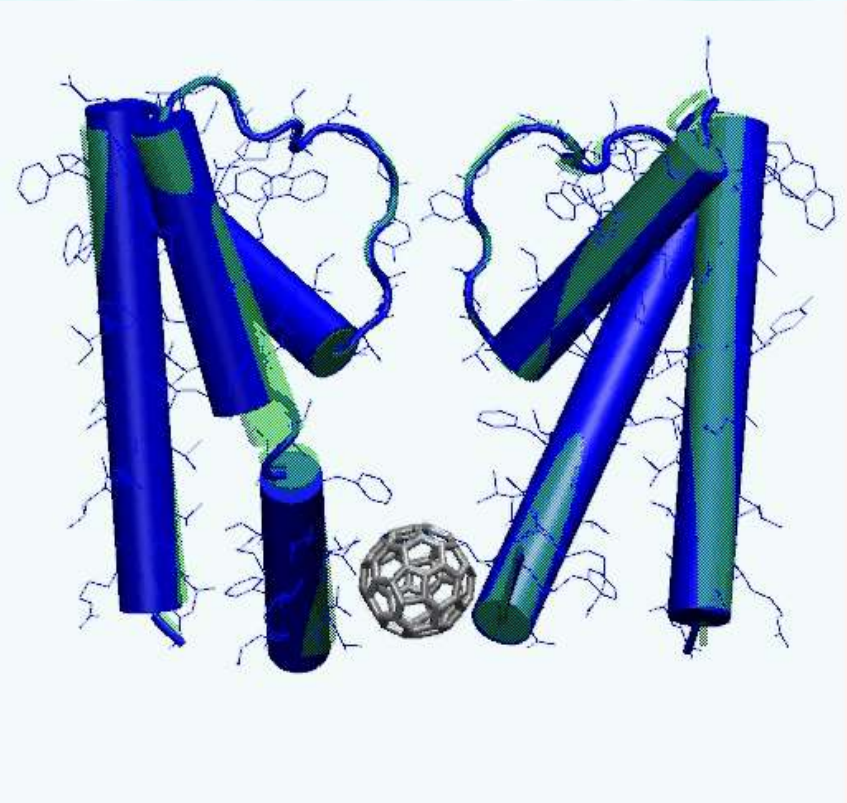


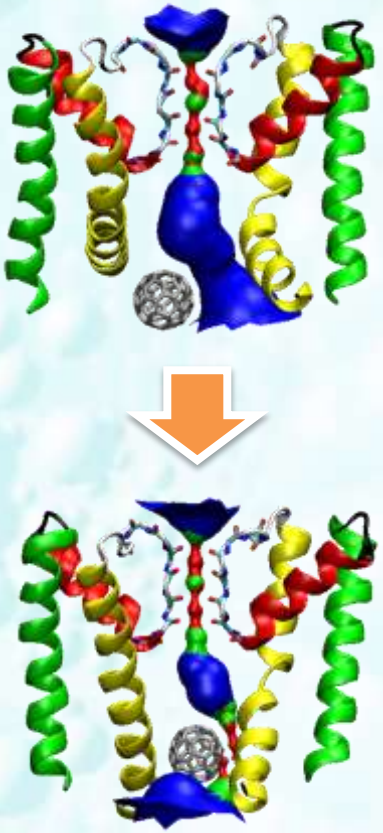
cluster de quatre fullerènes C60

Kraszewski, S.; Tarek, M.; Treptow, W.; Ramseyer, C. *Acs Nano* ***2010, 4, (7), 4158-4164.***

Calculs de la DM avec NAMD2.7b2

sites intracellulaires d'attaque





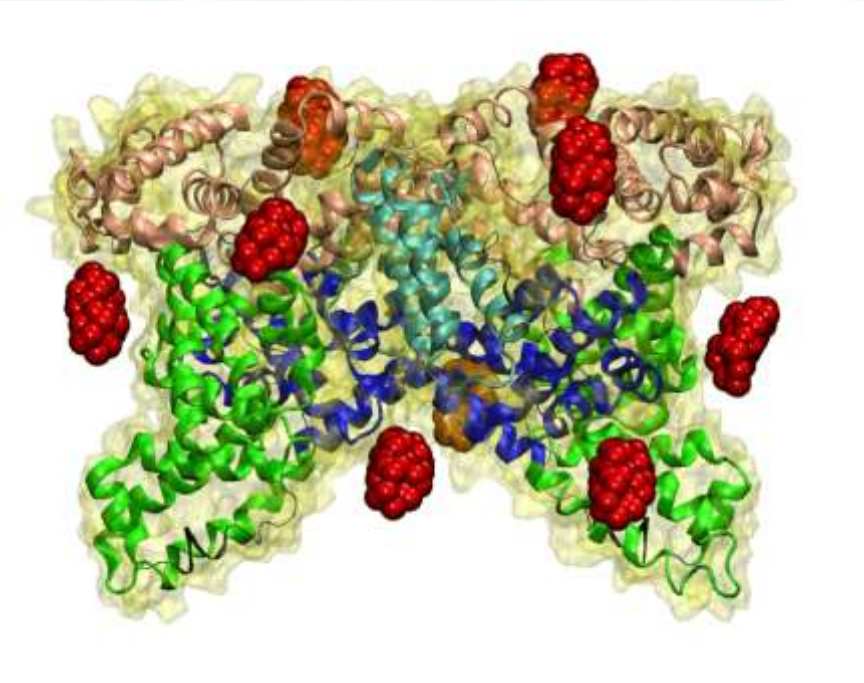
blocage complet du chemin ionique avec l'affinité de

