

A-CURRICULUM VITAE

Adil Khalfa, Marié, deux enfants, Nationalité Française

Né le 21 juillet 1978 à Casablanca, Maroc

2 rue du Luxembourg, Appt 26, Bâtiment Milans,

54500 Vandoeuvre-Lés-Nancy.

Tél : 06.49.87.49.70

E-mail : khalfa@cines.fr et rajadil7@hotmail.com

Docteur en chimie informatique et théorique

Profil de Recherche

Modélisation et simulation des systèmes biologiques aux multi-échelles (tout atome et gros grains)

Calcul scientifique par des codes de dynamique moléculaire, ab initio, Monte-Carlo

Modélisation et simulation des mécanismes chimiques réactionnels détaillés

Calcul scientifique et informatique

Expérience professionnelle

2015-jusqu'à présent **Ingénieur** en Calcul Scientifique et Informatique au Centre informatique National de l'Enseignement Supérieur. **CINES, Montpellier.**

2011-2012 **Post-doctorant** au CNRS en Modélisation et Simulation de la Cinétique de la Combustion de Molécules Toxiques, Laboratoire Réactions et Génie des Procédés, Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques de Nancy, en partenariat avec la Délégation Générale de l'Armement.

2009-2011 **A.T.E.R** à temps plein à la Faculté de Pharmacie de Nancy, Laboratoire de Cristallographie, Résonance Magnétique et Modélisation. **Université de Lorraine.**

2004-2007 **Allocataire de Recherche** (Bourse MENESR). **Université de Lorraine.**

2004 **Stage de D.E.A** en Simulations de Dynamique Moléculaire. Laboratoire Léon Brillouin, **CEA/Saclay.**

Formation universitaire

10/2004-2009 **Doctorat** en Chimie Informatique et Théorique. Équipe de Dynamique des Assemblages Membranaires. Laboratoire de Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes. FST de Nancy. **Université de Lorraine. France.**

2003-2004 **D.E.A** en Modélisation et Simulation des Matériaux, de la Molécule à la Structure. **Université Paris-Est Marne la Vallée. France.**

2001-2003 **Licence et Maîtrise** en Physique & Applications : Ingénierie Physique, Sciences des Matériaux, Simulation Numérique. **Université Paris-Est Marne la Vallée. France.**

Formation à court terme

2015 Formation au cours Programmation Hybride MPI/OpenMP à IDRIS, Orsay.

2013 Formation intensive en anglais professionnel, **Epinal.**

2012 Participation à la 13^{ème} Ecole de Combustion, **Ambleteuse.**

2012 Participation à la 13^{ème} Rencontre des Chimistes Théoriciens Francophones, **Marseille.**

2006 Participation au séminaire des Doctoriales de Lorraine. **Centre d'initiation à l'enseignement supérieur de lorraine, Nancy.**

2005 Participation au tutorial MolSimu de la simulation numérique. **CECAM, Lyon**

Qualification aux fonctions de Maître de conférences jusqu'à 2015 en sections

30 : Milieux dilués et optique. et 31 : Chimie théorique, physique, analytique.

Compétences

Modélisation moléculaire :

- ◆ Simulations de dynamique moléculaire des systèmes biologiques aux multi-échelles (tout atome et gros grains) ;
- ◆ Optimisation de champs de force gros grains ;
- ◆ Calcul scientifique par des codes de dynamique moléculaire, Monte-Carlo, ab-initio ;
- ◆ Modélisation et simulation des mécanismes chimiques réactionnels.

Codes de dynamique moléculaire et d'analyse de mécanique moléculaire ou numérique :

- ◆ CHARMM, NAMD, MMTK, INSIGHT II, DYMOKA, VMD, XMakeMol ;
- ◆ Gaussian, ChemRate, Chemkin, ChemSketch ;
- ◆ Mathematica, Matlab.

Environnements :

- ◆ Unix, Linux, Windows, Cluster ;
- ◆ Configuration des stations de travail sous Linux & sous Windows.

Programmation :

- ◆ **Langages compilés** : C, Fortran ;
- ◆ **Langages interprétés** : Python, Tcl, Shell, Awk ;
- ◆ **Programmation parallèle** : MPI, OpenMP, Hybride MPI- OpenMP.

