

## Master 2 Project:

### Understanding formation and repair of 8-oxoguanines damages in the nucleosomal DNA using multiscale simulations

**Supervisor:** Natacha Gillet ([natacha.gillet@ens-lyon.fr](mailto:natacha.gillet@ens-lyon.fr))

**Place :** Laboratoire de Chimie (Lyon, France)

#### Project

Light, oxidative stress or exogenous molecules can modify the well-designed structure of DNA by inducing nucleobases lesions. The accumulation of these damages can hinder the DNA transcription or replication and lead to mutations, cell apoptosis or cancers. As a consequence, numerous studies focus on the elucidation of the mechanisms of damages formations or their repair by dedicated proteins. Because of the complexity of the DNA molecule in its biological context, the problem becomes rapidly combinatorial, involving sequence, structural and dynamical effects. Indeed, beyond the double strand structure, the DNA polymer is wrapped around a core of eight proteins call histones to form nucleosomes.[1] This specific and dynamical environment mechanically constrains the DNA conformation and creates an heterogeneous electrostatic field, which impacts the physicochemical properties of the nucleobases, their reactivity and their accessibility to protein interacting with DNA.

In this project, we focus on the 8-oxoguanine damage which results from the oxidation of a guanine. This damage is known to modify the DNA conformation, and also to evolve to secondary damages and abasic sites because of its redox properties. On the other hand, it is recognized by several proteins such glycosylases for its repair. We thus plan in this project to use classical molecular dynamics simulations to explore the conformational behavior of the 8-oxoguanine in the context of nucleosomal DNA its possible interaction with repair proteins. These methods have been successfully used in our group for simulations of damaged nucleosomal DNA [2-4] and of glycosylase-damage DNA interaction [5]. We aim to go further in the analysis of the combinatorial mechanisms at play in the damage behavior in the nucleosomal DNA environment by inclusion of dedicated machine learning approaches. This project is part of a collaboration with an experimental group at IAB, Grenoble, to propose a repair mechanism hypothesis involving different proteins. The simulations performed during this master will be helpful to decide which damaged sequences will be selected for the experimental and computational studies of protein and nucleosome interplay.

The candidate must have a background and/or interest in physical chemistry, biochemistry or molecular biology. Competences in programming, computational chemistry or bioinformatics are also welcomed. PhD application is open in the continuation of this master project.



## **Simulations numériques pour la compréhension de la formation et la réparation des 8-oxoguanines dans l'ADN nucleosomal**

**Encadrante:** Natacha Gillet ([natacha.gillet@ens-lyon.fr](mailto:natacha.gillet@ens-lyon.fr))

Laboratoire de Chimie (Lyon, France)

### **Projet**

La structure de l'ADN, essentielle à la conservation du code génétique, peut être endommagée par la lumière, le stress oxydant, des molécules exogènes... L'accumulation de ces dommages conduit à l'altération des processus de transcription et de réplication, induisant des mutations, la mort cellulaire ou la formation de tumeurs. De fait, de nombreuses études s'intéressent aux mécanismes de formation de ces dommages et à leur réparation par des protéines dédiées. Toutefois, au niveau moléculaire, la complexité de l'ADN et de son contexte biologique rend ce problème hautement combinatoire, mêlant effets de séquence et comportements structuraux et dynamiques. En effet, au de-delà de la structure en double hélice, la molécule d'ADN est compactée autour de cœurs de 8 protéines, les histones, pour former des nucléosomes.[1] Cet agencement contraint mécaniquement l'ADN et crée un environnement électrostatique hétérogène qui impacte les propriétés physico-chimiques des bases azotées; leur réactivité ainsi que leur accessibilité aux protéines interagissant avec l'ADN.

Dans ce projet, nous nous intéressons à la 8-oxoguanine, résultante de l'oxydation d'une guanine. Ce dommage est connu pour modifier la conformation de l'ADN mais également pour évoluer vers d'autres dommages voire en site abasique du fait de ses propriétés rédox. Cependant, plusieurs protéines de réparations sont capables de le reconnaître. Nous souhaitons donc utiliser des approches de dynamiques moléculaires classiques pour explorer le comportement conformationnel de la 8-oxoguanine au sein du nucléosome et ses possibles interactions avec des enzymes de réparation. Ces approches ont déjà été appliquées pour modéliser des nucléosomes endommagés [2-4] ou une interaction protéine-dommage [5]. À terme, nous aimerions développer des outils d'intelligence artificielle afin d'améliorer l'analyse de nos trajectoires complexes. Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une collaboration avec l'IAB, Grenoble, qui vise à étudier une hypothèse de mécanisme de réparation impliquant différentes protéines. Les simulations réalisées durant ce stage permettront de mieux définir les séquences à sélectionner pour l'étude expérimentale et computationnelle des interactions protéines-ADN.

La personne candidate doit avoir des compétences et/ou un intérêt pour la chimie-physique, la biochimie ou la biologie moléculaire. Des compétences en programmation, chimie théorique ou bioinformatique sont aussi la bienvenue. Il sera possible de postuler à une bourse de thèse à la suite de ce master.



### References

- (1) McGinty, R. K.; Tan, S. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (6), 2255–2273. <https://doi.org/10.1021/cr500373h>.
- (2) E. Bignon, V. E. P. Claerbout, T. Jiang, C. Morell, N. Gillet, E. Dumont, *Sci. Rep.* 2020, 10, 17314.
- (3) E. Bignon, N. Gillet, T. Jiang, C. Morell, E. Dumont, *J. Phys. Chem. Lett.* 2021, 12, 6014
- (4) E. Matoušková, E. Bignon, V. E. P. Claerbout, T. Dršata, N. Gillet, A. Monari, E. Dumont, F. Lankaš, *J. Chem. Theory Comput.* 2020, 16, 5972
- (5) Bignon, E.; Gillet, N.; Chan, C.-H.; Jiang, T.; Monari, A.; Dumont, E. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* **2021**, *19*, 2861–2869. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.04.055>.

