

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **02 juin 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur MEGY Simon**

Titre des travaux : « *Modélisation moléculaire à différentes échelles* »

Résumé



Septembre 2018 - Présent : Maître de Conférences à l'université Lyon 1 / LBTI - UMR 5305 CNRS - Université Claude Bernard Lyon 1 – IBCP, Lyon, France

Équipe ECMO (Étude et Conception de Molécules)

Directeur d'équipe : Pr. Raphaël Terreux

Sujet : Modélisation moléculaire et dynamique moléculaire de systèmes complexes. Application aux Nanoparticules de PLA et aux Nanoparticules Lipidiques pour les vaccins à ARN. Design, découverte et docking de nouvelles molécules biologiquement actives.

Septembre 2011 – Septembre 2018 : Maître de Conférences à l'université Lyon 1 / LBTI - UMR 5305 CNRS - Université Claude Bernard Lyon 1 – IBCP, Lyon, France

Équipe : Nanovecteurs biodégradables et ingénierie tissulaire

Directeur d'équipe : Dr. Bernard Verrier

Sujet : Études d'interactions entre nanoparticules de PLA et protéines d'intérêt biologique. Application à la fabrication d'adjuvants et à la production de vaccins.

Septembre 2007 – Septembre 2011 : Maître de Conférences à l'université Lyon 1 / BMSSI, UMR 5086 CNRS - Université Claude Bernard Lyon 1 - IBCP, Lyon, France

Équipe : RMN et Virus de l'Hépatite C (François Penin / Anja Böckmann)

Sujet : Étude par RMN de protéines d'intérêt biologique, en particulier, analyse structurale et fonctionnelle des protéines et domaines membranaires du virus de l'hépatite C par RMN du solide. Étude de la protéine Crh de *Bacillus Subtilis* et du domaine de multimérisation de la protéine C4bp par RMN du solide et modélisation moléculaire.

Novembre 2005 - Août 2007 : Post-Doctorat à l'université de Calgary (Canada, Alberta)

Chef d'équipe : Dr. Hans J. Vogel

Financé par l'Alberta Ingenuity Fund (<http://www.albertaingenuity.ca/>)

Sujet : Étude structurale et fonctionnelle de protéines fixant le calcium (calmoduline et protéines apparentées) par RMN 3D, modélisation moléculaire, DSC, ITC.

Septembre 2001 – Octobre 2005 : Doctorat de RMN et modélisation moléculaire, Université Paris 6, France

Laboratoire d'accueil : LCBPT, Université René Descartes-Paris 5 / UMR 8601 CNRS, Paris, France

Directeur de thèse : Pr. Jean-Pierre Girault

Titre : *Étude de la structure de la protéine β -Caténine et de son interaction avec la protéine β -TrCP par RMN et Modélisation Moléculaire*

Soutenue le 18 Octobre 2005, Mention Très Honorable, Félicitations orales du Jury

Financement : Ministère Recherche et Technologie (MRT), bourse doctorale de l'École Doctorale inter//Bio

2000 - 2001 : DEA de Biophysique Moléculaire - Paris 6 (École Doctorale inter//Bio)
(Mention BIEN, classé 3^{ème})

Équipe du Pr. Jean-Pierre GIRAULT

Laboratoire d'accueil : LCBPT, Université René Descartes-Paris 5 / UMR 8601 CNRS, Paris, France

Titre : *Étude Structurale par RMN d'un Fragment de la Protéine Prion de Mouton*

J'ai commencé ma carrière de chercheur par un **Doctorat** (Université Paris 6, 2001-2005) et un **Post-Doctorat** (Université de Calgary, Alberta, Canada, 2005-2007) en **Résonance Magnétique Nucléaire** avec un fort accent sur la partie **Modélisation Moléculaire** pour la détermination expérimentale de structures 3D de protéines et de peptides. Outre mes articles sur l'étude des **interactions biologiques par RMN**, j'ai été l'auteur de plusieurs structures 3D qui ont été publiées dans la **PDB**.