B-ACTIVITES D'ENSEIGNEMENT ET D'ENCADREMENT

Au cours de mes deux années consécutives d'A.T.E.R de 2009 à 2011 à temps complet, à la faculté de pharmacie de Nancy, j'ai encadré les travaux pratiques en mesure physique et en chimie analytique aux étudiants de 2ème année et les travaux dirigés en physique-chimie aux étudiants de la première année commune aux études de santé. J'ai également participé aux corrections des comptes rendus des TP de mesure physique rédigés par les étudiants de 2ème année, j'étais chargé également de la surveillance des examens. Le tableau suivant contient une synthèse globale de mes enseignements pendant ATER. J'ai eu l'occasion aussi de co-encadrer en 2008 avec le responsable de ma thèse un stage de Master 2 sous le titre : Interactions peptides/membranes : évaluation et optimisation d'un modèle gros grains.

Résumé du programme de ma formation universitaire

Ma formation à l'universitaire Paris-Est Marne-la-Vallée, commençant de Licence de physique appliquée jusqu'au D.E.A de modélisation et simulation des matériaux de la molécule à la structure. Le programme d'enseignement de cette formation s'articule autour de ces unités suivantes :

1- Modélisation et Simulation Numérique aux Multi- échelles :

- ◆ Méthode de dynamique moléculaire, Monte-Carlo, élément fini, Modélisation ab-initio ;
- ◆ Modélisation classique, Mécanique quantique et atomistique, Physique statistique.

2- Sciences et Ingénierie des Matériaux :

- ◆ Sciences des matériaux, Mécanique des matériaux, Cristallographie, Thermodynamique ;
- ◆ Interactions des rayonnements avec la matière, Ondes électromagnétiques et acoustiques 1 et 2 ;
- ◆ Mécanique des milieux continus, Mécaniques des fluides, Mécanique des solides.

3- Informatique :

- ◆ Programmation (Fortran, C, Matlab), Calcul scientifique, Visualisation scientifique ;
- ◆ Télédétection, Traitement signal et Synthèse d'image.

4- Mathématique appliquée :

- ◆ Résolution d'équations différentielles ordinaires et partielles ;
- ◆ Résolution de systèmes algébriques et différentiels linéaires et non linéaires ;

- ◆ Séries et Transformation de Fourier, Transformation de Laplace ;
- ◆ Equation et fonction de Bessel, Diagonalisation de matrices, Opérateurs différentiels.

5- Méthodes Expérimentales de Validation :

- ◆ Instruments et techniques de caractérisation et d'analyse de surface, Diffraction de rayon X ;
- ◆ Microscopie électronique analytique en transmission ;
- ◆ Microscopie électronique à balayage et microanalyse ;

		TD	TP
2009-2010	TP de mesure physique aux étudiants de 2ème année : <ul style="list-style-type: none"> ◆ Mesures Optiques ; ◆ Radioactivité ; ◆ Viscosimètre ; ◆ Polarimétrie ; ◆ Tube de Kundt ; ◆ Tension Superficielle. 		114h
	TP de chimie analytique aux étudiants de 2ème année : Méthodes de séparation : Chromatographie Liquide : <ul style="list-style-type: none"> ◆ Haute Performance à Polarité de Phase Inversée ; ◆ Haute Performance par Echange d'Ions. Validation d'une Méthode d'Analyse.		48h
2010-2011	TP de mesure physique aux étudiants de 2ème année : Le même programme de l'année précédente.		108h
	TD de physique-chimie aux étudiants de PACES : <ul style="list-style-type: none"> ◆ Etats de la Matière et leur Caractérisation ; ◆ Electrostatique et Magnéto-statique ; ◆ Diffusion, Osmose, Transport Membranaire ; ◆ Radioactivité ; ◆ Equilibre Acido-basique ; ◆ Optique ; ◆ Mécaniques des Fluides. 	54	
Total			324h

Synthèse globale de mes enseignements pendant les deux années A.T.E.R

C-ACTIVITES DE RECHERCHE

- ◆ **09/2004-03/2009** **Travaux de ma thèse en chimie informatique et théorique** (Bourse MENESR).
Titre de thèse Etude de l'interaction des cycles peptidiques avec des membranes lipidiques par simulations de dynamique moléculaire, utilisant l'approche de gros grains.
Membres du jury **Prof. Xavier Assfeld.** Président, Université de Lorraine.
Dr. Juan Elezgaray. Rapporteur, Université de Bordeaux.
Prof. Catherine Echebest. Rapporteur, Inserm UMR S726, Paris.
Prof. Christophe Ramseyer. Examineur, Université de Besançon.
Dr. Bernard Maigret. Directeur de thèse, Université de Lorraine.
Dr. Mounir Tarek. Directeur de thèse, Université de Lorraine.

