

## Journées Nationales des Mésocentres: Centre de Calculs de Besançon

*Fabien PICAUD\**

*S. Kraszewski, E. Duverger, C. Ramseyer, T. Gharbi*

### Toxicité des nanostructures carbonées et Vectorisation des médicaments

## *Les nanosciences au service de la médecine*

- 1) Les moyens de calculs à Besançon
- 2) La nanomédecine :
  - Fonctionnalisation
  - Vectorisation
  - Toxicité
  - Filtration
- 3) Bilan

# Les moyens de calculs et leur utilisation

## Architecture

- **712 cœurs**
- **Puissance crête théorique : 7 (CPU) + 4 (GPU) = 11 TFlops**
- **Réseau d'interconnexion hautes performances de type InfiniBand (20 Gb/s)**
- **Tailles de mémoire vive allant de 12 à 96 Go**
- Nœuds de Service : 1 nœud de connexion, 1 nœud de stockage et 1 nœud de supervision
- **Calculs en tâche de fond : 74 nœuds** de calcul à base de processeurs Intel Nehalem (4 ou 6 cœurs physiques)
- **Calculs interactifs : 1 machine dotée de 32 cœurs** et de 64 Go de mémoire vive (4 x 8 cœurs physiques)
- **Calculs sur unités GPU : 2 nœuds Tesla 1070** (puissance total de 4 TFlops)



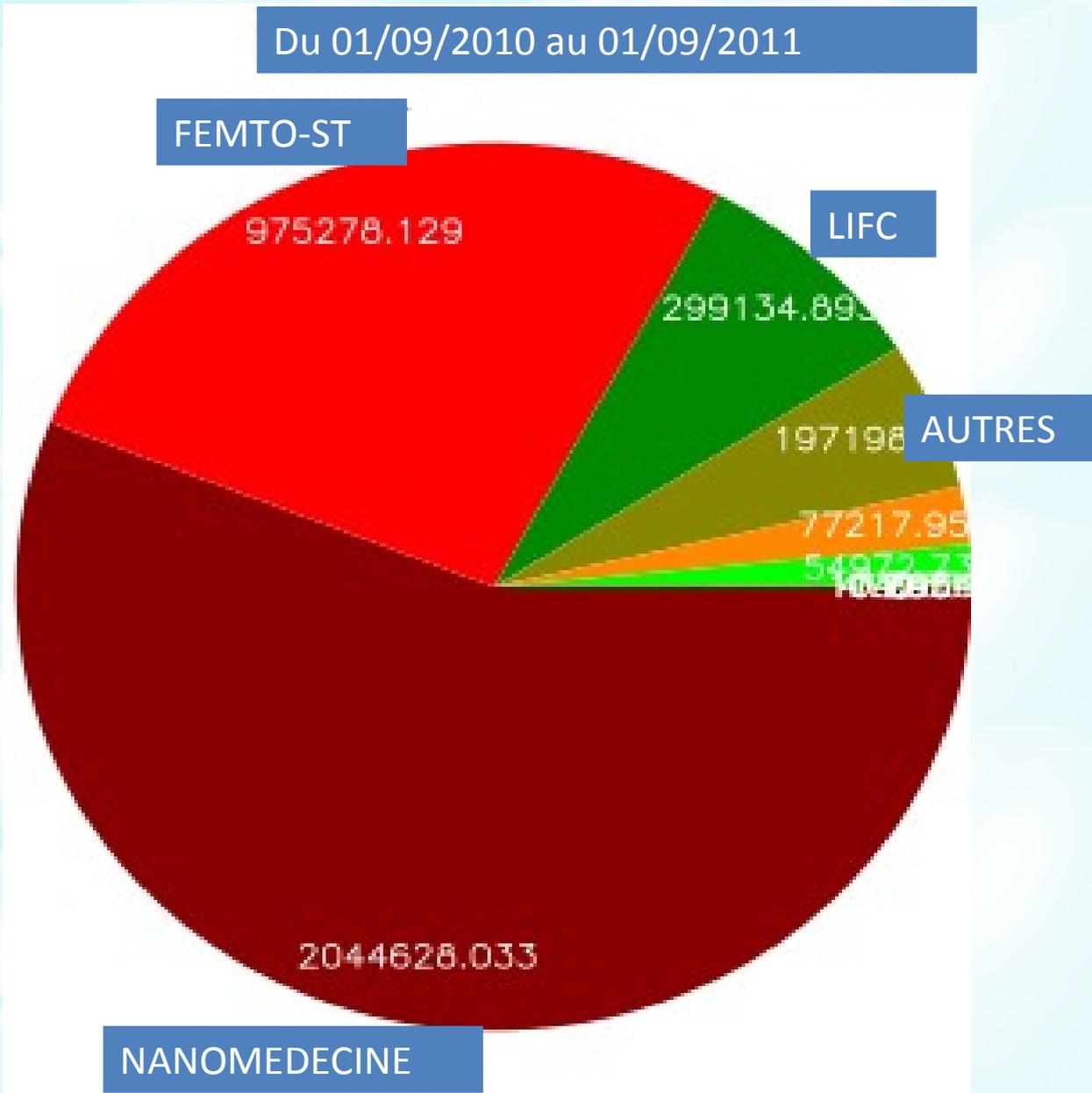
# Les moyens de calculs et leur utilisation

Du 01/09/2010 au 01/09/2011

TOTAL DES HCPU  
ANNEE 2010/2011

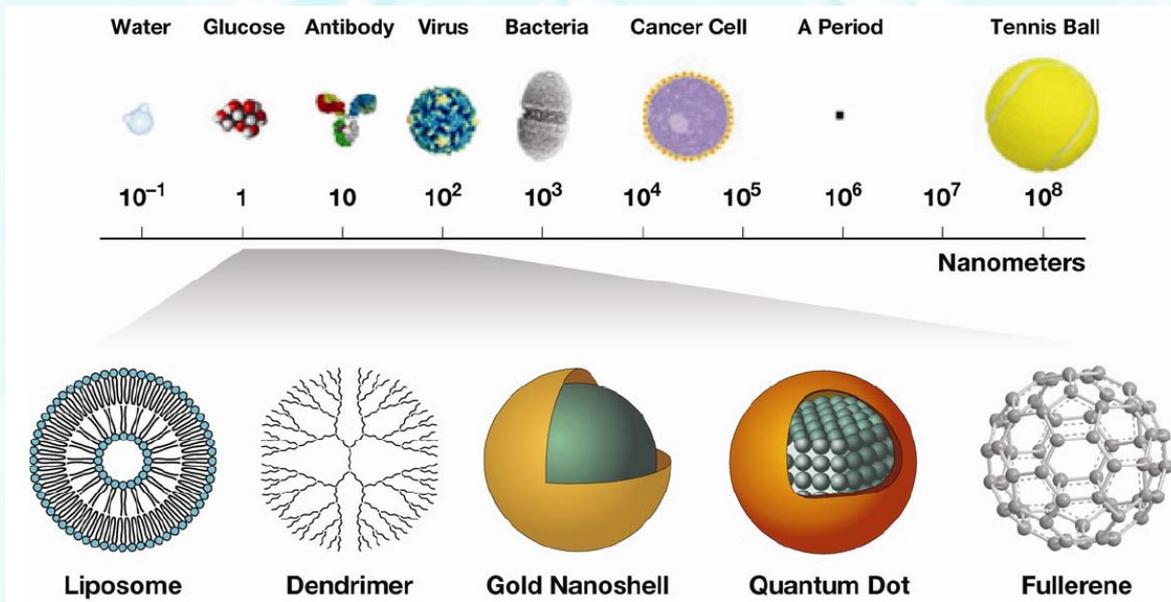
3 648 430 HCPU !!!!!!!

