



PPSM - Soutenance de thèse

17 Septembre 2015- 14h00

Auditorium D. Chemla (bâtiment de l'institut d'Alembert)

Laura Nodin

Directeurs de thèse : Joanne Xie, Philippe Fossé, Olivier Mauffret

«Synthèse et étude d'oligonucléotides modifiés. Développement de sondes chimiques ciblant le ribose de l'ARN»

Un très grand nombre de travaux de recherche fait état de l'intérêt des oligonucléotides en tant qu'agents thérapeutiques. Les modes d'actions envisageables sont très variés (thérapie antisens, antigène, interférence ARN, etc.). Cependant, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des oligonucléotides naturels ne permettent pas leurs utilisations in vivo. Leurs propriétés peuvent être améliorées par des modifications chimiques. Notre travail consiste à synthétiser une nouvelle génération d'oligoribonucléotides modifiés : les oligomères de nucléosides aminoxy acides. Dans ces oligomères, la liaison phosphodiester de l'ARN est remplacée par une liaison N-oxy-peptidique -CONHO-. Cette liaison est stable vis-à-vis des hydrolyses chimiques et enzymatiques et est facilement engagée dans des liaisons hydrogène. La préparation de différents nucléosides aminoxy esters protégés à partir de l'uridine ou du D-(+)-glucose est présentée. Par ailleurs, les N-oxy PNA constituent une autre famille d'oligonucléotides modifiés présentant une liaison N-oxy-peptidique. L'analyse structurale des monomères et des dimères de N-oxy PNA est détaillée. De plus, un projet en collaboration avec le LBPA s'intéresse à une méthode de détermination de la structure secondaire des ARN. Dans ce but, nous avons conçu, synthétisé et étudié des sondes chimiques ciblant le ribose des nucléotides non appariés d'ARN. L'emploi de catalyseurs nucléophiles comme la DMAP permet d'augmenter la réactivité des sondes.

PPSM

ENS Cachan – 61 avenue du Président Wilson

94235 Cachan Cedex – France

Tél : +33 1 47 40 53 38 – Fax : +33 1 47 40 24 54

e-mail : ahusson@ppsm.ens-cachan.fr

site web : <http://www.ppsm.ens-cachan.fr>

