

Ecole Doctorale des Sciences Fondamentales

SUJET DE THESE

Titre de la thèse : Etude expérimentale et numérique de la circulation des moteurs moléculaires sur l'ADN mitochondrial

Directeur de thèse : **Géraldine Farge**

Unité de rattachement : **UMR CNRS 6533 - Laboratoire de Physique de Clermont (LPC+)**

Equipe : **Pôle Physique pour la Santé et l'Environnement - Equipe Radiobiologie et intégrité des génomes**

Etablissement de rattachement : **UCA**

Courriel et téléphone : **geraldine.farge@uca.fr 04.73.40.50.52**

Co-encadrant éventuel :

Unité de rattachement :

Etablissement de rattachement :

Résumé :

Les mitochondries sont des organites qui produisent de l'ATP ("carburant" cellulaire), qui alimente la plupart des réactions dans la cellule. Elles contiennent leur propre ADN (ADNmt), et les gènes de ce génome sont copiés (répliqués) par l'ADN polymérase. Le nombre de mitochondries et la quantité d'ADNmt produit par la machinerie de réplication sont directement corrélés avec la production d'énergie cellulaire. Ainsi, la réplication de l'ADNmt représente un processus fondamental qui module le métabolisme cellulaire. La machinerie de réplication de l'ADNmt a été reconstituée *in vitro*, ce qui a ouvert la voie à la caractérisation biochimique de son fonctionnement. Pourtant, dans la cellule, l'ADNmt est rarement libre; il est en effet recouvert de nombreuses protéines qui assurent la lecture, la duplication et le maintien du matériel génétique. Les moteurs moléculaires se lient à l'ADN, tels que l'ADN polymérase, doivent donc progresser sur une molécule ainsi "encombrée", ce qui rend les collisions entre protéines inévitables.

Le but de cette thèse est d'obtenir une compréhension quantitative des collisions protéiques sur l'ADN mitochondrial (ADNmt) et de leur dynamique. Pour obtenir une image complète, une approche systématique sera utilisée, combinant une approche expérimentale et une modélisation mathématique. Pour l'approche expérimentale, les protéines "en action" seront visualisées en utilisant des outils biophysiques à l'échelle de la molécule unique, tels que la manipulation acoustique de l'ADN et la microscopie de fluorescence. Pour les simulations numériques, nous utiliserons la dynamique de Langevin, qui prend en compte les détails de l'ADN et des protéines, et les simulations de Monte Carlo pour accéder à des échelles de temps et de longueur similaires aux conditions expérimentales.

Mots-clés:

Biophysique expérimentale, techniques à l'échelle de la molécule unique, simulation numérique

Références:

Farge et al., Nucleoid packaging blocks replication and transcription of mitochondrial DNA. Cell Reports. 2014

Farge et al., Protein sliding and DNA denaturation are essential for DNA organization by the human mitochondrial transcription factor A Nature Communications. 2012

Traverso et al., Allosteric through protein-induced DNA bubbles. Sci Rep. 2015