

**Nom du candidat : Raghvendra Pratap SINGH**

**JURY**

**Président de Jury**

**Directeur de Thèse**

**F. CLERI**

**Co-Directeur**

**R. BLOSSEY**

**Rapporteurs**

**T. MALLIAVIN  
A. DEJAEGERE**

**Membres**

**A. LEGRIS  
C. MOLteni**

**TITRE DE LA THESE**

**Modélisation numérique de l'application  
de forces mécaniques aux biomolécules**

**RESUME**

Dans les derniers 20 ans, les expériences de traction sur molécule unique par l'action d'une force mécanique ont donné plein d'informations autour des propriétés mécaniques des biomolécules, des modifications structurelles induites par des contraintes mécaniques, ainsi qu'éclaircir les mécanismes d'adhésion et de cohésion des paires ligand-recepteur. Suivant cette analyse microscopique, outre que révéler des propriétés biologiques intéressantes, plusieurs de ces systèmes ont montré une nouvelle face, celle de nouveaux matériaux aux propriétés parfois uniques, et ont notamment induit des spéculations sur leur possibles utilisations dans des dispositifs de nanotechnologie.

Dans cette thèse, par le biais de simulations de dynamique moléculaire, notamment avec les méthodes dites "steered molecular dynamics" et "umbrella sampling", nous avons réalisé des études concernant : (a) la caractérisation structurelle et mécanique de fragments d'ADN atypiques, comme le tétramère dénommé i-motif, ainsi que (b) la reconstruction des profils d'énergie libre de la liaison et dissociation entre des paires bromodomaine – queues d'histone acétylés (H3 et H4). Nous avons ainsi étudié la structure moléculaire de ces nanostructures particulières d'ADN, formées par l'intercalation de quatre brins d'ADN en un tétramère, et nous en avons déterminé pour la première fois les propriétés mécaniques de base : module de Young, module de flexion, longueur de persistance, et résistance mécanique.

Dans la dernière partie du travail, nous avons étudié la manière d'appliquer ces mêmes méthodes à l'étude de paires ligand-recepteur dans le procès de transcription de l'ADN. Nous avons montré que les expériences simulées de traction, dans lesquelles la paire ligand-recepteur est séparée de manière contrôlée par une force mécanique aux extrémités, peuvent donner des informations sur l'hypersurface d'énergie libre. Nous avons essayé, avec un partiel succès, l'application au cas de l'interaction entre bromodomains et queues d'histones, dans des conditions comparables aux expériences.

**Soutenance prévue le 27 novembre 2013 à 10h00  
Salle du Conseil - LCI**