



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Soutenance de thèse

Madame Violeta CASTELO SZEKELY

Titulaire d'un Master en neurosciences
de la *Vrije Universiteit Amsterdam*, Pays-Bas
et de la *Charité - Universitätsmedizin Berlin*, Allemagne

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Doctorat ès sciences de la vie (PhD)
de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

Translational regulation of rhythmic and constitutive gene expression

Directeur de thèse :

Monsieur le Professor David GATFIELD

Cette soutenance aura lieu le

Vendredi 21 septembre 2018 à 17h00

Auditoire C, bâtiment Génopode, quartier UNIL-Sorge, 1015 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'Ecole Doctorale

RÉGULATION TRADUCTIONNELLE DE L'EXPRESSION GÉNIQUE RYTHMIQUE ET CONSTITUTIVE

Violeta CASTELO-SZEKELY

Center for Integrative Genomics

Les fluctuations environnementales dues à la rotation de la Terre sont prévisibles; par conséquent, être capable de les anticiper offre un avantage à tout système vivant. Pour ce faire, la plupart des organismes ont développé des horloges circadiennes (du latin "*circa*": presque, et "*diem*": un jour), responsables de multiples rythmes physiologiques, tels que le sommeil, l'alimentation, ou le rythme cardiaque. Les rythmes physiologiques sont générés par *l'expression des gènes*: le processus en deux étapes dans lequel l'information codée dans l'ADN est utilisée pour synthétiser des protéines. En premier lieu, l'ADN est *transcrit* en ARN; en second, l'ARN est *traduit* en une protéine. L'expression génique circadienne est générée par la transcription rythmique d'un ensemble de gènes, connus comme des *gènes d'horloge de base*, avec une période d'environ 24 heures, qui conduisent alors la transcription rythmique de différents outputs d'horloge dans chaque organe. Cependant, une accumulation rythmique de protéines qui n'est pas expliquée par la transcription est largement observée, ce qui suggère une origine post-transcriptionnelle.

Au cours de ma thèse, j'ai étudié comment la traduction peut contribuer à l'élaboration des rythmes circadiens dans le foie et les reins de la souris. J'ai observé que la régulation traductionnelle est principalement organe-spécifique, expliquant ainsi les spécificités des organes dans les outputs d'horloge.

Pendant la traduction, l'ARN est scanné linéairement jusqu'à trouver la séquence codante principale (CDS) pour synthétiser une protéine. Cependant, sur certains ARN, la traduction de séquences courtes (appelées *uORFs*, ou *cadres de lecture ouvert en amont*) situées avant le CDS, peuvent diminuer la quantité de protéine produite. Lorsque certains uORFs sont traduits, une protéine appelée DENR est nécessaire pour la réinitiation de la traduction sur le CDS. Nous avons trouvé que les cellules dépourvues de DENR ont une période circadienne plus courte que 24 heures, ce qui indique que la traduction des uORFs et la réinitiation ultérieure régule la fonction circadienne.

Dans la deuxième partie de ma thèse, j'ai étudié la régulation de la traduction par les uORF et la réinitiation, en identifiant les cibles de DENR dans l'ensemble du génome. 240 gènes requièrent DENR pour une synthèse protéique efficace dans des cellules de souris, dont la majorité étaient impliqués dans la prolifération cellulaire. Parmi les cibles de DENR, j'ai identifié *Clock* - un des gènes d'horloge de base, contenant deux uORFs. J'ai trouvé que DENR était nécessaire pour la synthèse d'une forme alternative de la protéine CLOCK quand le deuxième des uORFs est traduit. En résumé, ces études ont mis en évidence l'importance des uORFs pour la régulation traductionnelle de l'expression des gènes et de la fonction de l'horloge circadienne.