27/09/2011

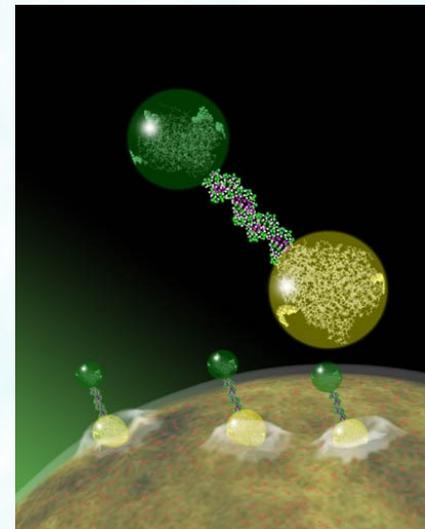


## 2) La Nanomédecine

- La nanomédecine utilise des **"nano-outils"** (des nanoparticules intelligentes) afin de fournir des **systèmes autonomes**.
- La nanomédecine traite ou répare des tissus, des organes et des cellules grâce au **ciblage** individuel et spécifique.



Délivrance ciblée de médicaments

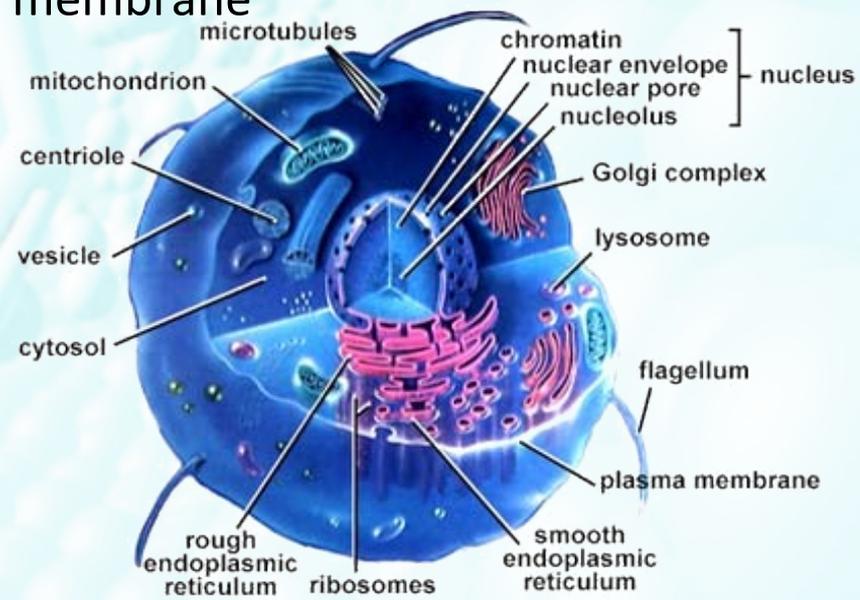
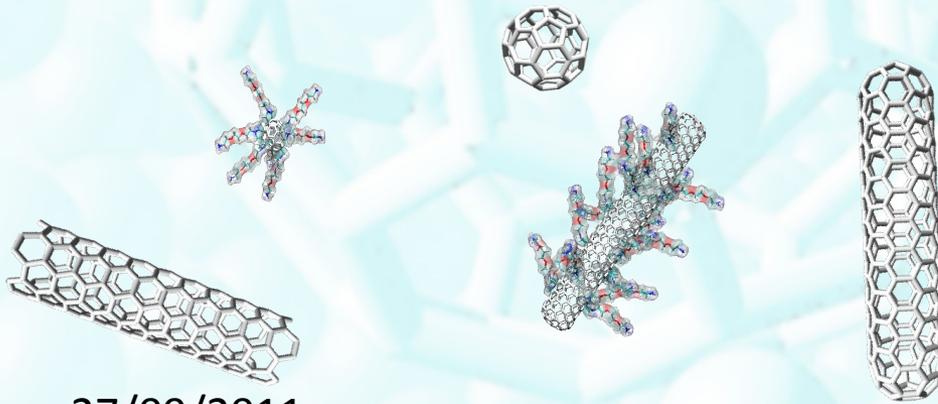


# Objectifs du groupe

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

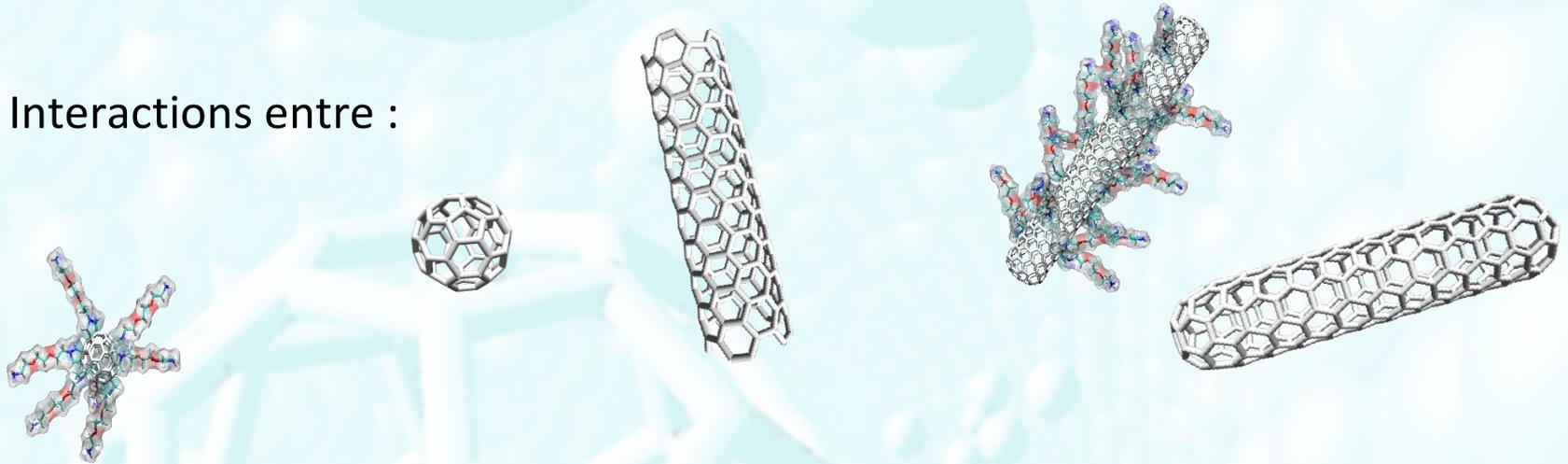
**Ciblage sélectif au niveau des organes et des cellules** grâce aux groupements fonctionnels ou transporteurs dédiés.

