

Avis de Soutenance

Madame Lucija MANCE

Sciences de la Vie et de la Santé

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Des multimères à SUMO : un aperçu biochimique et structural des facteurs de transcription ZBTB et du détecteur de dommages à l'ADN PARP1

dirigés par Monsieur Marcin SUSKIEWICZ et Monsieur Bertrand CASTAING

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

Unité de recherche : CBM - Centre de Biophysique Moléculaire

Soutenance prévue le **lundi 15 décembre 2025** à 14h00

Lieu : 3 Av. de la Recherche Scientifique, 45100 Orléans

Salle : Sadron auditorium

Composition du jury proposé

M. Marcin SUSKIEWICZ	Centre de Biophysique Moléculaire, CBM UPR4301, CNRS	Directeur de thèse
M. Guillaume BOSSIS	Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, CNRS-UMR 5535	Rapporteur
M. Pierre-Antoine DEFOSSEZ	Unité Epigénétique et Destin Cellulaire – UMR 7216	Rapporteur
Mme Françoise DANTZER	Institut de recherche de l'École de biotechnologie de Strasbourg (IREBS) - UMR 7242, Université de Strasbourg	Examinatrice
Mme Hélène BÉNÉDETTI	Centre de Biophysique Moléculaire, CBM UPR4301, CNRS	Examinatrice
M. Bertrand CASTAING	Centre de Biophysique Moléculaire, CBM UPR4301, CNRS	Co-directeur de thèse

Mots-clés : SUMOylation, PARP1, BRCT domain, ZBTB family, Transcription factors, Protein multimerisation

Résumé :

Une fois synthétisées, les protéines subissent toute une série de modifications et de réarrangements qui élargissent leur diversité structurale et fonctionnelle. Les modifications post-traductionnelles (MPT) modifient chimiquement les polypeptides, permettant à une seule protéine d'exister sous plusieurs états fonctionnels, présentant des propriétés structurales et biochimiques distinctes. Parmi ces MPT, la SUMOylation, liaison covalente d'une ou plusieurs petites protéines modificatrices de type ubiquitine (SUMO), régule l'activité, la stabilité, la localisation intracellulaire ainsi que les interactions de ses cibles. Grâce à ces mécanismes, la SUMOylation module divers processus nucléaires, notamment la réparation de l'ADN, la transcription et l'organisation de la chromatine. Les facteurs de transcription, qui régulent l'expression génique en se liant à des régions spécifiques de l'ADN, sont des cibles fréquentes des MPT, telles que la SUMOylation, souvent corrélée à la répression de gènes. Malgré une connaissance approfondie des conséquences de la SUMOylation sur certains substrats, de nombreuses cibles demeurent encore mal caractérisées. Parmi ces protéines, PARP1, un détecteur clé des dommages de l'ADN, représente l'une des protéines humaines les plus abondantes dans le noyau cellulaire et constitue une cible thérapeutique majeure dans le traitement anti-cancéreux. L'auto-assemblage des protéines représente un autre processus post-traductionnel (ou parfois co-traductionnel) pouvant modifier la fonction des protéines. Au cours de l'auto-assemblage, les sous-unités individuelles s'organisent en complexes non-covalents d'ordre supérieur, qui présentent des propriétés distinctes de leurs formes monomériques. Ces assemblages, incluant les anneaux, les cages, les filaments ainsi que les maillages, peuvent influencer l'activité, la stabilité et la demi-vie des protéines, élargissant ainsi leur potentiel fonctionnel. Cette thèse étudie des protéines impliquées dans des processus nucléaires essentiels, tels que la réparation de l'ADN et la régulation transcriptionnelle. Par ailleurs, en associant la SUMOylation et l'auto-assemblage, ceci permet d'approfondir la compréhension de la régulation des activités protéiques par ces événements post-traductionnels. Mes travaux sur le domaine BRCT de PARP1 ont révélé que celui-ci subit une SUMOylation efficace, même en l'absence de la ligase E3. Ils ont également identifié deux sites principaux de cette MPT, dont l'un semble être un site non-conventionnel. D'autre part, le domaine

BRCT est fortement SUMOylé lorsqu'il est stimulé par la présence d'ADN intact. De ce fait, la SUMOylation semble jouer un rôle important dans la libération de PARP1 au niveau des lésions de l'ADN, apportant une régulation additionnelle dans sa dynamique avec la chromatine endommagée. En parallèle, cette thèse décrit la découverte d'une propriété partagée par plusieurs facteurs de transcription de la famille ZBTB : leur multimérisation, jusqu'alors inconnue. Ce comportement multimérique, guidé par le domaine BTB, semble être une propriété conservée chez au moins 40 % des protéines ZBTB. La filamentation de ZBTB entraîne la localisation intracellulaire des protéines entières dans les corps nucléaires et contribue à la répression d'au moins un gène rapporteur, suggérant un mécanisme potentiel par lequel la formation de filaments peut réguler l'expression des gènes cibles.