En 2007, j'ai été nommé Maître de Conférences à l'Université Lyon 1. A l'occasion de mon retour en France fin Aout 2007, j'ai été Lauréat du programme "**Initiative post-doc**" du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, ce qui m'a permis de bénéficier d'une aide financière pour revenir en France. J'ai pris mes fonctions le 1^{er} Septembre 2007 à l'IBCP dans l'équipe Penin/Böckmann où j'ai travaillé sur l'analyse structurale et fonctionnelle de protéines **par RMN du solide et Modélisation Moléculaire**.

En Septembre 2011, j'ai rejoint l'équipe de Bernard Verrier à l'IBCP où j'ai commencé à travailler sur la **Modélisation Moléculaire** de l'étude des interactions entre des Nano Particules d'Acide Poly-Lactique (**PLA**) et des molécules d'intérêt biologique, en vue de développer des nouveaux **vaccins**, en particulier sur la base **d'ARN messenger**.

Depuis 2018, je poursuis ces travaux dans l'équipe **ECMO** de Raphaël Terreur à l'IBCP. Mes thématiques de recherche actuelles sont centrées sur la **Modélisation Moléculaire** et la **Dynamique Moléculaire** de systèmes complexes. En

particulier, je travaille sur leurs applications aux nanoparticules de **PLA** (travaux initiés dans l'équipe de Bernard Verrier et poursuivis en collaboration avec son équipe) et aux Nano Particules Lipidiques (**LNP**) pour les **vaccins à ARN** avec notre partenaire industriel **Sanofi**. Je travaille également sur le **design** et le **docking** de nouvelles molécules biologiquement actives avec des partenaires académiques ou industriels.

Ces dernières années, une large part de mon travail de recherche a été basée sur modélisation de nanoparticules de **PLA** ainsi que de leurs interactions avec des molécules biologiques d'intérêt. Ces systèmes de taille très importante étant particulièrement complexes à modéliser, j'ai fait appel à une méthode originale issue du domaine de la science des matériaux et peu utilisée jusqu'alors dans le domaine des sciences biologiques, le **DPD**, pour **Dissipative Particle Dynamics**. Cette méthode s'inspire des simulations en **Gros Grains (Coarse-Grained)** où chaque grain représente plusieurs atomes lourds, mais permet de simuler des systèmes encore plus grands. Toute la difficulté est ensuite de confronter les résultats de simulation aux données biologiques expérimentales pour vérifier la validité de ces simulations. J'ai publié successivement entre 2019 et 2021 **trois papiers** (détaillés dans la section suivante, et numérotés 12, 13 et 14 en annexe 2) utilisant cette méthode pour simuler le comportement de ces nanoparticules avec différentes molécules biologiques d'intérêt. Ces papiers ont été écrits en collaboration avec l'équipe de Bernard Verrier et/ou avec la société Adjuvatis, start-up créée à l'IBCP.

J'ai été sélectionné pour une **communication orale** de l'ensemble de ces travaux au congrès international **Pacificchem (Honolulu, Hawaii, USA)** en Décembre 2021 :

Titre : Molecular dynamics studies of poly (lactic acid) nanoparticles and their interactions with biologically relevant molecules for medical purposes

Un **nouvel article** basé sur la modélisation par DPD est en cours de finalisation et sera soumis au *Journal of Controlled Release* fin Février 2025. Ce papier écrit en collaboration avec **Sophie Richard** (équipe de **Verrier/Monge**) détaille la simulation de systèmes composés de **PLA** mélangé à un **poloxamère** (copolymère composé de polypropylène et de polyéthylène glycol).

