
Etude structurale et énergétique du comportement des lésions intrabrins et d'insertion de photosensibilisateur dans l'ADN par simulations NAMD

Gilles Touchagues^{*1}, Elise Dumont^{†1}, and François Dehez²

¹Laboratoire de Chimie (LC) – CNRS : UMR5182, École Normale Supérieure (ENS) - Lyon – Ens de Lyon, Site Jacques Monod - 46 allée d'Italie - 69364 Lyon cedex 07, France

²Structure et Réactivité des Systèmes Moléculaires Complexes (SRSMC) – UMR 7565 – Université de Lorraine, B.P. 70239 54506 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex, France

Résumé

Nous présentons les résultats de simulations de dynamiques moléculaires de dodécamères d'ADN lésés avec solvant explicite et employant le champ de force ff99bsc0 pour comprendre les différents mécanismes affectant l'ADN et induisant des mutations génétiques. L'objectif est, en l'absence de données RMN ou DRX, d'évaluer ces effets en construisant *in silico* des structures représentatives. Des décompositions d'énergies ADF et des analyses NCI permettent de relever les nouvelles interactions non covalentes prenant place pour stabiliser le duplexe, confortant ainsi nos prédictions structurales. Notre procédure inclut la pose de certaines contraintes structurales sous NAMD pour évaluer des énergies libres d'interaction et de déstabilisation.

Nous nous intéressons plus particulièrement à deux situations d'endommagement modifiant les liaisons Watson-Crick reliant les paires de nucléobases et plus globalement l'hélicité de l'ADN: (a) l'insertion dans le petit sillon de la benzophénone qui est un photosensibilisateur, (b) la lésion intrabrin G[8-5]C résultant d'un processus oxydatif.

Avec un cycle thermodynamique précis nous viserons à caractériser une énergie de déstabilisation $\Delta\Delta G$. Le cas (a) servira à comparer l'insertion de la benzophénone dans le petit sillon de celle entre deux nucléobases [1]. Dans un but de validation méthodologique de la méthode d'énergie libre employée, la valeur trouvée dans le cas (b) de la liaison tandem G[8-5]C sera comparée avec la valeur expérimentale de 4,0 Kcal/mol [2].

La méthode employée consiste à poser des contraintes structurales correspondant à un comportement que nous souhaitons simuler et observer. Le coût énergétique de ces contraintes est estimé avec des simulations disparition/apparition de celles-ci ainsi que celui de la solvation pour évaluer le coût énergétique d'une telle modification de l'ADN en regard avec un brin non lésé.

E. Dumont, A. Monari. *J. Phys. Chem. Lett*4:4119-4124, 2013.

Y.Wang, Y.Wang. *Chem. Res. Toxicol.*, 19(6):837-843, 2006.

*Intervenant

†Auteur correspondant: elise.dumont@ens-lyon.fr

Mots-Clés: Watson, Crick, NAMD, lésion intrabrin, énergie libre, restraints, nucléobases, hélicité, ff99bsc0, MD, ADN