



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 janvier 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame NOURI Sirine**

Titre de la thèse : « *Développement de nouvelles méthodes RMN pour étudier la dynamique des miARNs* »

Résumé



Les ARN non-codants ont été découverts au cours des dernières décennies et sont impliqués dans de nombreux processus biologiques. La compréhension des mécanismes qui permettent à ces ARN de remplir leur fonction est essentielle, tant au niveau fondamental que dans la perspective d'applications thérapeutiques. La Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) des liquides est un outil d'analyse unique qui permet de caractériser la structure et la dynamique des ARN.

L'objectif de cette thèse est le développement de nouvelles méthodes RMN pour décrire la dynamique complexe des ARN. Une attention particulière est portée sur le précurseur du micro ARN let-7, un système biologique intéressant car sa dérégulation conduit au développement de maladies cellulaires telles que le cancer. Cet ARN a une structure en tige et boucle. En raison de sa taille et de la flexibilité inhérente à sa grande boucle, l'étude de cet ARN par RMN est complexe et innovante.

Dans un premier temps, les travaux de recherche portent sur la mise en place d'un protocole expérimental de production d'échantillons d'ARN hautement concentrés et très purs pour la RMN. Ensuite, une nouvelle stratégie d'attribution des spectres RMN est exposée. Elle s'applique aux ARN composés de grands éléments non structurés. Ces méthodes sont utilisées pour étudier la structure et la dynamique du précurseur du micro ARN let-7. Des données expérimentales ont été mesurées sur cet ARN à partir de deux techniques analytiques : la diffusion de rayons X aux petits angles et la spectroscopie RMN (couplages dipolaires résiduels externes ou induits par le champ). Ces données expérimentales sont utilisées pour sélectionner un ensemble de conformations parmi une base de données générée par des simulations de dynamique moléculaire. L'ensemble sélectionné est choisi pour représenter au mieux les données expérimentales. À partir de l'analyse structurale de cet ensemble de conformations et d'expériences RMN qui caractérisent des phénomènes d'échange lents au sein de l'ARN, nous avons pu proposer une hypothèse : la combinaison de transitions dynamiques

rapides et lentes au sein de la grande boucle de l'ARN permet d'expliquer la capacité de cet ARN à interagir avec différentes protéines.