

Project:

Exploration par simulation des voies d'endommagement du nucléosome suite à l'irradiation ionisante

Numerical exploration of damage formation on nucleosomes upon ionizing irradiation

Directrice: Natacha Gillet (natacha.gillet@ens-lyon.fr)

Place : Laboratoire de Chimie (Lyon, France) en collaboration avec l'Institut de Chimie Physique (Université Paris-Saclay, France)

Durée: 3 ans

Projet

Comprendre la formation des dommages radiatifs sur le vivant continue de constituer un enjeu de recherche majeur, en particulier pour le développement de radiothérapies innovantes. Par exemple, les approches d'irradiation dites « flash »(2) ou la radio-sensibilisation par les nanoparticules(1) bien qu'extrêmement prometteuses pour traiter les tumeurs cancéreuses, sont des méthodes nouvelles non-encore maîtrisées et pour lesquelles une compréhension théorique à l'échelle moléculaire est indispensable.

Au niveau microscopique, les étapes initiales de dépôts d'énergie dans le nucléosome, l'unité constitutive de la chromatine, et les réponses ultrarapides sur les premières centaines de femtosecondes (relaxation, premières étapes de réactivité chimique) demeurent largement inconnues. Toutefois, des résultats expérimentaux suggèrent que la formation de dommages en agrégats (*clustered damage*) dans le nucléosome est particulièrement délétère car difficiles à réparer par la machinerie cellulaire(3). De même, l'altération des états de fonctionnalisation chimiques des histones par l'irradiation est de nature à modifier le profil épigénétique de la cellule(4).

L'objectif de ce travail est de contribuer à la compréhension de la formation des dommages primaires causés par le rayonnement ionisant sur des structures biologiques complexes, notamment le nucléosome, lequel consiste en un enroulement de la double hélice de l'ADN autour d'un cœur protéique (histone). Les données expérimentales accumulées depuis une décennie ont montré les liens entre irradiation ionisante et des altérations du profil épigénétique des organismes. Des altérations chimiques au niveau des modifications post-traductionnelles des histones sont probablement mises en jeu pour expliquer ces liens(4, 5). Comprendre les phénomènes de dépôt d'énergie et les réponses ultrarapides du nucléosome à l'irradiation ainsi que leurs effets à des temps plus longs sur la dynamique et la structure de ce dernier est de nature à éclairer l'origine moléculaire de certaines conséquences biologiques.

L'Axe 1 Chimie Théorique et Thermodynamique Moléculaire du Laboratoire de Chimie de l'ENS de Lyon, a développé une expertise dans la modélisation de l'ADN et de ces dommages par dynamiques



moléculaires classiques et hybride QM/MM. Nous axons nos recherches récentes sur le nucléosome afin de mieux simuler, décrire et comprendre les interactions entre l'ADN et les histones au sein du nucléosome (6) et de dresser des topologies des sites à risques pour différents dommages, en particulier ceux résultants d'une oxydation de l'ADN (ANR JCJC NucleoMAP). Dans le cadre de ce projet, nous utiliserons ces approches pour simuler sur les temps relativement long (microseconde) les effets de l'irradiation et de la formation des dommages sur la structure et la dynamique du nucléosome. Par ailleurs, ce projet se fera en collaboration étroite avec l'équipe Théosim de l'Institut de Chimie Physique de l'Université Paris-Saclay qui a développé la méthode TD-ADFT (*Théorie de la fonctionnelle de la densité auxiliaire dépendant du temps*) au sein du logiciel deMon2k(7). La TD-ADFT est une approche numérique extrêmement performante, qui permet de simuler des systèmes de 1 000 à 2 000 atomes sur des architectures informatiques multi-GPU (*Graphical Processor Units*). Ces simulations donneront accès au dépôt d'énergie primaire, aux phénomènes de relaxation/dissipation d'énergie et à la caractérisation des électrons secondaires. Par ailleurs afin de prendre en compte explicitement l'intégralité du nucléosome (ADN, histones, solvant, contre-ions), la méthode TD-ADFT sera couplée à la mécanique moléculaire classique polarisable selon un schéma hybride de type QM/MMpol (*Quantum Mechanics/Molecular Mechanics*)(8). Enfin, pour simuler les endommagements chimiques se produisant dans la première picoseconde après irradiation, nous emploierons la technique de dynamique non-adiabatique de type Ehrenfest implémentée dans le logiciel deMon2k.

Le candidat ou la candidate devra présenter un fort intérêt pour les approches de chimie computationnelles et/ou les problématiques à l'interface chimie-biologie. Elle ou il disposera d'un espace de travail au Laboratoire de Chimie de l'ENS de Lyon et effectuera une partie de sa recherche à l'ICP (Université Paris-Saclay). Elle ou il aura accès aux ressources du PSMN et aux centres de calculs nationaux.

Références

1. Favaudon V. 2019. *Cancer/Radiothérapie*. 23(6):674–76
2. Kuncic Z, Lacombe S. 2018. *Phys. Med. Biol.* 63(2):02TR01
3. Lorat Y, Brunner CU, Schanz S, Jakob B, Taucher-Scholz G, Rube CE. 2015. *DNA Repair*. 28:93–106
4. Belli M, Tabocchini MA. 2020. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(17)
5. Pandita T, Kumar R, Horikoshi N, Singh M, Gupta A, et al. 2013. *Frontiers in Oncology*. 2
6. E. Bignon, N. Gillet, T. Jiang, C. Morell, E. Dumont, *J. Phys. Chem. Lett.* 2021, 12, 6014
7. Tandiana R, Clavaguéra C, Hasnaoui K, Pedroza-Montero JN, de la Lande A. 2021. *Theor. Chem. Acc.* 140(9):126
8. Wu X, Teuler J-M, Cailliez F, Clavaguéra C, Salahub DR, de la Lande A. 2017. *J. Chem. Theor. Comput.* 13(9):3985–4002