Les cycles peptidiques (CPs) composés d'un nombre paire d'acides aminés avec l'alternance de la chiralité L/D, sont capables de s'auto assembler pour former des nanotubes peptidiques tubulaires creux grâce à un

réseau de liaisons d'hydrogène. La partition des CPs hydrophobes dans une membrane lipidique forme un nanotube transmembranaire, alors que les CPs chargés caractérisés par l'amphipacités montrent une forte activité antibactérienne contre les bactéries gram+/- . Le but de ce travail consiste principalement à étudier les interactions des CPs avec des membranes lipidiques par simulations de dynamique moléculaire utilisant l'approche gros grains, pour mieux caractériser le processus d'auto-assemblage, la formation de nanotubes transmembranaires et l'action antibactérienne des CPs. Les résultats obtenus montrent que l'activité de CPs est gouvernée par les propriétés physicochimiques de la l'interaction des CPs avec les têtes polaires de la membrane. Dans le cas des CPs hydrophobes, les peptides s'auto-assemblent en amas à la surface des membranes avant de s'auto organiser à l'intérieur des bicouches lipidiques pour former des nanotubes transmembranaires. Dans le cas des CPs chargés, leur action antibactérienne semble résulter de l'extraction et la libération de micelles de phospholipides de la membrane qui est précédée par l'adsorption des peptides à la surface des bicouches lipidiques en mode dit carpet-like. L'ensemble de cette étude a nécessité un grand effort d'optimisation des champs de forces gros grains existants. Nous avons en effet montré leurs limites et optimisés les paramètres d'interaction impliquant plusieurs acides aminés comme les résidus Leu, Trp, Arg et Lys. Nous avons étendu l'étude au repliement de peptides hélicoïdaux transmembranaires ([K2-L24-K2] et antimicrobiens [LKLLKLLKLLKLL-NH2] montrant ainsi la transférabilité du champ de force GG optimisé.

◆ **2011/2012 : Projet de recherche postdoctorale au laboratoire LRGP-ENSIC.**

Directeurs Prof. René Fournet, Dr. Pierre-Alexandre Glaude, Dr. Baptiste Sirjean.

Titre Modélisation et simulation de la cinétique de la combustion des molécules toxiques.

En partenariat avec le centre d'étude du Bouchet de la Délégation Générale pour l'Armement, nous avons cherché à déterminer les propriétés physico chimiques de la dégradation thermique des agents chimiques toxiques comme sarin ($C_4H_{10}FO_2P$), soman ($C_7H_{16}FO_2P$), tabun ($C_5H_{11}N_2O_2P$) et VX ($C_{11}H_{26}NO_2PS$) pour évaluer l'impact d'une émission atmosphérique de ces produits en cas de diffusion ou leur évolution s'ils sont soumis à une élévation de température et de pression comme lors d'une explosion. Nous cherchons donc à écrire les mécanismes détaillés de ces molécules et à déterminer pour chaque réaction élémentaire, les données cinétiques et thermodynamiques correspondantes. Pour cela, nous devons notamment déterminer pour l'ensemble des molécules et radicaux produits, les enthalpies de formation, les entropies ainsi que les capacités calorifiques.

Deux approches sont déployées pour déterminer ces grandeurs : le calcul à partir des méthodes théoriques de chimie quantique et l'utilisation des méthodes de contribution de groupes développées par Benson. Les méthodes théoriques utilisées sont souvent ab initio et DFT, et surtout la méthode composite CBS-QB3, qui assure un bon compromis entre le temps de calcul et la précision. Cette méthode composite a été utilisée à chaque fois pour calculer l'enthalpie de formation des espèces chimiques intervenant dans les mécanismes étudiés. L'entropie et les capacités calorifiques de ces espèces sont calculées grâce au logiciel ChemRate à partir des résultats de Gaussian, en tenu compte le traitement des rotors par les méthodes théoriques de chimie quantique. Les données cinétiques et les constantes de vitesse de chaque réaction sont déterminées par des méthodes théorique ab initio et DFT ou par des analogies et/ou des corrélations de Dean Bozzelli. La Figure.1 illustre globalement la méthodologie utilisée pour exécuter ce projet. Nous avons eu recours aussi à la méthode de contribution de groupes proposée par Benson à chaque fois le temps de calcul nécessaire pour traiter l'ensemble des radicaux issus du VX dépasse largement nos moyens informatiques actuels. Cette méthode consiste à déterminer les données thermodynamiques, notamment l'enthalpie de formation, de molécules et radicaux à partir de l'additivité de groupes.