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

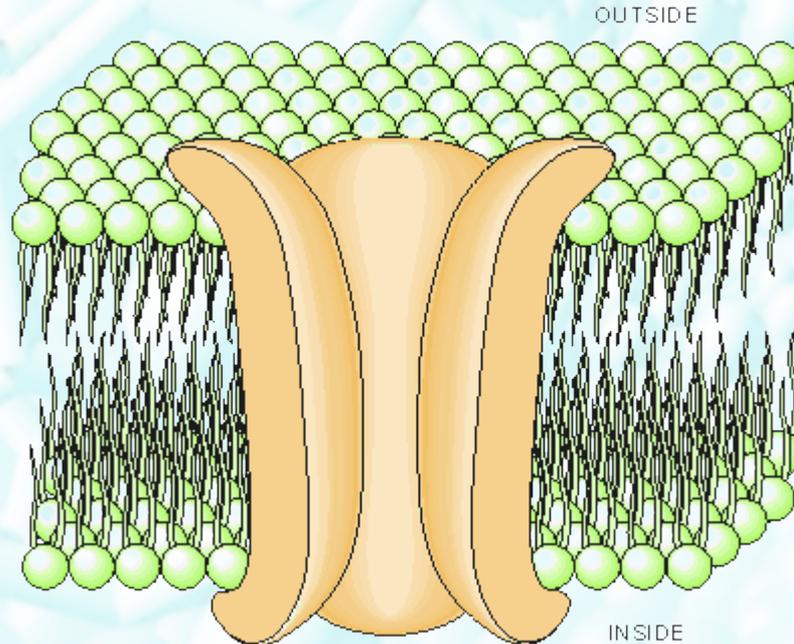


# Objectifs :

- Interactions entre :



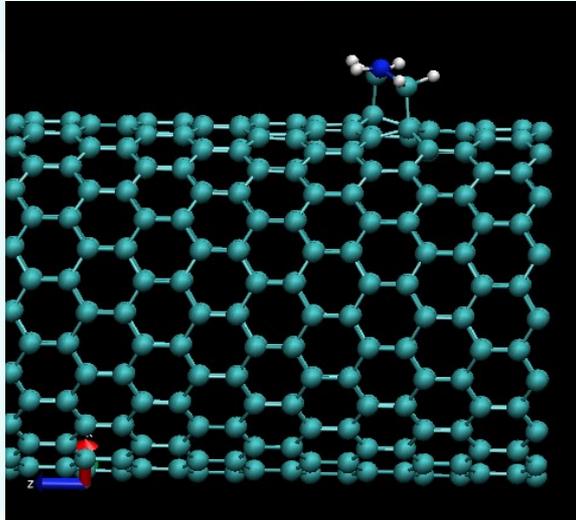
Et :



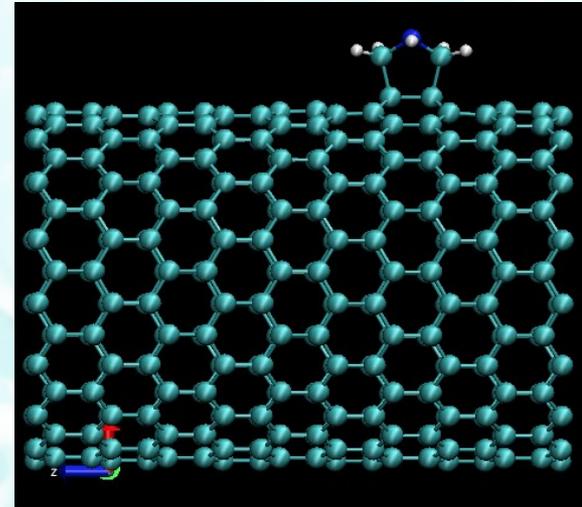
Quantum Mechanics (QM)  
Molecular Dynamics (MD)  
Coarse Grained MD (MD-CG)  
Monte Carlo (MC)  
Docking

# Fonctionnalisation : exemple des nanotubes

Utilisation des calculs quantiques (Résolution de l'équation de Schrödinger) :  
précision de la réaction mais calculs lourds



CNT semi-conducteur  
LIAISON C1 - C4  
 $E_{ads} = -3,21 \text{ eV}$

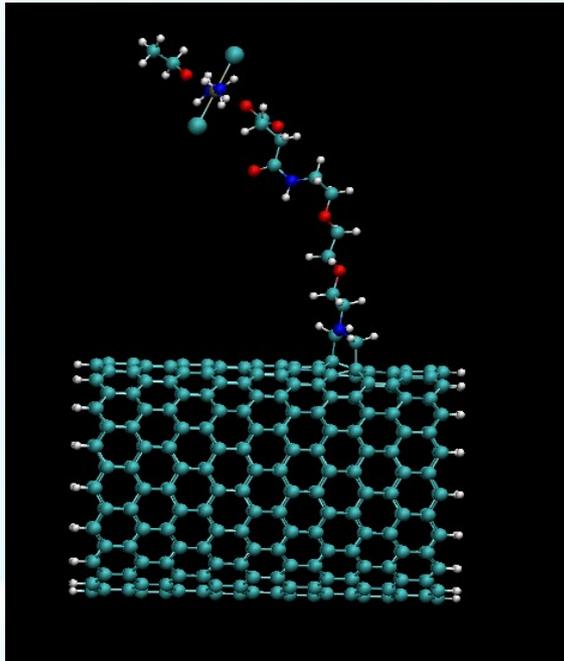


CNT semi-conducteur  
LIAISON C1 - C2  
 $E_{ads} = -4,97 \text{ eV}$

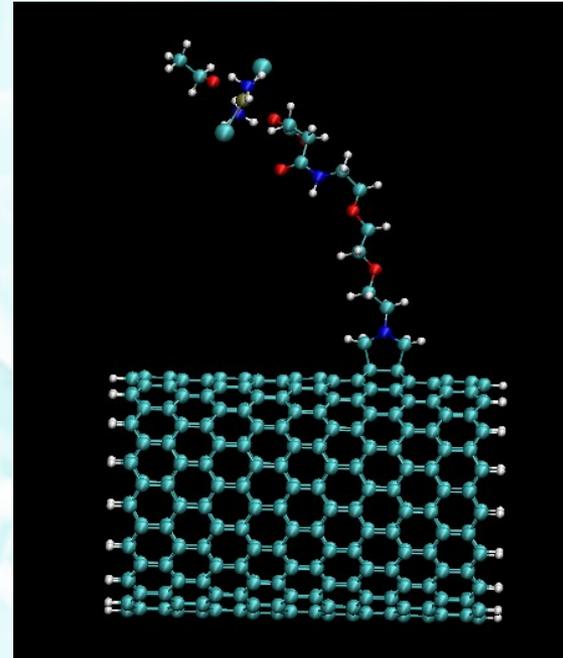
Nécessite 32 processeurs et 670 HCPU de calculs parallèle (pour seulement 105 atomes et une molécule incomplète !!!)

