

Propriétés structurales et dynamiques de fragments d'ADN reconnus préférentiellement par des protéines. Etude par RMN et modélisation moléculaire.

MAUFFRET Olivier

UMR 8113 CNRS LBPA ENS Cachan 61, av. du Pdt Wilson 94235 Cachan cedex – France

Résumé

Les fragments des génomes reconnues par des protéines se caractérisent souvent par des propriétés structurales et dynamiques originales. L'étude de ces dernières se fait en solution en utilisant principalement les techniques de Résonance magnétique nucléaire. Les progrès réalisées ces dernières années dans ces méthodes se situent au niveau 1) de la mise au point de techniques d'enrichissement des molécules en ^{13}C et ^{15}N qui permettent d'augmenter le nombre d'informations sur les molécules étudiées ; 2) de la mesure de paramètres d'un nouveau type : les couplages dipolaires résiduels qui constituent un nouvel outil pour les études structurales. L'utilisation de ces méthodes sur les systèmes que nous étudions au laboratoire : séquences terminales du génome du VIH-1 reconnues spécifiquement par l'intégrase du VIH-1 et séquences d'ADN préférentiellement reconnues et clivées par la topoisomérase II, nous a permis de progresser de façon importante dans la compréhension des mécanismes fins de reconnaissance mais aussi de coupure de l'ADN par ces enzymes. Dans le cas des séquences LTR (Long Terminal Repeat) du HIV-1 clivées très spécifiquement par l'intégrase du VIH, nous avons pu faire apparaître une pré-organisation de l'ADN qui le rend parfaitement apte à être traité de façon optimale par l'enzyme. La dynamique moléculaire en eau et ions explicites utilisant le programme AMBER permet d'avancer dans le détail des interactions et apportent des informations sur ces partenaires essentiels de la coupure que sont les ions (notamment divalents) et les molécules d'eau. Pour les ADN reconnus par les topoisomérases, des mouvements moléculaires au niveau de certains sites semblent pouvoir être corrélés avec la reconnaissance de ceux-ci par l'enzyme et sont perceptibles à la fois par les méthodes de RMN et de dynamique moléculaire.