

Proposition de Stage M1 – Biophysique

Etudiante Corine Merveille

Optimisation de nanoparticules de BODIPY pour une thérapie combinée photodynamique et photothermique ciblée sur les cellules de cancer du sein

Armer la lumière contre le cancer : une mission de simulation quantique

Votre mission : Devenir l'architecte de molécules anti-cancer

Imaginez les cellules cancéreuses comme une forteresse ennemie. La chimiothérapie traditionnelle, c'est un peu comme bombarder toute la région : c'est efficace, mais cela cause beaucoup de dégâts collatéraux aux villages voisins (nos cellules saines).

Notre équipe développe une stratégie bien plus fine, digne d'un film d'espionnage, qui utilise la **lumière** comme arme de précision. Il existe deux approches principales :

1. La Thérapie Photodynamique (PDT) ou l'approche *Sniper*

- On envoie un sniper (une molécule appelée **photosensibilisateur**) dans la forteresse. Pour qu'il agisse, on l'active à distance avec une *lampe torche* spéciale (de la lumière infrarouge). Une fois activé, le sniper tire des balles explosives (des **espèces réactives de l'oxygène, ou ROS**) qui détruisent la forteresse de l'intérieur.

2. La Thérapie Photothermique (PTT) ou l'approche *équipe de démolition*

- On envoie une *équipe de démolition* (des **nanoparticules**) qui, une fois activée par la même lumière, produit une chaleur intense. Cette chaleur brûle et affaiblit la forteresse de l'intérieur, un peu comme un *lance-flammes*.

La stratégie combinée ou l'attaque parfaite

La vraie puissance de notre approche, c'est de combiner les deux ! La chaleur de l'équipe de démolition (PTT) non seulement endommage la forteresse, mais elle crée aussi des brèches qui font entrer plus d'oxygène, rendant les tirs du sniper (PDT) encore plus dévastateurs.

Votre arme secrète : les nanoparticules de BODIPY

Pour cette mission, vous travaillerez avec des *agents secrets* de nouvelle génération : les **nanoparticules de BODIPY**. Ce sont des molécules extraordinaires qui peuvent être conçues pour être à la fois des snipers (PDT) et des équipes de démolition (PTT) ! Mieux encore, on peut leur donner un *GPS moléculaire* pour qu'elles ciblent spécifiquement la centrale électrique de la forteresse : les **mitochondries**, un point faible vital pour les cellules cancéreuses.

Mais avant de synthétiser et de tester ces molécules en laboratoire (un processus long et coûteux), il faut d'abord les **concevoir sur ordinateur**. C'est là que vous intervenez.

Votre mission. Vous ne serez pas au laboratoire, mais dans le *centre de conception* virtuel. Votre mission est d'utiliser la puissance de la simulation quantique pour dessiner et évaluer les *plans* de ces molécules tueuses. Vous serez l'architecte qui prédit quelles modifications rendront nos *agents secrets* plus efficaces, avant même qu'ils n'existent.

Votre outil. Votre laboratoire sera un ordinateur équipé du logiciel **ORCA 6.1**, un programme de chimie quantique de pointe. Il vous permettra de construire des molécules atome par atome et de prédire leurs super-pouvoirs.

Objectif du stage - Décoder le langage des molécules

L'objectif de votre stage sera d'utiliser des calculs pour traduire des modifications chimiques en prédictions de performance :

- **Prédire la fréquence d'activation.** L'agent s'active-t-il avec de la lumière infrarouge (NIR) ? Vous le découvrirez en calculant son **spectre d'absorption**.
 - **Évaluer le potentiel sniper.** L'agent est-il un bon sniper ? La clé est sa capacité à passer dans un *état d'attaque* (l'état triplet). Vous prédierez cette efficacité en calculant le **couplage spin-orbite (SOC)**, surtout après avoir ajouté des *munitions améliorées* comme des atomes d'iode.
 - **Vérifier le GPS moléculaire.** L'agent trouvera-t-il sa cible ? Les mitochondries sont attirées par les charges positives. Vous analyserez la **distribution de charge** de votre molécule pour voir si elle possède le *pass* cationique nécessaire.
 - **Comprendre les circuits internes.** Comment les électrons se réarrangent-ils lorsque la molécule est activée ? L'analyse des **orbitales frontières (HOMO/LUMO)** vous donnera les secrets de son fonctionnement.
-

Votre plan de mission détaillé

- **Étape 1 : Formation et conception des plans (Semaines 1-2)**
 - **Votre mission :** Vous plonger dans la littérature scientifique pour devenir un expert des stratégies PDT/PTT et des BODIPY. En parallèle, vous sélectionnerez 2-3 "prototypes" à étudier :
 - un BODIPY de base,
 - un BODIPY *surarmé* avec un atome d'iode,
 - et un troisième équipé d'un *GPS* cationique (ex: un groupe triphénylphosphonium). Vous utiliserez un logiciel comme **Avogadro** pour dessiner les plans 3D initiaux de ces molécules.
- **Étape 2 : Construction et optimisation des prototypes virtuels (Semaines 3-6)**
 - **Votre mission :** C'est ici que la magie d'ORCA opère. Pour que cette mission soit réalisable sur votre ordinateur portable, nous adopterons une **stratégie de calcul intelligente et efficace**, en plusieurs temps.

