



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Ecole Doctorale

Soutenance de thèse

Monsieur François MANGE

Titulaire d'une Maîtrise universitaire ès Sciences
en biologie médicale de l'Université de Lausanne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de

Doctorat ès sciences de la vie (PhD)

de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

La régulation diurne de l'ARN polymérase III et le rôle de MAF1 dans le foie

Directrice de thèse :

Madame la Professeure Nouria HERNANDEZ

Cette soutenance aura lieu le

lundi 29 janvier 2018 à 17h30

à l'Auditoire C, Bâtiment Génopode,
Quartier UNIL-Sorge, 1015 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'Ecole Doctorale

15.01.2018

La régulation diurne de l'ARN polymérase III et le rôle de MAF1 dans le foie

François MANGE, Centre Intégré de Génomique

L'information génétique est contenue dans le génome, qui consiste en une très longue molécule d'acide déoxyribonucléique (ADN). Le génome présent dans le noyau des cellules composant les organismes vivants est nécessaire au développement ainsi qu'au bon fonctionnement de ces derniers. L'expression d'un gène et de sa protéine correspondante se déroule en deux étapes : (1) la chaîne d'ADN sert de matrice pour la polymérisation d'une chaîne d'acide ribonucléique (ARN), (2) la chaîne d'ARN sert ensuite de matrice pour la polymérisation d'une chaîne protéique. Le niveau d'expression d'un gène est régulé par de nombreux complexes protéiques qui vont intervenir soit dans la première étape, nommée transcription, soit dans la deuxième étape, nommée traduction. Les complexes protéiques capable de polymériser de l'ARN se nomment ARN polymérases ADN dépendantes (ARN polymérase). L'ARN a pendant longtemps été considéré comme une molécule intermédiaire, entre ADN et protéines, ces dernières étant les principales effectrices des fonctions cellulaires. Cependant, au fil des décennies, il est devenu évident que l'ARN en tant que tel joue un rôle primordial pour le métabolisme des cellules. Parmi les ARN polymérases, il en est deux qui s'occupent de la synthèse d'ARN ne codant pas pour des protéines, dont celle qui nous intéresse ici se nomme l'ARN polymérase III (Pol III). Les ARN transcrits par la Pol III sont nécessaires à la traduction des autres ARN en protéines. La transcription par la Pol III permet donc d'augmenter les capacités biosynthétiques des cellules (possibilité de produire plus de protéines), elle est donc très étroitement régulée. Parmi ses régulateurs, MAF1 est une phosphoprotéine qui permet d'adapter la transcription de la Pol III en fonction de l'état nutritionnel de la cellule, permettant ainsi de limiter l'activité de la Pol III dans des conditions adverses, comme le manque de nourriture.

Ma thèse a permis d'établir le profil d'activité de la Pol III au cours d'une journée dans le foie d'une souris. J'ai découvert un nouveau mécanisme de régulation de la Pol III qui implique l'horloge circadienne et qui permet l'augmentation de l'activité de la Pol III durant la journée, en préparation de l'apport de nourriture qui surviendra la nuit. Durant ma thèse, je me suis également intéressé à une souris ayant une délétion du gène *Maf1*. Ces souris ont une activité augmentée de la Pol III et sont protégées contre l'obésité induite par un régime riche en matière grasse. Je me suis donc également intéressé au rôle de MAF1 sur le métabolisme des lipides et j'ai pu mettre en évidence les nombreux gènes et protéines influencés directement ou indirectement par MAF1.