



Avis de Soutenance

Madame Isabelle SIMON

Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Vers la conception de riborégulateurs synthétiques modulant l'activité du facteur de terminaison de la transcription Rho

dirigés par Monsieur Marc BOUDVILLAIN

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : CBM - Centre de Biophysique Moléculaire

Soutenance prévue le **lundi 13 décembre 2021** à 14h00

Lieu : CNRS Centre Limousin Poitou-Charentes, 3E avenue de la recherche scientifique, CS 10065, 45071 ORLEANS
Cedex 02

Salle : Auditorium Charles Sadron

Composition du jury proposé

M. Marc BOUDVILLAIN	CNRS Orléans	Directeur de thèse
M. Konstantin BRODOLIN	CNRS Montpellier	Rapporteur
M. Johannes GEISELMANN	Université Grenoble-Alpes	Rapporteur
M. Jérôme BONNET	CNRS Montpellier	Examineur
Mme Agnès DELMAS	CNRS Orléans	Examinatrice

Mots-clés : ARN, biologie moléculaire, biologie synthétique, riborégulateurs, Rho, Terminaison de la transcription

Résumé :

La biologie synthétique est une discipline qui a pour but de concevoir des objets et des systèmes biologiques nouveaux ou de reprogrammer des systèmes biologiques naturels pour leur faire effectuer une tâche précise. Un défi majeur en biologie synthétique est d'assurer un contrôle rigoureux de l'expression des gènes et des flux métaboliques dans les cellules dédiées à la bio-production ou la thérapie. Bien que des switches inductibles régulant généralement la transcription ou la traduction aient déjà été développés, leur utilité pratique est limitée par une faible diversité d'inducteurs / stimuli adaptés et par des gammes dynamiques souvent sous-optimales. Il devient de plus en plus clair qu'un contrôle optimal exigera la mise en place de réseaux de régulation complexes imitant les réseaux multicouches existant dans la nature. Afin d'élargir le panel de composants moléculaires permettant un tel contrôle, l'objectif de cette thèse était de concevoir un riboswitch synthétique capable de contrôler la terminaison de la transcription Rho-dépendante et potentiellement « adossable » à d'autres types de riborégulateurs. Rho est un facteur protéique bactérien ATP-dépendant qui induit la terminaison de la transcription pour de nombreux gènes. J'ai développé un prototype de riboswitch Rho-dépendant en modifiant un riborégulateur naturel présent dans la partie 5' non traduite de l'opéron pgaABCD d'E coli avec un aptamère reconnaissant la théophylline. En parallèle, j'ai caractérisé différents facteurs Rho phylodivergents dans l'espoir que certains présentent une sensibilité accentuée à la structuration de l'ARN, une propriété qui pourrait éventuellement être utilisée pour augmenter la réponse d'un riboswitch synthétique Rho-dépendant. Enfin, j'ai développé un essai fluorescent de l'activité hélicase du facteur Rho permettant un débit de caractérisation élevé en microplaques. Mes résultats renforcent notre compréhension des mécanismes de la terminaison Rho-dépendante, offrent un premier exemple de riboswitch synthétique reposant sur ce mécanisme et ouvrent des perspectives intéressantes pour un meilleur contrôle des circuits synthétiques de régulation génique.