



<b>Titre Thèse</b>	<b>Simulation moléculaire de la mécanique du nucléosome</b>	
<b>(Co)-Directeur</b>	Fabrizio Cleri	E-mail : fabrizio.cleri@univ-lille.fr
<b>(Co)-Directeur</b>	Ralf Blossey	E-mail : ralf.blossey@univ-lille.fr
<b>(Co)-Encadrant</b>		E-mail :
<b>Laboratoire</b>	IEMN	Web :
<b>Equipe</b>	Physique/Namaste	Web :
	Contrat Doctoral Etablissement	Lille 1 <input type="checkbox"/> UVHC <input type="checkbox"/> ECL <input type="checkbox"/> ISEN <input type="checkbox"/>
<b>Financement prévu</b>	Président-Région <input type="checkbox"/>	Région – Autre <input type="checkbox"/> Préciser :
<b>Acquis</b> <input type="checkbox"/>	Président- Autre <input type="checkbox"/> Préciser	DGA – Autre <input type="checkbox"/> Préciser
	Contrat de recherche <input checked="" type="checkbox"/> Type ANR Blanc 2019	Autre <input type="checkbox"/>

### Résumé du sujet :

Les nucléosomes sont les unités clés pour compacter l'ADN dans la structure de la chromatine ; en même temps, ils constituent la plate-forme de nombreuses interactions protéine-ADN et protéine-protéine, qui varient selon les contextes biologiques spécifiques. Le projet **ANR NuDaMech** est focalisé sur la réponse des nucléosomes aux modifications et aux dommages de l'ADN. Notamment, les dommages à l'ADN, produits dans la vie cellulaire normale et à cause des interactions environnementales, ont un impact sur la mécanique du nucléosome: les contacts histone-ADN sont coupés, ce qui favorise l'expansion de la chromatine; les structures protéiques des histones se réorganisent après des dommages à l'ADN, et facilitent le déroulement des extrémités cassées de l'ADN, qui sont ainsi exposées aux protéines de reconnaissance des dommages.

Il est cependant inconnu comment de tels effets mécaniques complexes et directs peuvent survenir. Les principales raisons de ce manque de compréhension sont l'extrême complexité des structures et de la cinétique moléculaires. Les sondes expérimentales, telles que la cryo microscopie ou les spectroscopies de molécule unique, ne semblent pas encore avoir atteint la résolution spatiale et / ou temporelle nécessaire. D'autre part, des simulations moléculaires avec suffisamment de détails commencent tout juste à être réalisables.

Dans ce projet, nous avons proposé un effort conjoint de théorie et de simulation pour confronter ce problème, en combinant des modèles de mécanique statistique et des simulations à très grande échelle de la dynamique moléculaire. Allant bien au-delà de nos études initiales sur les dommages à l'ADN, nous aborderons trois questions spécifiques concernant la mécanique du nucléosome endommagé : (i) l'incorporation du variant d'histone H2AX dans le nucléosome, impliqué dans la détection et la signalisation des dommages à l'ADN; (ii) des modifications post-traductionnelles des histones, telles que la phosphorylation de résidus spécifiques ; (iii) la réorganisation des histones et de l'ADN à la surface de contact, le réarrangement des protéines et le déroulement de l'ADN. La capacité d'extraire des simulations de MD le tenseur des contraintes moléculaires, permettra d'établir un lien efficace entre les modèles microscopiques, et les modèles à l'échelle du continuum.