Les mécanismes développés ici sont composés principalement de deux étapes. La première étape consiste à écrire le mécanisme primaire au cours duquel seul le réactif et les radicaux qui en sont issus vont réagir et former des produits moléculaires appelés produits primaires. Ce mécanisme doit être suffisamment exhaustif pour prendre en compte l'ensemble des voies réactionnelles liées à la décomposition du réactif et permettre ainsi de modéliser correctement à la fois la réactivité globale du système et la répartition des produits. La Figure.2 représente différentes voies moléculaires et radicalaires possible dans le mécanisme primaire.

Une fois achevée cette étape, l'analyse cinétique du mécanisme primaire doit permettre de mettre en évidence les principaux produits formés et orienter la suite de la construction du modèle. La consommation des produits primaires doit être réalisée dans un mécanisme secondaire moins exhaustif.

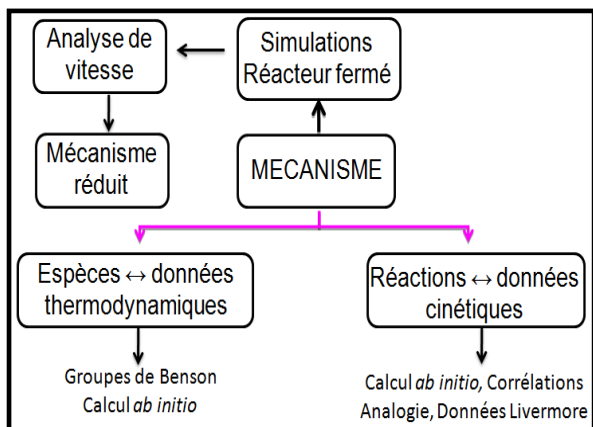


Figure.1 Méthodologie pour établir un mécanisme cinétique détaillé.

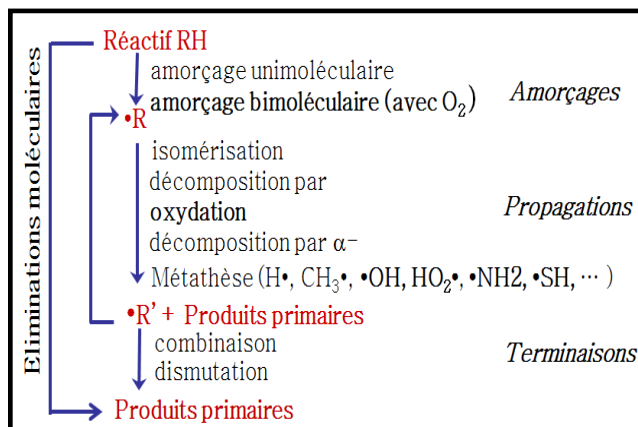


Figure.2 Algorithme de génération du mécanisme primaire.

Afin de limiter la taille de seconde étape des mécanismes, il est nécessaire, notamment pour les produits en faible concentration et n'ayant pas d'effet cinétique important, de ne prendre en compte que les voies réactionnelles les plus probables afin de limiter le nombre d'intermédiaires réactifs et le nombre de réactions. En revanche, pour les produits primaires en forte concentration, l'écriture d'un mécanisme détaillé doit de nouveau s'appliquer. Une fois les mécanismes cinétiques détaillés de la combustion sont construits, les simulations sont effectuées par le code CHEMKIN II, dans un réacteur ouvert.

♦ **2011/2012 : Projet de recherche avec le Prof. C. Ramseyer de l'université de Franche-Comté**

Titre L'interaction de fullerènes C_{60} avec les membranes lipidiques par simulations de dynamique moléculaire, utilisant l'approche de gros grains.

Les études de toxicologie suggèrent que les agrégats de taille nanométrique des molécules de fullerènes peuvent pénétrer dans les cellules et altérer leurs fonctions, éventuellement par la rupture de la membrane plasmique. Cependant, les mécanismes par lesquels les agrégats des fullerènes pénètrent les membranes plasmiques, sont encore mal connus.

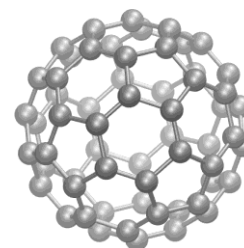


Figure.3 La molécule Fullerène C_{60} .

Ici, nous étudions par le biais des simulations de dynamique moléculaire, utilisant l'approche de gros grains :

- ♦ L'auto-assemblage des fullerènes en solution et auprès de la membrane lipidique ;
- ♦ La translocation des amas des fullerènes à travers la membrane lipidique.

