

Ecole doctorale de Neurosciences
des Universités de Lausanne et Genève

Soutenance de thèse

Madame Georgia KATSIoudi

Titulaire d'un « Research Master in Cognitive and Clinical Neuroscience »
de l'Université de Maastricht, Pays-Bas

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de
Docteur ès Neurosciences (PhD)
des Universités de Lausanne et Genève, sa thèse intitulée :

**A study of the role of nonsense-mediated mRNA decay
in circadian timekeeping using a novel mouse model**
(présentation en anglais)

Directeur·trice de thèse :

Monsieur le Professeur David GATFIELD

Cette soutenance aura lieu le

Jeudi 7 juillet 2022 à 16h00

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

L'entrée est publique

Prof. Lorenz Hirt
Ecole doctorale de Neurosciences

Les rythmes circadiens et l'ARNm

Georgia Katsioudi, Center for Integrative Genomics, FBM, UNIL

Les rythmes circadiens sont des horloges biologiques internes, qui existent dans presque tous les organismes vivants, des cyanobactéries à l'homme, en passant par les plantes, ils assurent un rôle essentiel à la survie de ces derniers. Les rythmes circadiens permettent de synchroniser la physiologie et le comportement des êtres vivants avec de l'alternance du jour et de la nuit ; provoquée par la rotation naturelle de la terre sur elle-même. Ainsi, c'est du fait de l'existence des rythmes circadiens que la plante de mimosa ouvre ses feuilles pour effectuer la photosynthèse durant le jour et les ferme la nuit venue. De la même manière, la souris est active pendant la nuit, lorsqu'elle est moins visible par ses prédateurs tandis qu'elle dort pendant la journée. Tous ces comportements, bien que variés, trouvent en grande partie leur origine au niveau des régulations cellulaires qui interviennent sur les gènes, l'ARN messenger et les protéines. Pour rappel, l'expression des gènes est composée de plusieurs étapes : le message génétique qui est porté par l'ADN est d'abord transcrit en ARN messenger qui est ensuite traduit en protéines (outils qui assurent le bon fonctionnement de la cellule).

Presque tous les organes et toutes les cellules des mammifères possèdent des oscillateurs circadiens qui leur sont propres. Eux-mêmes régulés par l'horloge circadienne, une boucle de régulation composée de plusieurs protéines « horloges », ils assurent l'expression rythmique d'une multitude de gènes. Ainsi, de manière mécanique, les ARNm et protéines produits par ces gènes suivent également le rythme circadien.

Cependant, de récentes études ont montré que parmi les protéines « rythmiques », certaines d'entre elles étaient issues de gènes transcrits de manière non-rythmique. Cette contradiction, observée dans de nombreux tissus, et notamment dans le foie, suggère qu'il existe des mécanismes dits « post-transcriptionnels » (c.a.d. qui agissent sur l'ARNm, après sa transcription mais avant sa traduction) qui seraient responsables de la rythmicité de ces protéines.

Un des leviers de régulation post-transcriptionnelle d'un ARNm par la cellule consiste à en modifier sa stabilité. Parmi les mécanismes capables de raccourcir la durée de vie des ARNm se trouve le Nonsense-Mediated mRNA Decay (NMD) qui est capable de couper ces derniers grâce à l'activité de sa protéine SMG6. Cette fonction est importante physiologiquement, mais également pour la protection de la cellule en éliminant des ARNm toxiques comportant des erreurs. Remarquablement, uniquement chez les mouches et les plantes, il est suggéré que le NMD pourrait être impliqué dans la régulation circadienne.

Afin d'étudier l'importance du NMD dans la régulation circadienne chez la souris, nous avons conçu un modèle génétique de souris qui possède deux mutations inductibles capable d'inactiver dans le gène *Smg6*. Dans des cellules de peau provenant de ces souris inactivées pour le NMD, nos résultats ont montré qu'il existait un ralentissement du rythme circadien. Remarquablement, nous avons observé un effet similaire dans des explants de foie en culture et du tissu hépatique directement issu de souris. Afin d'étudier les régulations moléculaires capables d'expliquer ce phénotype, nous avons séquencé l'ensemble des ARNm présents dans le foie des souris. Nous avons ainsi montré pour la première fois que le gène-horloge *Cry2* est une des cibles NMD. Lorsque ce dernier est inactif, les niveaux d'ARNm *Cry2* sont stables et élevés, ce qui provoque le retard observé dans l'oscillation.