

Projet de thèse 2018 : Fonction des ARNs circulaires chez les archées

Laboratoire d'Optique et Biosciences, Ecole Polytechnique, Palaiseau.

Contact : Hubert Becker, hubert.becker@polytechnique.edu,

Les ARNs circulaires (circRNAs) sont des molécules d'ARN dépourvues d'extrémités. Cette structure circulaire, inaccessible pour les exonucléases, leur confère probablement une remarquable stabilité. Ces dernières années, les circRNAs ont été identifiés dans les 3 domaines du vivant grâce aux avancées des techniques de séquençage à haut-débit.

Chez les eucaryotes, les ARNs circulaires sont impliqués dans différents processus physiologiques fondamentaux tels que le contrôle de l'expression de gènes (éponges à siRNA), la régulation de la transcription, le vieillissement, le développement des tissus ou de pathologies. Cette diversité de rôles fonctionnels confère aux circRNAs un fort potentiel d'application, comme par exemple une utilisation en tant que biomarqueurs pour le diagnostic de cancers.

Chez les archées, l'importance fonctionnelle des circRNAs n'est pas connue alors qu'ils ont été identifiés dans plusieurs archées hyperthermophiles. Nous avons identifié, chez l'archée *Pyrococcus abyssi*, l'ARN ligase Pab1020, avec une activité de circularisation de molécules d'ARNs linéaires. Par des approches d'immunoprécipitation et séquençages, nous avons aussi identifiés pour *P. abyssi* le transcriptome circulaire, composé en majorité des ARNs Box C/D, qui sont des ARNs guides essentiels pour la méthylation spécifique des ARNs ribosomiaux.

Notre projet multidisciplinaire a pour objectif :

- i) de définir, chez les archées, **la contribution de la circularisation** des ARNs Box C/D des circRNAs en terme de stabilité, d'efficacité et spécificité lors de la méthylation de l'ARN ribosomal (tests biochimiques comparatifs avec des ARNs de formes linéaires et circulaires)

- ii) d'acquérir des informations **mécanistiques et structurales du complexe** Pb1020-circRNA Box C/D (définir la spécificité et les motifs de séquence ou de structure ARN reconnus par l'ARN ligase ; rayons X et diffusion de neutrons en collaboration)

- iii) de définir **l'étendue des circRNAs d'archée** dans la nature (microbiologie et séquençage d'ARN issus d'autre organismes contenant l'ARN ligase Rnl3). Identifier les circRNAs fonctionnels les plus importants.

Ce projet permettra de mieux comprendre la diversité et le mode de régulation du transcriptome circulaire, avec un fort potentiel d'applications en biotechnologie et diagnostic.

Référence : Becker, H.F., Heliou, A., Djaout, K., Lestini, R., Regnier, M., Myllykallio, H., 2017. High-throughput sequencing reveals circular substrates for an archaeal RNA ligase. RNA biology, 1-11.