

Résumé des travaux :

Circuits mixtes de régulation entre petits ARN régulateurs et systèmes à deux composants chez *E.coli*

Les petits ARN régulateurs et les systèmes à deux composants sont des régulateurs très répandus de l'expression des gènes chez les bactéries. Dans la plupart des cas, les systèmes à deux composants agissent comme des régulateurs transcriptionnels. Un grand nombre de petits ARN agissent quant à eux au niveau post-transcriptionnel en modulant la traduction et/ou la stabilité de leur(s) ARN messager(s)-cible. Des connexions entre ces deux systèmes ont récemment pu mettre en lumière des circuits de régulations complexes aux propriétés encore peu connues.

Mon travail a tout d'abord porté sur la connexion entre le système à deux composants EnvZ-OmpR et les petits ARN OmrA et OmrB chez *Escherichia coli*. Dans un premier temps, nous avons montré qu'OmpR activait directement la transcription d'*omrA* et d'*omrB* en se fixant à leur promoteur. Cette activation permet la production des petits ARN OmrA et OmrB qui, via leur extrémité 5' conservée, ciblent à leur tour plusieurs ARN messagers-cibles et notamment le messager *ompR-envZ*. En accord avec des études précédentes, le contrôle d'*ompR-envZ* par les Omr n'affecte pas le niveau de forme phosphorylée d'OmpR. Ce phénomène posait donc la question de l'intérêt d'une telle régulation. Nous avons ensuite pu montrer que la régulation d'*omrA* et d'*omrB* est assez unique car leurs promoteurs répondent non seulement à la forme phosphorylée mais aussi à la forme non phosphorylée d'OmpR. Ce phénomène permet à ces ARN régulateurs de limiter leur propre synthèse en ayant un effet limité sur l'expression des autres cibles d'OmpR comme les porines OmpC et OmpF.

Ce travail nous a conduits à chercher à caractériser d'autres exemples de modulation des systèmes à deux composants par des petits ARN régulateurs. Nous avons notamment étudié la régulation du système NarQ-NarP. En effet, nos travaux ont montré que la synthèse de *narP* était contrôlée par le petit ARN RprA. Cette régulation semble affecter les cibles de NarP et en particulier l'opéron *napFDAGHBC*. De plus, RprA répondrait au même stimulus que le système NarQ-NarP créant ainsi un lien physiologique entre le petit ARN et sa cible.

Pour finir, un autre aspect de ce travail de thèse a été de s'intéresser à la régulation d'OmrA/B dans un contexte d'infection des macrophages par une souche d'*Escherichia coli* pathogène, la souche LF82. En effet, des données suggéraient que ces petits ARN étaient induits au cours de l'infection. J'ai pu valider ces données et montrer que cette induction était dépendante de la présence du système EnvZ-OmpR.

En conclusion, j'ai pu montrer par diverses approches que les circuits de régulation intégrant des systèmes à deux composants et des petits ARN régulateurs possédaient des propriétés assez inédites permettant à la bactérie de s'adapter à divers stress.