## Fonctionnalisation

Utilisation des calculs quantiques : système complet



CNT semi-conducteur  
LIAISON C1 - C4  
 $E_{ads} = -4.15 \text{ eV}$



CNT semi-conducteur  
LIAISON C1 - C2  
 $E_{ads} = -6.0153 \text{ eV}$

Site d'accrochage précis pour la fonctionnalisation

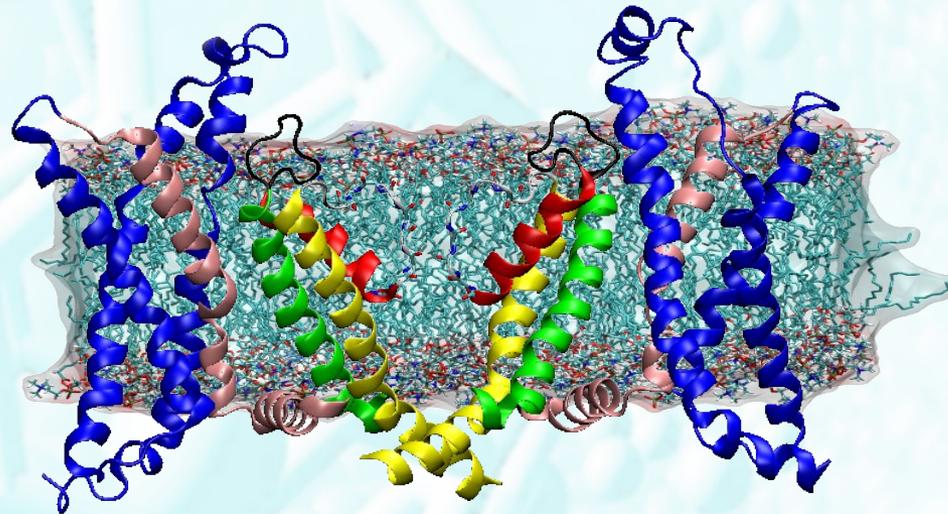
# Nanomédecine : problématique

Comprendre le comportement du vecteur à l'approche de la cellule

Transport cellulaire



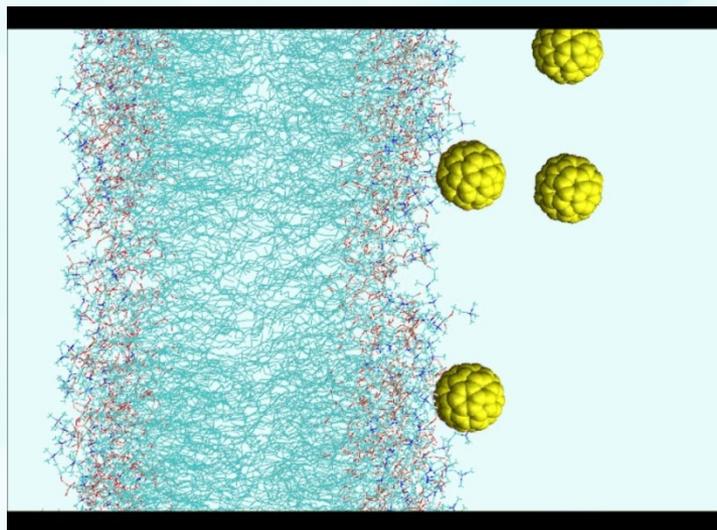
Vérifier la toxicité



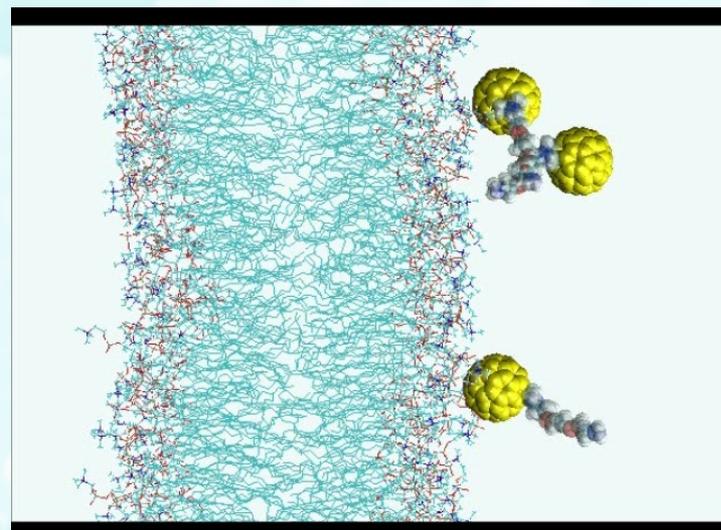
# Vectorisation : étude du ciblage par C60 et f-C60

50000 atomes; 120 proc., 15journs

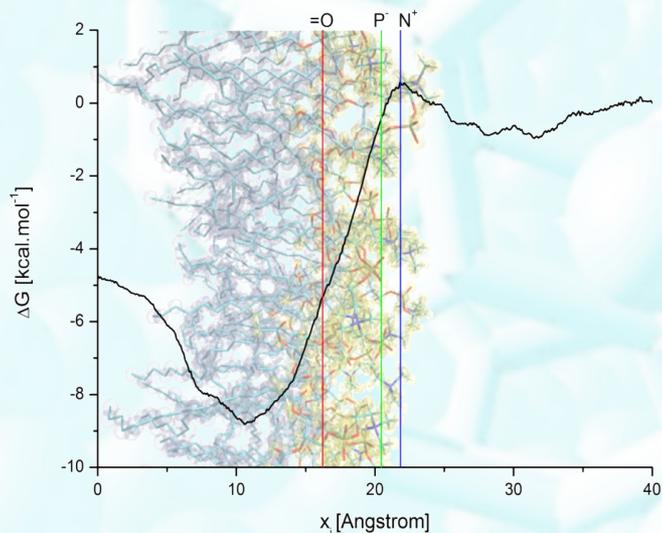
52000 atomes; 120 proc., 15 jours, 43200 HCPU