En 2022, j'ai publié un **quatrième** article sur la thématique des nanoparticules de PLA, toujours en collaboration avec l'équipe de Bernard Verrier, mais en utilisant cette fois des simulations tout-atome pour modéliser l'interaction d'une surface de PLA avec un déterminant antigénique utilisé pour créer un vaccin contre le virus de l'hépatite B (publication numérotée 16 en annexe 2, détails dans la section suivante).

Parallèlement à ces thématiques, j'ai également récemment travaillé sur l'identification des cibles d'un nouvel antidouleur, **la Thiowurtzine**, ainsi que son **docking** au sein du site actif des différentes cibles considérées. Cette étude a été publiée en Mai 2021 (numérotée 15 en annexe 2). Cet article est le fruit d'une collaboration internationale avec une équipe de médecins et de chimistes russes basés à l'hôpital universitaire de Tomsk en Sud-Sibérie. Malheureusement, le contexte géopolitique actuel a mis fin à cette collaboration.

En 2022, j'ai également pu travailler au développement de méthodes de prédiction de toxicité grâce à des techniques relevant de **l'Intelligence Artificielle** et plus particulièrement de **Machine Learning** qui est une thématique privilégiée de notre laboratoire. Cette étude a débouché sur une publication (numérotée 17 en annexe 2) réalisée au cours de la thèse CIFRE de Maïlys Fournier financée par ArianeGroup, ce qui illustre notre collaboration industrielle avec cette entreprise.

Toujours en 2022, j'ai également participé à une étude du mécanisme réactionnel de nitration de l'enzyme **TxtE** de la classe des Cytochromes P450, mêlant **biochimie expérimentale** (ma formation initiale) et **simulations de chimie quantique**. La publication qui en résulte (numérotée 18 en annexe 2) a été réalisée en collaboration avec la plateforme Protein Science Facility (PSF) de l'IBCP.

Enfin, je travaille depuis 2021 à la modélisation de **NanoParticules Lipidiques (LNP)** avec comme application principale **les vaccins à ARN**, en utilisant des approches de type **gros grains (Coarse-Grained)** pour lesquelles je co-encadre la thèse d'**Alexandre Pastre** (2^{ème} année). Cette thèse est financée par notre partenaire industriel de longue date **Sanofi** sur un **contrat de recherche industriel** débuté en 2023 pour un montant de **150 k€**. Un contrat industriel similaire du même montant de **150 k€** a été accordé en 2024, et sera (en partie) alloué au financement de la thèse de **Valentin Bardot** débutant en Octobre 2025. Enfin nous bénéficions pour ces travaux d'un contrat de financement européen **IPCEI (Important Projects of Common European Interest)** intitulé Optim-RNA toujours avec **Sanofi** comme partenaire industriel, et d'un montant de 336 k€ pour notre équipe. Un premier article portant sur les

travaux de thèse d'**Alexandre Pastre** a été soumis au **Journal of Physical Chemistry B** en décembre 2024, et accepté sous révision en février 2025. L'article est actuellement en cours de modification et sera renvoyé courant Mars 2025.

Fin 2022, j'ai participé à l'obtention d'une **ANR multi-équipe** intitulée **PSdiff** en tant que **Scientific Leader** pour l'équipe ECMO. Notre but au sein de cette ANR multidisciplinaire qui implique 4 équipes de recherche (situées à Paris, Saclay, Lyon et Lille) est de réaliser la découverte et le docking d'inhibiteurs des enzymes de biosynthèse des polysaccharides chez ***Clostridium Difficile***. Cette ANR a été accordée en Juillet 2023 pour un montant global de **588 k€**, dont **136 k€** pour mon équipe. J'ai alloué ce montant au financement de la thèse **Raphaël Pétrakis** (Octobre 2024).

Enfin j'ai obtenu début Octobre 2024 l'autorisation de soutenir mon **HDR** qui est actuellement en cours de rédaction. Ma soutenance aura lieu en **Juin 2025**, et je prendrai à son issue une plus grande part dans l'encadrement des thèses d'**Alexandre Pastre** et de **Raphaël Pétrakis**.