



## HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **17 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur SOULARD Alexandre**

Titre de la thèse : « *Nutriments, Signaux, Réseaux : Mécanismes Moléculaires de la Signalisation nutritionnelle chez les Levures* »

### Résumé



La détection et l'adaptation aux variations environnementales sont des processus cellulaires fondamentaux, indispensables à la vie et au développement de tous les organismes vivants. Parmi les signaux environnementaux que les cellules doivent prendre en compte, les nutriments comme le glucose, l'azote ou les phosphates sont d'une importance particulière car ils apportent les constituants élémentaires et l'énergie nécessaire à la croissance et à la prolifération cellulaire. Les cellules eucaryotes disposent d'un ensemble de voies de signalisation hautement coordonnées qui permettent de détecter ces nutriments afin de pouvoir s'adapter rapidement à leur variation en quantité et en qualité. Des dérégulations de ces systèmes d'adaptation conduisent souvent à des états pathologiques tels que le diabète, le cancer ou certaines infections. Les levures, et notamment *Saccharomyces cerevisiae* et *Kluyveromyces lactis*, sont des modèles de microorganismes eucaryotes particulièrement performant pour analyser les mécanismes moléculaires mis en œuvre lors de la signalisation nutritionnelle. Depuis ma thèse sur la régulation du cytosquelette d'actine chez la levure, mes travaux se sont ainsi focalisés sur les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation des voies de signalisation de l'azote et du glucose chez les levures et comment celles-ci sont coordonnées afin que les cellules puissent s'adapter de façon optimale aux variations de ses deux nutriments. Lors de mon Post-Doctorat au Biozentrum à Bâle (Suisse) j'ai pu mettre en évidence les liens moléculaires étroits entre la voie de signalisation de l'azote TOR (Target Of Rapamycin) et la voie de signalisation du glucose PKA (Protein Kinase A) chez la levure *S. cerevisiae*. Depuis mon recrutement comme Maître de Conférences à l'UCBL1 dans l'équipe SMAL (Signalisation et Mécanismes Adaptatifs chez les Levures) de l'UMR5240, je participe à la caractérisation des mécanismes moléculaires qui coordonnent la signalisation glucose chez les levures. Nous avons ainsi pu mettre en évidence que le glucose extracellulaire contrôle l'expression des gènes codant pour des transporteurs du glucose via une cascade de signalisation du glucose conservée, la voie Snf3 / Rgt2 / Rgt1. Cette régulation nécessite également que le flux métabolique intracellulaire du glucose via la glycolyse soit maintenu à un niveau optimal pour que la signalisation glucose ait lieu. L'hexokinase de type 2 Hxk2 semble jouer un rôle fondamental dans ce processus à la fois comme enzyme de la glycolyse mais également comme régulateur transcriptionnel des gènes soumis à la répression glucose. L'objectif du projet de recherche présenté dans ce manuscrit consiste à mieux comprendre comment ces différents mécanismes se coordonnent pour réguler la signalisation glucose chez différentes levures. Pour cela deux axes de recherches seront développés, l'un basé sur une étude approfondie des mécanismes post-traductionnels de régulation de Hxk2, et le second sur la caractérisation d'un mécanisme inédit de régulation de la signalisation glucose par une ribonucléase.