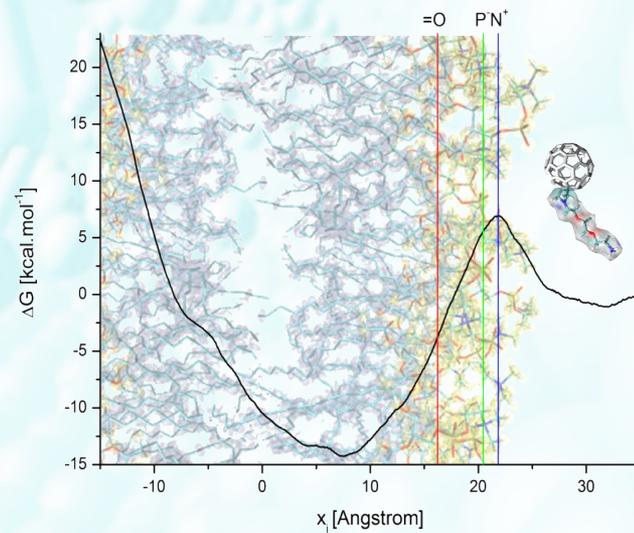
simulation correspondant à ~60ns



simulation correspondant à ~40ns



Profil d'énergie libre du C60

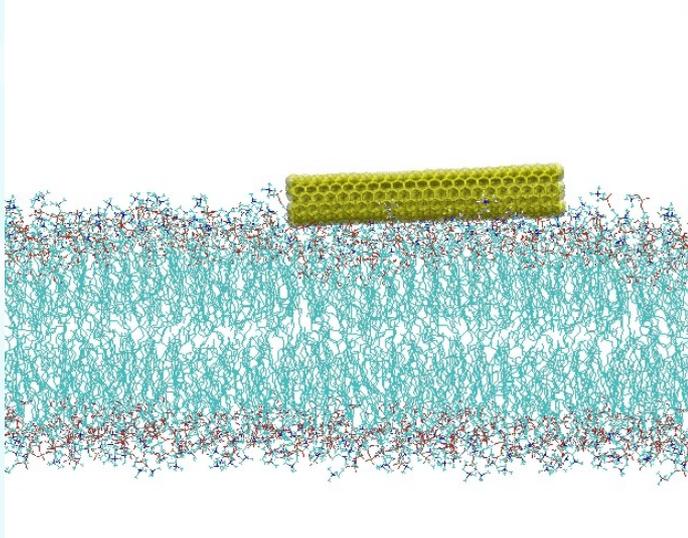


profil d'énergie libre du f-C60

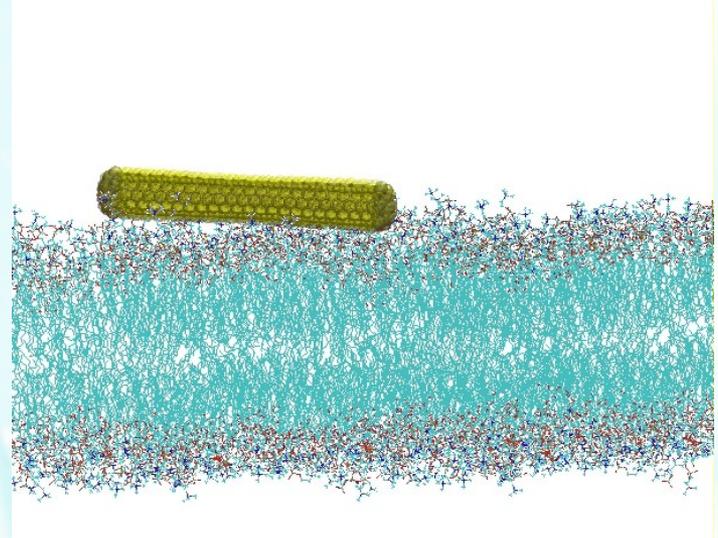
# Vectorisation avec des CNT « nus »

55000 atomes; 80 proc., 25j

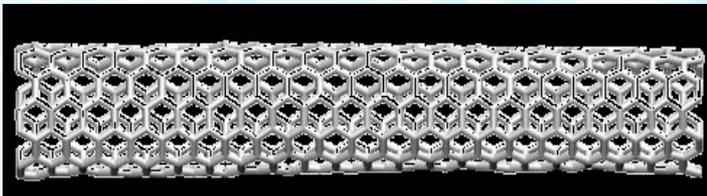
55000 atomes; 80 proc., 25j



simulation correspondant à ~100ns

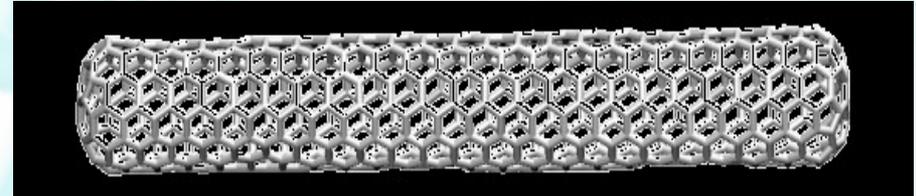


simulation correspondant à ~100ns



(6,6)CNT, longueur ~50Å

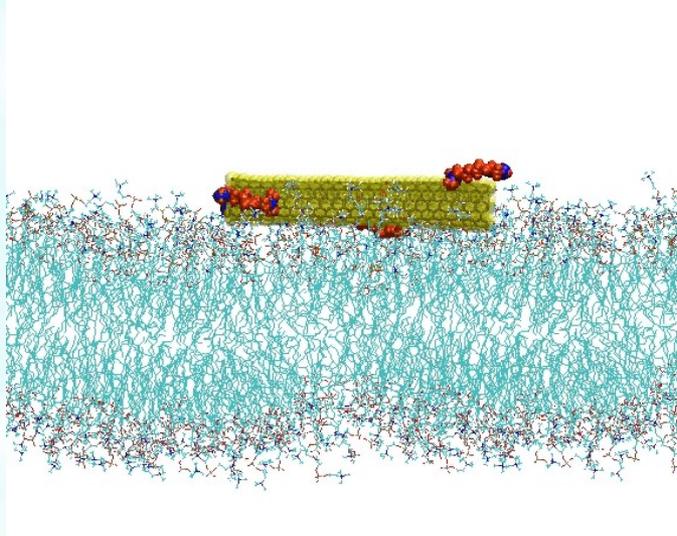
27/09/2011



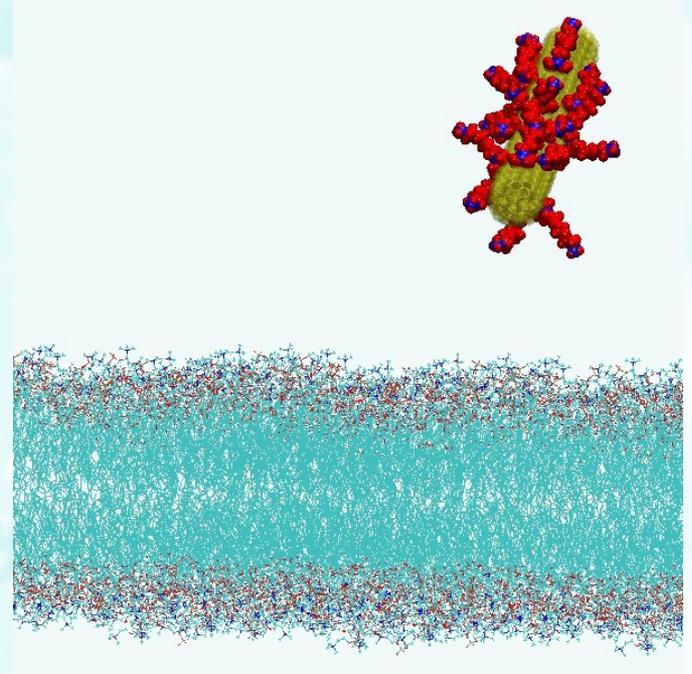
(6,6)CNT, longueur ~50Å

# Vectorisation par CNT fonctionnalisé

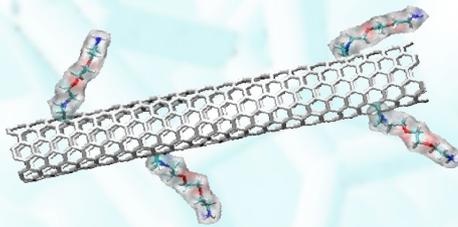
60000 atomes; 196 proc., 32journs, 150500 HCPU



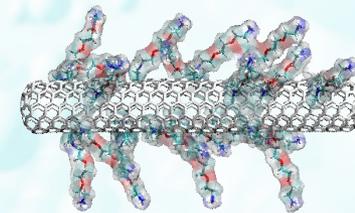
La simulation correspond    $\sim 100$ ns



La simulation correspond    $\sim 0.8\mu$ s



4x ammonium ( $\text{NH}_3^+$ ) -  
functionalized (6,6)CNT,  
 $\sim 50\text{\AA}$  length