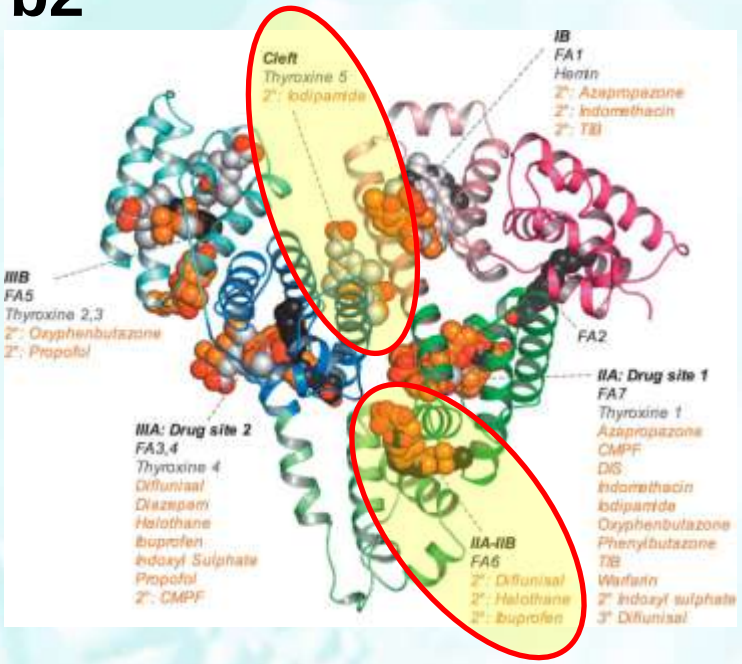
-3.2 ± 0.4 **[kcal.mol^{-1}]**

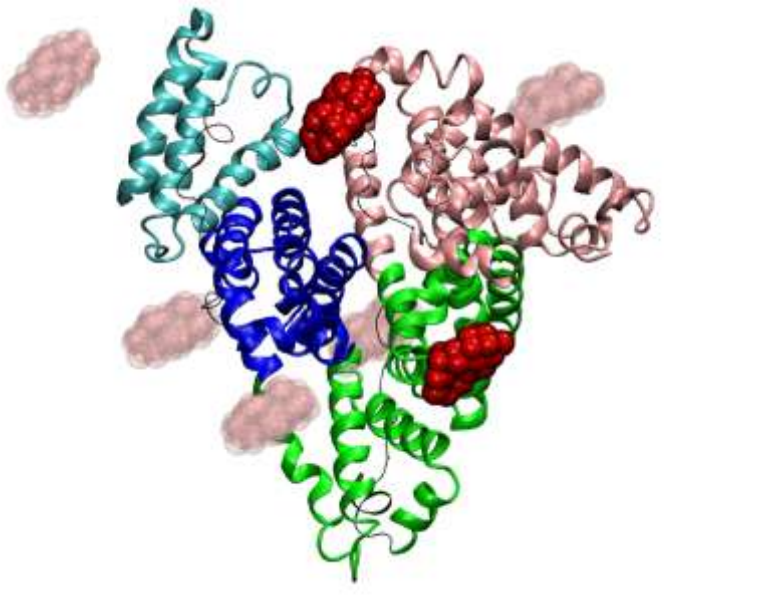
Kraszewski, S.; Tarek, M.; Treptow, W.; Ramseyer, C. *Acs Nano* ***2010, 4, (7), 4158-4164.***

