



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **8 juin 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Emmanuelle BIGNON**

Titre de la thèse : « *Etude théorique de lésions complexes de l'ADN : de la formation à la réparation.* »



### RÉSUMÉ DE THÈSE :

Ce travail de thèse vise à étudier l'endommagement de l'ADN, de la formation de lésions à leur réparation par des méthodes de modélisation moléculaire. Plusieurs projets ont pris forme dans ce contexte, lesquels peuvent être classés en trois grandes catégories. D'un côté, nous nous sommes intéressés la formation de lésions induites par des agents mutagènes. Nous avons étudié les mécanismes de formation de la 8-oxo-7,8-dihydroguanine (8oxoG), mais aussi le caractère de photosensibilisateur endogène de la pyrimidine 6-4 pyrimidone (6-4PP), et la photosensibilisation de l'ADN par deux anti-inflammatoires : le kétoprofène et l'ibuprofène. D'un autre côté, les propriétés mécaniques de l'ADN endommagé ont été simulées. La structure de lésions complexes est d'une importance capitale pour comprendre la manière dont elles sont réparées. Malheureusement, seulement peu de structures RMN et cristallographiques sont disponibles à ce jour. Pour pallier à ce manque et obtenir des informations sur leur dynamique, nous avons étudié un panel de lésions complexes : les clusters de sites abasiques, les pontages inter-brins, et la photolésion 6-4PP. De même, nous nous sommes penchés sur les modes d'interaction de certaines polyamines avec l'ADN, ces molécules étant connues pour interagir avec la double hélice. Enfin, la troisième partie de cette thèse concerne les interactions ADN-enzyme de réparation. En perspective avec l'étude de clusters d'abasiques, nous avons étudié le comportement dynamique du même système, cette fois-ci en interaction avec l'endonucléase APE1. Nous nous sommes également penchés sur les interactions entre la glycosylase Fpg avec un oligonucléotide contenant un tandem de lésions 8-oxoG d'un côté, et un cluster de lésions 8-oxoG - site abasique de l'autre. Ces multiples projets ont permis l'accumulation de nouvelles connaissances à propos des lésions complexes de l'ADN, et ont également apporté un appui computationnel aux expérimentations, qui peuvent se révéler très délicates dans ce domaine. Nos résultats ouvrent de larges perspectives dans le domaine de la pharmacologie, la cosmétique et plus généralement la compréhension du vivant.