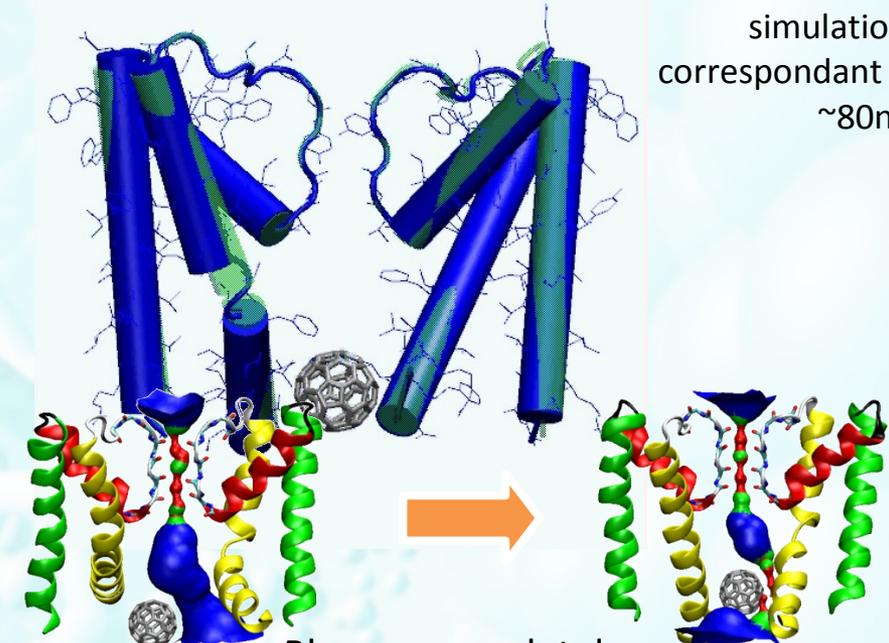
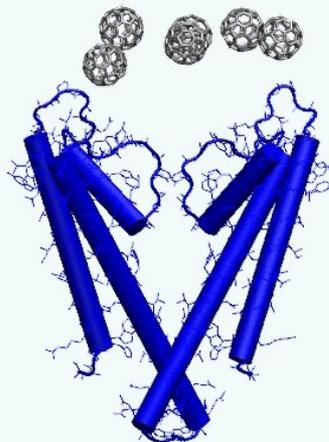
20x ammonium ( $\text{NH}_3^+$ ) -  
functionalized (6,6)CNT,  
 $\sim 50\text{\AA}$  length

# Toxicité : interactions des C60 nus avec des protéines

## Sites de liaisons extracellulaires

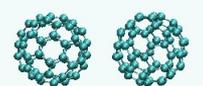
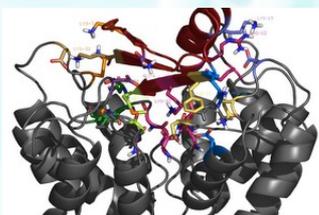
Protéine MthK  
 simulation  
 correspondant à  
 ~80ns

Protéine KcsA,  
 simulation  
 correspondant  
 à ~20ns

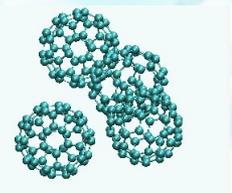


Même sites que la  
 toxine de scorpion  
 (Hanatoxin)

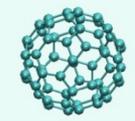
Blocage complet des  
 ions



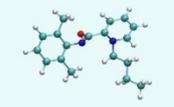
$\Delta G$   
 [kcal.mol<sup>-1</sup>]  
 -3.6 ± 0.7



-7.6 ± 1.0



-3.2 ±  
 0.4



$\Delta G$   
 [kcal.mo  
 l<sup>-1</sup>]

-3.6 ±  
 4.3

27/09/2011

# Toxicité : les questions à poser encore ....

- ➔ Rôle de la fonctionnalisation sur la toxicité : avantage ou inconvénient ?
- ➔ Rôle de la géométrie du vecteur sur la toxicité : avantage ou inconvénient ?
- ➔ Comparaison des temps caractéristiques pour diffuser
  - 1) Du solvant vers les fonctions « vitales » des canaux
  - 2) Du solvant dans les membranes
- ➔ Rôle du ciblage pour éviter l'attaque toxique : fonction à greffer sur le vecteur

# Filtration ionique : création de membranes biomimétiques

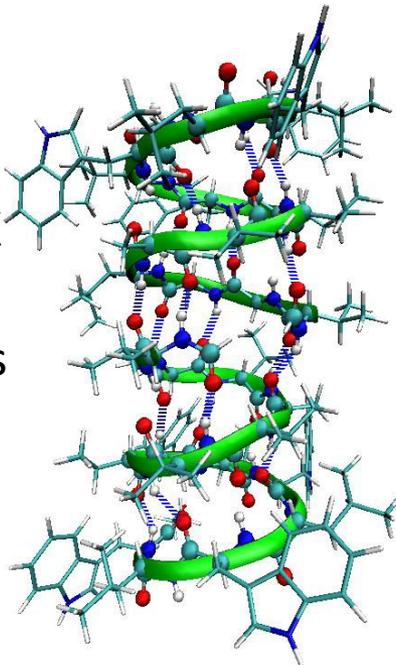
Objectif : transfert des propriétés des canaux ioniques aux membranes synthétiques

- Sélectivité ionique forte
  - Transport ionique unique
- processus de filtration artificielle



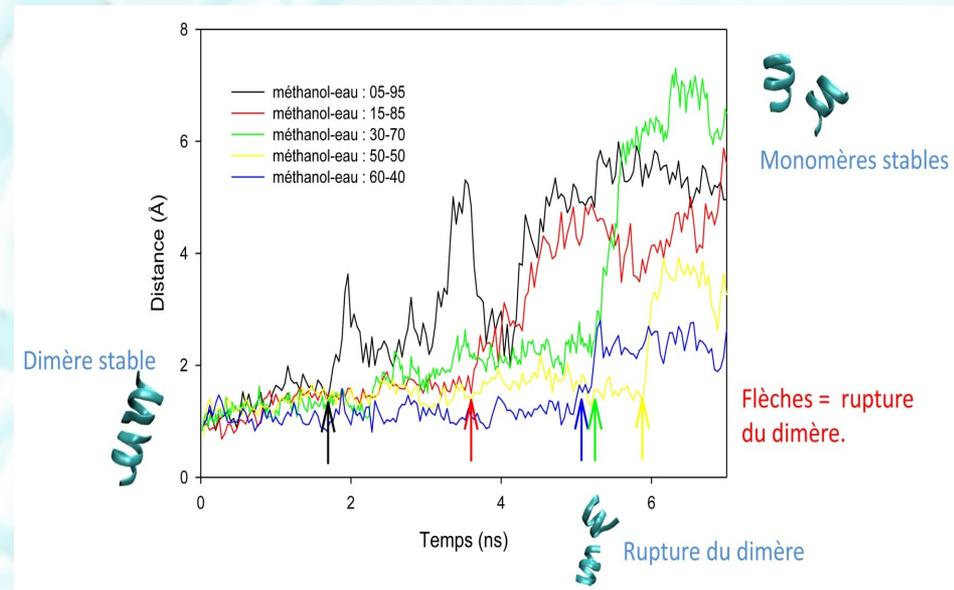
## • Structure grami

- Transfert  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$
- +  
• Bloque les cations divalents



