

1. *Résumé/Abstract*

1.1 **Résumé**

Selon l'hypothèse du monde à ARN, les acides ribonucléiques (ARN) primitifs sont supposés agir comme des molécules porteuses de l'information génétiques et catalyseurs des réactions enzymatiques nécessaires à l'origine de la vie. Cependant, synthétiser l'ARN reste un défi dans des conditions abiotiques, pour plusieurs raisons. L'une d'entre elles est la haute température de dénaturation des duplex d'ARN, qui sont les produits finaux d'une synthèse par réplication d'un brin grâce à son complémentaire. Notre objectif est de comprendre comment la dénaturation dépend de la séquence en utilisant des simulations de dynamique moléculaire tous atomes. Les modèles des plus proches voisins fournissent une prédiction phénoménologique, généralement précise, de la température de fusion, mais ils ne fournissent pas une image moléculaire détaillée du mécanisme de dépliage sous-jacent. Nous utilisons une méthode spécifique d'échantillonnage avancé permettant d'effectuer de nombreuses simulations simultanément le long de l'équivalent d'une échelle de température, ce qui permet d'explorer la séparation thermique des duplex tout en accélérant l'échantillonnage conformationnel. Nos courbes de fusion simulées de duplex expérimentaux de différentes tailles ainsi que de duplex de dodécamères à motifs différents sont en accord remarquable avec les données expérimentales disponibles et les prédictions des modèles des plus proches voisins. Cependant, elles éclairent de manière inédite le mécanisme de dépliage, qui s'écarte significativement de l'image à 2 états habituellement utilisée pour décrire l'équilibre de repliement/dépliement des duplex. Étant donné que les ARN primitifs pourraient présenter des défauts chimiques dans leur structure, nous étudions également comment les modifications du squelette des acides nucléiques (acides xénonucléiques) influencent le paysage conformationnel et le comportement de dépliage. Cela nécessite une reparamétrisation spécifique des modèles d'interactions moléculaires utilisés pour les simulations, et nous montrons que certains de ces modèles sont capables de capturer le comportement de fusion des duplex même de légères modifications du squelette alors que le comportement d'autres modifications en dynamique moléculaire ne suivent pas

les tendances expérimentales.

1.2 Abstract

In the RNA world hypothesis, primitive RiboNucleic Acids (RNA) are assumed to act as the molecules bearer of the genetic information while being able to catalyse reactions necessary to the origins of life. However, the template-directed synthesis of RNA with its complementary strand remains challenging under abiotic conditions, for several reasons. One is the high melting temperature of RNA duplex, which are the end-products of a template-directed synthesis. Our aim is to understand how melting depends on sequence using all-atom molecular dynamics simulations. Nearest-neighbor models provide a phenomenological, and usually accurate, prediction of the melting temperature, but they do not provide a detailed molecular picture of the underlying unfolding mechanism. We use a specific enhanced sampling scheme allowing to perform many simulations simultaneously along the equivalent of a temperature-ladder that allow to probe the thermal separation of the duplex while accelerating conformational sampling. Our simulated melting curves of differently sized experimental duplex and dodecamer duplex of different patterns are in remarkable agreement with available experimental data and the predictions of nearest-neighbor models. However, they shed unprecedented light on the unfolding mechanism, that is seen to significantly deviate from the 2-state picture that is usually employed to describe the folding/unfolding equilibrium of duplex. Considering that primitive RNAs could have chemical defects in their backbone, we also investigate how modifications of the nucleic acid backbone (XenoNucleic Acids) influence the conformational landscape and unfolding behavior. This requires specific reparametrization of the molecular interaction models used for the simulations, and we show that these models are able to capture the melting behavior of the duplex of even minor changes of the backbone whereas the behavior in molecular dynamics of other modifications doesn't follow the experimental tendencies .