

Résumé

Les interactions ADN-protéine sont fondamentales dans de nombreux processus biologiques tels que la régulation des gènes et la réparation de l'ADN. Cette thèse est centrée sur l'analyse des propriétés physiques et dynamiques des interfaces ADN-protéine. À partir de l'étude de quatre complexes ADN-protéine, nous avons montré que l'interface ADN-protéine est dynamique et que les ponts salins et liaisons hydrogène se forment et se rompent dans une échelle de temps de l'ordre de la centaine de picosecondes. L'oscillation des chaînes latérales des résidus est dans certains cas capable de moduler la spécificité d'interaction. Nous avons ensuite développé un modèle de protéine gros grains dans le but de décomposer les interactions ADN-protéine en identifiant les facteurs qui modulent la stabilité et la conformation de l'ADN ainsi que les facteurs responsables de la spécificité de reconnaissance ADN-protéine. Notre modèle est adaptable, allant d'un simple volume mimant une protéine à une représentation plus complexe comportant des charges formelles sur les résidus polaires, ou des chaînes latérales à l'échelle atomique dans le cas de résidus clés ayant des comportements particuliers, tels que les cycles aromatiques qui s'intercalent entre les paires de base de l'acide nucléique.

Mots-clés : bio-informatique structurale, interactions ADN-protéine, sélectivité de séquence, lecture directe, lecture indirecte, dynamique moléculaire, enfilage moléculaire, facteurs de transcription

Abstract

DNA-protein interactions are fundamental in many biological processes such as gene regulation and DNA repair. This thesis is focused on an analysis of the physical and dynamic properties of DNA-protein interfaces. In a study of four DNA-protein complexes, we have shown that DNA-protein interfaces are dynamic and that the salt bridges and hydrogen bonds break and reform over a time scale of hundreds of picoseconds. In certain cases, this oscillation of protein side chains is able to modulate interaction specificity. We have also developed a coarse-grain model of proteins in order to deconvolute the nature of protein-DNA interactions, identifying factors that modulate the stability and conformation of DNA and factors responsible for the protein-DNA recognition specificity. The design of our model can be changed from a simple volume mimicking the protein to a more complicated representation by the addition of formal charges on polar residues, or by adding atomic-scale side chains in the case of key residues with more precise behaviors, such as aromatic rings that intercalate between DNA base pairs.

Keywords : structural bioinformatics, DNA-protein interactions, sequence selectivity, direct readout, indirect readout, molecular dynamics, threading, transcription factors