27/09/2011

## • Stabilité et insertion

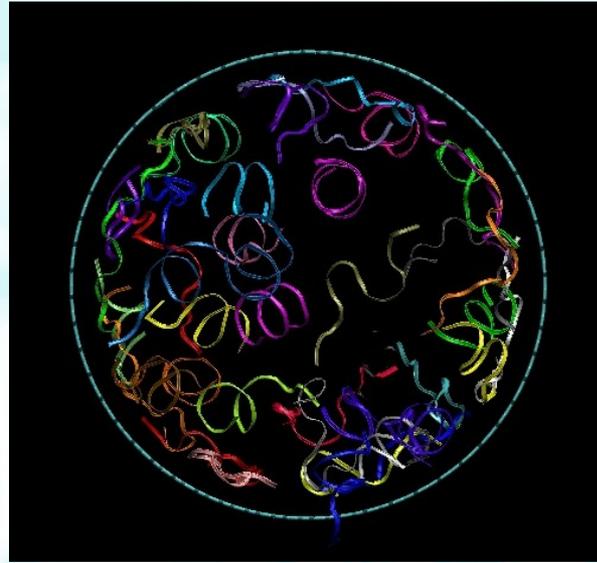


50000 atomes; 60 proc., 600 HCPU

# Filtration ionique : création de membranes biomimétiques

108000 atomes; 60 proc., 80j

Les résultats avec 42 gA



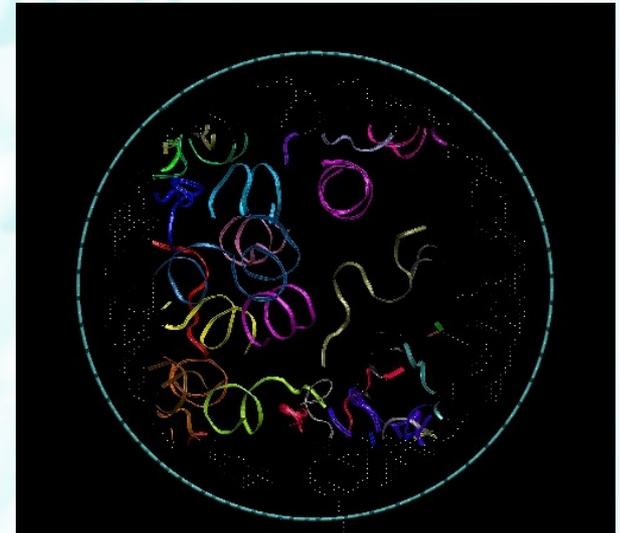
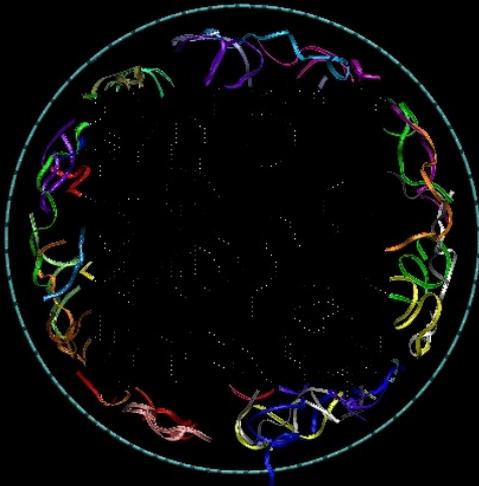
Faible concentration :  
dépliement

**Perte de la sélectivité!**

Forte concentration

Structure en hélice  
retrouvée au centre du pore

**Filtration ionique possible !**



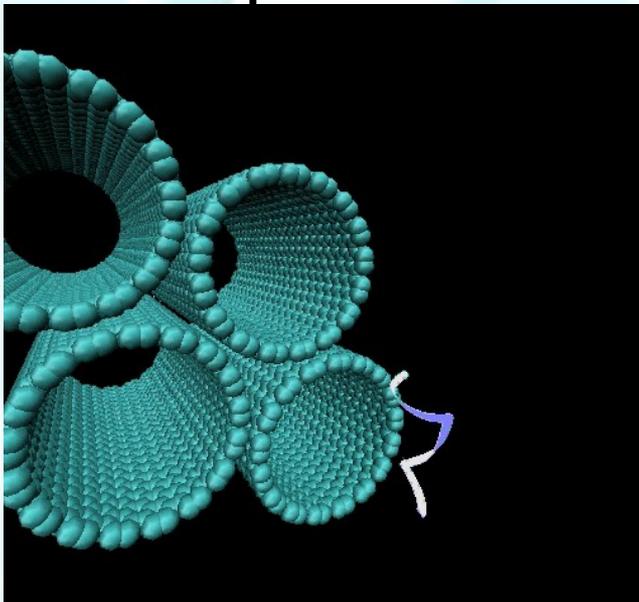
# Ouverture vers le séquençage d'ADN

- Objectifs

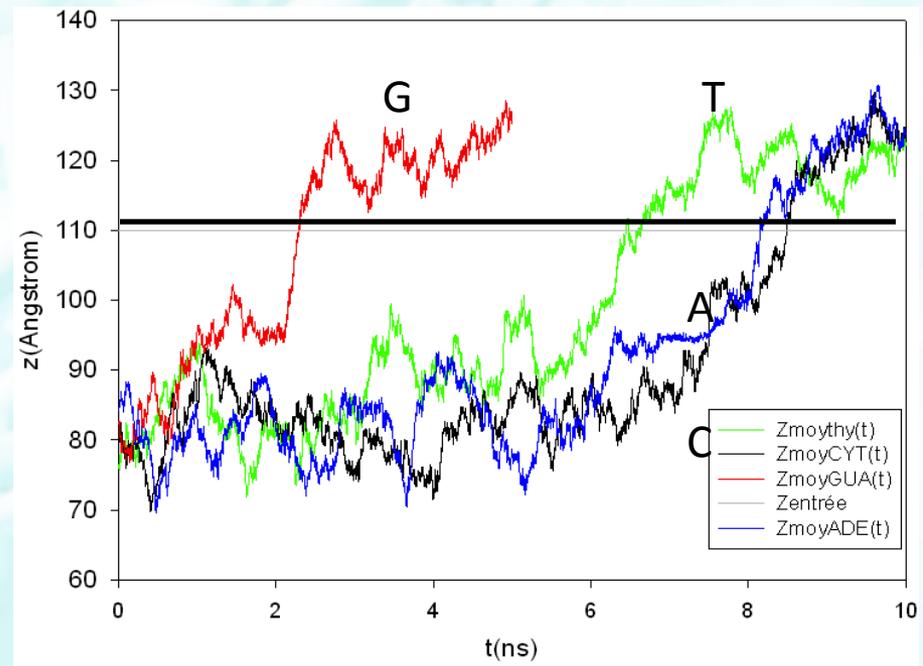
Définir l'ordre des bases : connaissance de l'information génétique !

Améliorer les techniques actuelles souvent coûteuses et peu rapides : électrophorèse.