Nous souhaitons, à travers de ces simulations, déterminer les propriétés physiques et chimiques de l'interaction des fullerènes avec les membranes lipidiques et mieux caractériser les processus de la translocation de fullerènes à l'intérieur de la bicouche lipidique, ainsi que la rupture de cette dernière éventuellement par des fullerènes.

Les résultats obtenus dans ce projet sont soumis prochainement sous forme d'un article sous le titre :
"The influence of nano- C_{60} on POPC lipid bilayers via coarse-grained MD simulations"

♦ **2011/2012 : Stage de D.E.A**

Directeurs Prof. Gerald Kneller et Dr. Konrad Hinsén.

Titre L'analyse de la dégradation du peptide 1PPT sous l'effet de pression par simulations de DM

Laboratoire Laboratoire Léon Brillouin. Commissariat d'Energie Atomique/Saclay.

Ce stage consiste à comprendre l'effet de la pression sur la structure et la dynamique interne du peptide 1PPT à l'aide de la simulation de dynamique moléculaire, et déterminer l'intervalle critique de pression dans lequel la structure de peptide sera dénaturée. Après avoir simulé le peptide 1PPT dans une solution aqueuse sous l'effet de pression par simulations de dynamique moléculaire, nous avons analysé la trajectoire obtenue en déterminant la densité spectrale, le déplacement carré moyen et le facteur de structure élastique incohérent.

D-PRODUCTION SCIENTIFIQUE

Publications :

Articles publiés

1. Quantum Chemisam Study of the Thermochemical Properties of Organophosphorous Compounds (**Khalfa, A.**, Ferrari, M., Fournet, B., Sirjean, MF. Ruiz-lopez, L. Verdier, P. A. Glaude, **J. Phys. Chem. A**, **2015**, **119**, **10527**)
2. On the anti-bacterial action of cyclic peptides: Insights coarse grained MD simulations. (**Khalfa Adil** and Tarek Mounir, **J. Phys. Chem. B**, **2010**, **114**, **2676**)(IF: 3.37, Cited by 23 articles)
3. Self-Assembly of Peptides near or within Membranes using coarse grained MD simulations. (**A. Khalfa**, W. Treptow, B. Maigret, M. Tarek, **Chem. Phys.** **2009**, **358**, **161**) (IF: 2.028, Cited by 21 articles)

Article en preparation

4. The influence of nano-C60 on POPC lipid membranes: via coarse-grained MD simulations. (**Khalfa Adil and Ramseyer Christophe**)

Communications par affiche ou orale

Internationale

5. Thermal decomposition of organophosphorus agents. (P.A. Glaude, B. Sirjean, M. Ferrari, **A. Khalfa**, R. Fournet, L. Verdier). 35th International Symposium on Combustion, San Francisco (Etats-Unis), 2014. **Orale**
6. Theoretical study of the thermal decomposition of organophosphorous compounds. (M. Ferrari, **A. Khalfa**, B. Sirjean, R. Fournet, M.F. Ruiz-Lopez, L. Verdier, P.A. Glaude) 8th International Conference on Chemical Kinetics, Séville (Espagne), 2013. **par Affiche**
7. Application de la simulation de dynamique moléculaire, utilisant l'approche de gros grains, sur les systèmes biomoléculaires. (**Khalfa, A.**, Pichon, V., Tarek, M). International Symposium of Chemoinformatics, El-jadida (Maroc), 2011. **par Affiche**
8. Auto-assembly, reorganization and folding of small peptides in interaction with membranes A CG study. (L. Delemotte, A. Khalfa, M. Tarek). CECAM Workshop Membrane Protein Assembly: Theory and Experiment, Lausanne (Suisse), 2008. **par Affiche**

Nationale

9. Étude de la dégradation thermique des molécules toxiques en combustion par modélisation et simulation de la cinétique (**Khalfa, A.**, Fournet, R., Sirjean, B., Glaude, P. A). **Présentation orale** de mes travaux de recherche postdoctorale, Nancy (France), 2013.
10. Étude de nanotubes de peptides cycliques en interactions avec des membranes lipidiques (**A. Khalfa**, B, Maigret, M. Tarek). Participation au Séminaire des Doctoriales de Lorraine Vosges (France), 2006.
11. Cyclic peptides nanotubes in interaction with lipid membranes: Molecular dynamic simulations (**A. Khalfa**, B, Maigret, M, Tarek). Journée de l'Ecole Doctorale, Metz (France), 2007.