1. Trouver la forme parfaite (optimisation de géométrie)

Une molécule n'est pas un objet rigide. Trouver sa forme 3D la plus stable est la première étape, et la plus critique.

- **Méthode.** Au lieu d'une méthode DFT lourde, vous utiliserez une approche ultra-rapide et moderne : la méthode **xTB (extended Tight-Binding)**. Elle est parfaite pour obtenir rapidement une géométrie 3D de haute qualité sans épuiser la mémoire de votre ordinateur. Vous vous concentrerez sur l'optimisation de la géométrie de l'état de repos (S_0), qui est la base de tout.

2. Prédire les super-pouvoirs (calculs des propriétés)

Une fois la forme stable de la molécule connue (grâce à **xTB**), vous lancerez des calculs de *snapshot* pour prédire ses propriétés optiques et électroniques. C'est ici que vous utiliserez la DFT, mais de manière ciblée et économique.

- **Tester la réponse à la lumière (TD-DFT).** Vous simulerez l'interaction avec la lumière pour prédire le **spectre d'absorption**.
 - **Recette de calcul.** Vous utiliserez la **TD-DFT** avec une fonctionnelle efficace (comme **wB97X-3c** ou **CAM-B3LYP**) et une **base plus légère (def2-SVP)**. Cette combinaison offre le meilleur compromis entre précision et coût de calcul pour votre machine. Vous inclurez aussi un modèle de **solvant (CPCM)** pour simuler l'environnement aqueux du corps.
- **Calculer la puissance de feu Sniper (calculs SOC).** Sur la même structure optimisée, vous réaliserez le test ultime pour la PDT. Grâce aux capacités relativistes d'ORCA (via l'approximation **ZORA**, Zeroth-Order Regular Approximation), vous calculerez le **couplage spin-orbite (SOC)**. Un SOC élevé signifie que votre agent passera facilement en mode "*sniper*" et sera un tueur efficace.

En résumé, votre workflow de calcul sera¹

- **Étape A (xTB) :** Optimisation de géométrie rapide et précise de l'état S_0 .
- **Étape B (DFT/TD-DFT) :** Calculs *single-point* (sans nouvelle optimisation) sur la géométrie obtenue pour prédire le spectre d'absorption et le couplage spin-orbite.
- **Étape 3 : Analyse, verdict et rapport de mission (Semaines 7-8)**
 - **Votre mission.** Vous deviendrez un analyste. Vous comparerez les résultats de vos différents prototypes :
 - Comment l'atome d'iode a-t-il boosté le SOC ?
 - Le groupe cationique a-t-il changé le spectre d'absorption ?
 - Vous comparerez vos prédictions à des données expérimentales existantes pour valider votre approche (**benchmarking**).
 - Finalement, vous rédigerez un rapport de mission qui conclut : "*Le prototype C, avec un atome d'iode en position X et un groupe cationique Y, est le*

¹ Afin d'avoir un objectif très raisonnable pour un stage de M1, il ne sera pas calculé les spectres d'émission qui nécessitent l'optimisation des états excités S_1/T_1 .

candidat le plus prometteur pour une thérapie combinée efficace. Voici pourquoi."

Nouvelles compétences - De l'étudiant à l'architecte quantique

À l'issue de cette mission, vous aurez acquis un arsenal de compétences de pointe :

- **Maîtrise de la chimie quantique appliquée.** Vous saurez non seulement ce que sont la DFT, la TD-DFT et le SOC, mais aussi quand et pourquoi les utiliser.
- **Compétences pratiques en calcul haute performance.** Vous serez à l'aise avec un code professionnel (ORCA 6.1), la manipulation de fichiers sur un environnement Linux et l'analyse de données de simulation.
- **Esprit critique et analytique.** Vous apprendrez à choisir les bonnes méthodes, à interpréter des résultats complexes et à relier des concepts théoriques à des applications biomédicales concrètes.
- **Communication scientifique.** Vous saurez comment structurer un raisonnement scientifique et présenter des résultats complexes de manière claire et convaincante.