- Les premiers



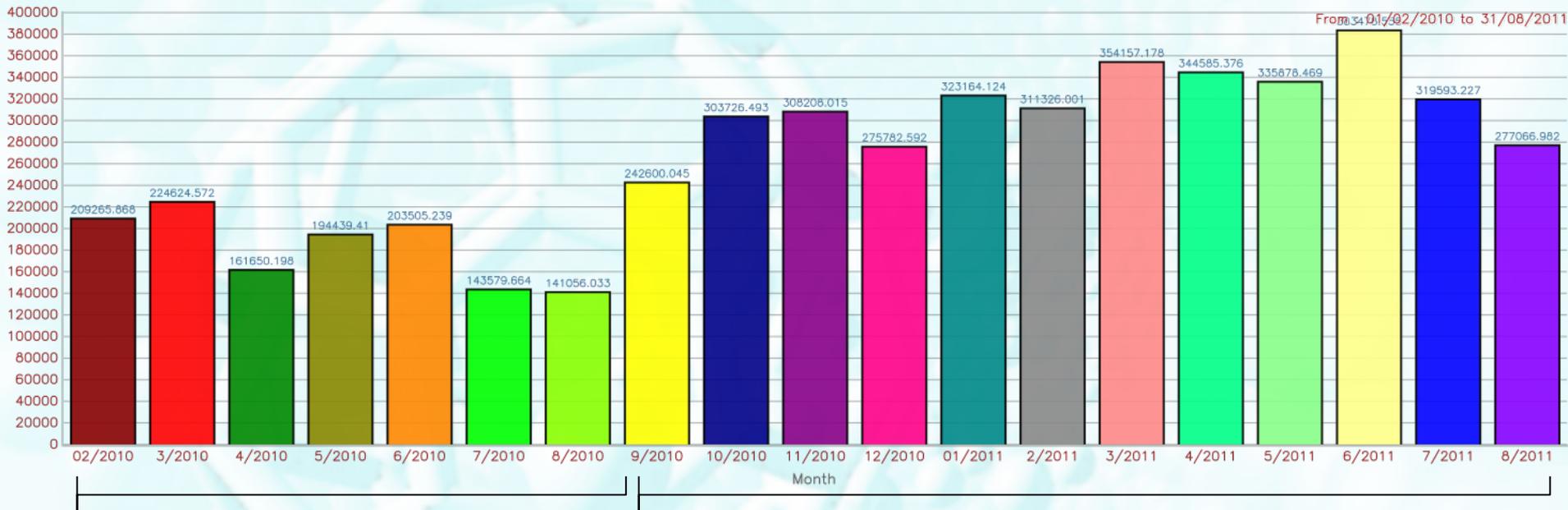
5000 atomes; 60 proc., 1000 HCPU par système



# 3) Le Bilan

Le diagramme des consommations en fonction du temps depuis le lancement (février 2010)

CPU time per month in hour



Mise en service et rôdage

Utilisation routinière

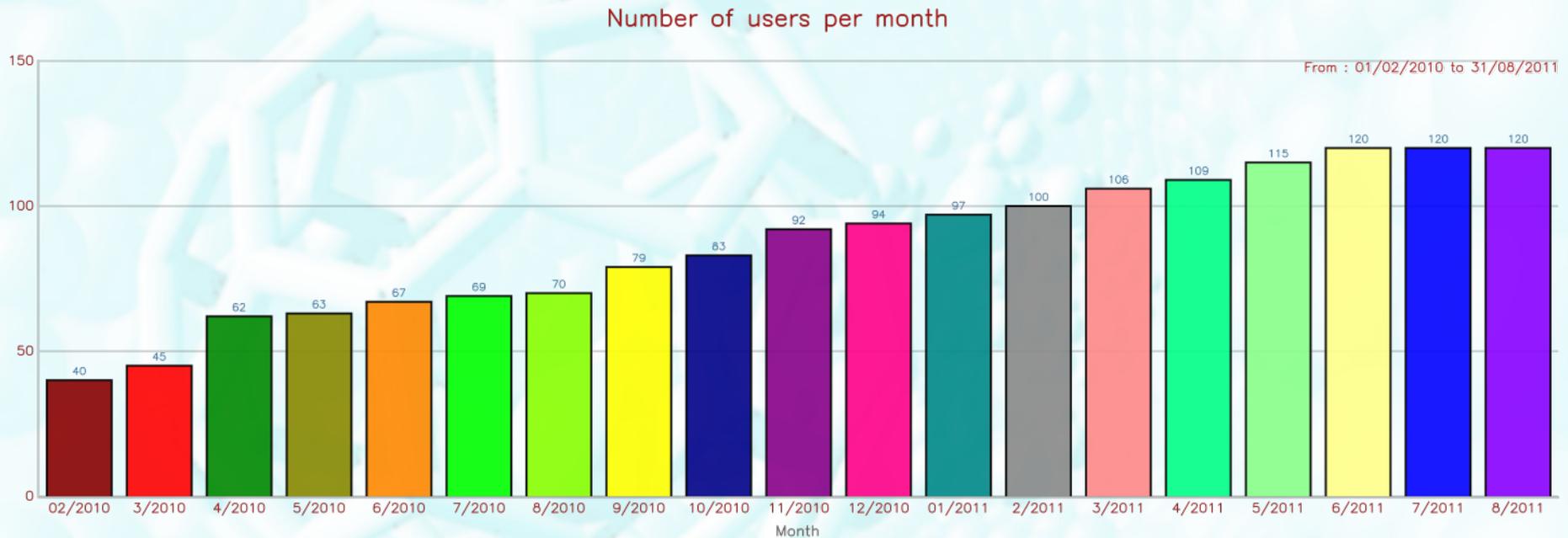
Pic d'utilisation au 6/2011 : 383478 HCPU consommées en 1 mois

27/09/2011

532 mois

# 3) Le Bilan

- Evolution du nombre d'utilisateurs



TOTAL DES HCPU A MESOCOMTE

5 104 450 HCPU !!!!!!!

27/09/2011  
soit 582.7 années de calculs en seulement 19 mois (=1.58 an)

## 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 publiés grâce au Mesocentre de Franche-Comté :**

1. *Barucha-Kraszewska, J. et al. BBA-Biomembranes 2010, 1798, (9), 1724, (IF : 2.773)*
2. *Kraszewski, S. et al. ACS Nano 2010, 4, (7), 4158, (IF : 9.855 )*
3. *El Garah, M. et al. ACS Nano 2010, 5, (1), 424,*
4. *Ramadan, A. et al, Surf. Science 2010, 604, 1576 (IF : 2.010 )*
5. *Balme, S. et al. Nano Lett. 2011, 11, (2), 712, (IF : 12.186 )*
6. *Baris, B. et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 4094, (IF : 12.730 )*
7. *Essolani, W. et al. Surf. Sci. 2011, 605, 917*
8. *Picaud, F. et al. J. Chem. Phys. 2011, ASAP, (IF : 2.920 )*
9. *D. Bonhenry et al, Soft Matter 2011, ASAP (IF : 4.869 )*

### **Les articles à soumettre :**

10. *Duverger, E. at al. Chem. Phys. Chem. 2011, (IF : 3.339 )*
11. *Kraszewski, S. et al. ACS Nano 2011,*
12. *Picaud, F. et al. Nature, 2011, (IF : 31.434 )*

27/09/2011