**Titre de la thèse en français et en anglais :**

**Titre.** Étude de l’adsorption de protéines sur des monocouches de silanes et de leur impact sur la reconnaissance moléculaire, par simulations de dynamique moléculaire.

**Title.** Study of protein adsorption on silane monolayers and their impact on molecular recognition, by Molecular Dynamics simulations.

**Résumé et mots-clés, en français et en anglais :**

**Résumé.** Des dispositifs de diagnostic clinique prometteurs reposent sur la capture de l’analyte à détecter par reconnaissance moléculaire, grâce à des protéines immobilisées sur une surface. Cependant, l’adsorption sur une surface peut engendrer à des changements de conformation dans la structure de la protéine, conduisant à une perte de bioactivité. Les monocouches auto-assemblées de molécules de silane sont largement utilisées pour fonctionnaliser les surfaces de SiO2. Notre objectif est de déterminer l’impact de la charge du groupement terminal et de la longueur de la chaîne alkyle, qui modifient la charge et l’hydrophobicité de la surface, sur la conformation de la protéine adsorbée et sur ses interactions avec un ligand ou une autre protéine. Les simulations de dynamique moléculaire sont bien adaptées pour étudier l’adsorption des protéines, car elles renseignent sur les interactions protéine - surface et sur les changements de conformation à l’échelle atomique. De plus, les simulations de dynamique moléculaire dirigées, ou *steered molecular dynamics* (SMD), qui modélisent la spectroscopie à force atomique (AFM), apportent des informations complémentaires concernant la force des interactions ligand - récepteur et leur dynamique.

Un système de dynamique moléculaire a été développé (Gromacs, champ de force adapté de OPLS tout-atome). La structure des différentes monocouches de silanes, variant par leur densité et la nature des molécules de silane (longueur de la chaîne alkyle, charge du groupement terminal) a été étudiée et validée qualitativement par des expériences de FTIR et d’XPS. Par ailleurs, l’organisation des molécules d’eau et des ions à l’interface a été analysée. Ensuite, l’adsorption de la streptavidine sur des monocouches de silanes et son impact sur les interactions avec la biotine ont été étudiés. Il a été démontré que l’adsorption de la streptavidine engendre des changements de conformation qui dépendent du type de monocouche de silanes. En couplant simulations de dynamique moléculaire et simulations SMD, le type de monocouche de silanes le plus adapté pour immobiliser la streptavidine tout en préservant ses interactions avec la biotine a été identifié. La même méthodologie a été appliquée pour étudier l’adsorption du récepteur cellulaire ACE2 sur des monocouches de silanes et son effet sur les interactions avec le domaine de liaison au récepteur de la protéine spike du SARS-CoV-2.

**Mots-clés.** Monocouches de silanes, adsorption de protéines, interactions streptavidine - biotine, complexe ACE2 - protéine spike, simulations de dynamique moléculaire

**Abstract.** Promising clinical diagnosis tools are based on the capture of the analyte to be detected by adsorbed proteins through molecular recognition. However, protein adsorption on surfaces can induce conformational changes in the protein structure, resulting in a loss of bioactivity. Among surfaces, self-assembled monolayers of silane molecules are widely used to functionalize SiO2. Our objective is to decipher the impact of silane head-group charge and alkyl chain length, which vary the charge and hydropathy of the surface, on the conformation of the adsorbed protein and on its further interactions with a ligand or another protein. Molecular Dynamics (MD) simulations are well-suited to investigate protein adsorption, as they give insight into protein-surface interactions and conformational changes at atomic scale. Furthermore, Steered Molecular Dynamics (SMD) simulations, that mimic Atomic Force Microscopy (AFM) spectroscopy, provide additional information regarding forces and dynamics of ligand-receptor interactions.

Firstly, a MD simulation system was developed (Gromacs, force field based on OPLS-AA). The structure of the silane monolayers, including various alkyl chain lengths, head-group charges and surface coverages, were investigated and qualitatively validated by FTIR and XPS experiments. Furthermore, the structural properties of interfacial water and ions were deciphered. Then, the effect of streptavidin adsorption on silane monolayers on its subsequent interactions with biotin was deciphered. It was shown that streptavidin adsorption on silane monolayers induces conformational changes which depend on the type of silane molecules. By coupling MD and SMD simulations, it was possible to identify which type of silane monolayer is better suited to immobilize streptavidin while keeping its interactions with biotin. The same methodology was applied to decipher ACE2 cell receptor adsorption on silane monolayers and its effect on interactions with the receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike protein.

**Keywords.** Silane monolayers, protein adsorption, streptavidin - biotin interactions, ACE2 - spike protein complex, Molecular Dynamics simulations