15*j* ***120***

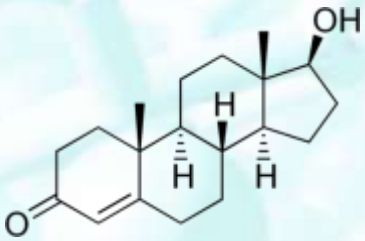
Calculs de la DM avec NAMD2.7b2







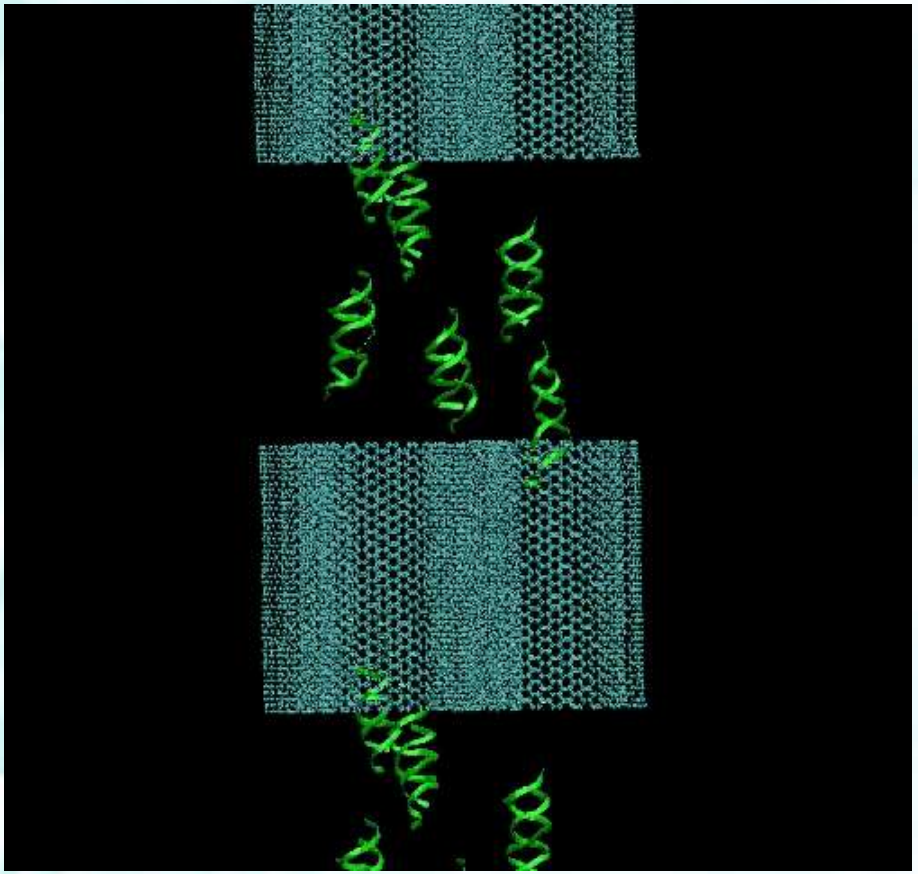
L'albumine sérique humaine (HSA) comme transporteur de molécules à travers la **membrane encéphalique** : exemple du transport de la **testostérone** (une hormone stéroïdienne) : étude des sites spécifiques pour l'accrochage.



3*j* ***80***
6*j* ***100***

Calculs de la DM avec NAMD2.7b2



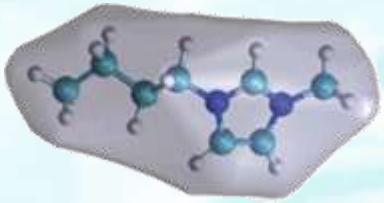


Nanofiltration à l'aide de membranes poreuses remplies avec de la **Gramicidine A** (protéine sélective, transporteur biologique des ions) : étude d'**auto-assemblage spontané**.

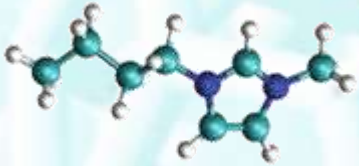
Balme, S.; Janot, J. M.; Berardo, L.; Henn, F.; Bonhenry, D.; Kraszewski, S.; Picaud, F.; Ramseyer, C. *Nano Lett.* ***2011, 11, (2), 712***

Applications

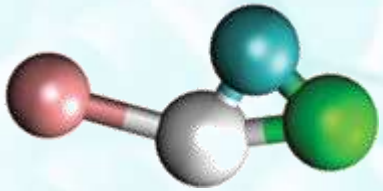
Calculs QM: optimalisation des géométries,
calculs des spectres, des charges, des énergies, …
quantifications des états excités,
dérivation du champ de forces pour les calculs de dynamique classique,



Calculs DM: interactions des molécules dans les milieux complexes,
calculs de grandeurs physiques comme les énergies, coefficients, …
quantification des phénomènes et mécanismes moléculaires
à l'échelle des nanosecondes,
prédiction à l'échelle macroscopique,



Calculs CG: interaction des molécules jusqu'à la milliseconde,
calculs des grandeurs physiques comme énergies, coefficients, …
prédiction directe à l'échelle macroscopique,



Remerciements

„The calculations were carried out largely with the supercomputer facility at the Mésocentre a regional computational center at the University of Franche-Comté.”

Les articles déjà publies grâce au Mesocentre de Franche-Comté :

1. *Barucha, J. et al.* **BBA-Biomembranes 2010**, 1798, (9), 1724,
2. *Kraszewski, S. et al.* **ACS Nano 2010**, 4, (7), 4158,
3. *El Garah, M. et al.* **ACS Nano 2010**, 5, (1), 424,
4. *Balme, S. et al.* **Nano Lett. 2011**, 11, (2), 712,
5. *Bharis, B. et al.* **Angew. Chem. Int. Ed. 2011**, ASAP
6. *Essolani, W. et al.* **Surf. Sci. 2011**, ASAP

Les articles à soumettre :

7. *Duverger, E. at al.* **Chem. Phys. Chem. 2011**,
8. *Kraszewski, S. et al.* **ACS Nano 2011**,
9. *Kraszewski, S. et al.* **Nano Lett. 2011**,
10. *Picaud, F. et al.* **Chem. Phys. Lett. 2011**,
11. *Picaud, F. et al.* **J. Chem. Phys. 2011**,
12. …