



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **29 novembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame VALAT Jessica**

Titre de la thèse : : « *Rôle des hélicases à ARN DDX5 et DDX17 dans la maturation des ARN en lien avec l'organisation 3D de la chromatine* »

### Résumé



Au cours de la transcription par l'ARN polymérase II chez les eucaryotes, les transcrits en cours de synthèse sont soumis à diverses étapes de maturation qui permettent de former des ARN messagers fonctionnels. Parmi ces étapes on retrouve l'ajout d'une coiffe en 5', l'épissage et le clivage suivi de l'ajout d'une queue polyA en 3'. Au cours de ma thèse je me suis intéressée aux mécanismes régulant l'épissage (et plus particulièrement l'épissage alternatif) et la maturation en 3' des transcrits. L'épissage alternatif est un mécanisme qui permet de produire différents ARNs messagers à partir d'un même ARN pré-messager. La reconnaissance d'un site de polyadénylation est une étape importante qui assure une terminaison transcriptionnelle correcte conduisant à l'obtention d'ARNs messagers matures polyadénylés.

Les hélicases à ARN DDX5 et DDX17 sont impliquées dans plusieurs étapes de la régulation de l'expression des gènes dont l'épissage et la terminaison. D'un point de vue mécanistique, DDX5 et DDX17 interagissent avec différents facteurs pour exercer leurs fonctions à l'interface entre la chromatine et les machineries de transcription et de maturation des ARNs. C'est le cas notamment du facteur d'insulation CTCF, qui est impliqué dans la structuration 3D de la chromatine mais également dans la régulation de l'épissage alternatif et de la terminaison. De plus, plusieurs études proposent que l'organisation tridimensionnelle du génome pourrait moduler l'épissage et le choix du site de polyadénylation.

## RÉSUMÉ

Je me suis donc intéressée à l'impact de l'altération de l'expression de DDX5/17 sur l'organisation 3D des gènes et aux conséquences sur la régulation de l'épissage et de la terminaison transcriptionnelle, en particulier dans les cellules de neuroblastome.

Dans le cadre d'une étude impliquant plusieurs autres membres de l'équipe, j'ai montré que DDX5/17 co-régule avec CTCF l'épissage alternatif, la maturation en 3' et la terminaison d'un certain nombre de transcrits. De plus, les régions promotrices et terminatrices des gènes régulés par DDX5/17 ainsi que les exons internes ciblés par ces facteurs, sont enrichis en sites de fixation pour CTCF. Les gènes régulés par ces hélicases sont préférentiellement organisés en boucles chromatiniennes reliant le premier exon à l'exon interne ou terminal régulé. Nous avons également montré sur deux gènes cibles que DDX5/17 stabilisent leur configuration en boucle reliant promoteur et terminateur. Enfin, nous avons montré que la formation d'une boucle entre le promoteur et un exon interne ou terminal est suffisante pour stimuler l'inclusion de l'exon ciblé.

Ainsi les résultats obtenus montrent un lien mécanistique entre l'organisation 3D du génome et la régulation de l'épissage alternatif et de la terminaison, médiée par DDX5/17 et CTCF.

Une conséquence de la dérégulation de la terminaison est l'allongement des transcrits en 3' qui peut engendrer la formation de transcrits chimériques, voire de protéines chimériques. J'ai validé l'expression accrue de certains de ces transcrits et la formation d'une protéine chimérique en absence de DDX5/17.

**Mot clés :** Transcription, épissage alternatif, polyadénylation, DDX5/17, chromatine, 3D