

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **13 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame FIORINI Francesca**

Titre des travaux : « *Structure, fonction et dynamique des complexes ribonucléoprotéiques (RNP) pendant de l'infection virale* »



Résumé

Resumé

Au cours de ma carrière, j'ai étudié la structure, la fonction et la dynamique de plusieurs complexes protéine-acide nucléique (principalement protéine-ARN) issus de différents systèmes modèles procaryotes, eucaryotes et viraux. J'ai étudié les mécanismes moléculaires qui sont à la base de leur fonction à l'aide de plusieurs techniques de biologie moléculaire, de biochimie et de biophysique.

J'ai effectué ma thèse à Rome, dans le Département de Biochimie de l'Université « Sapienza » où j'ai étudié la régulation de l'expression du gène Dps (« DNA binding protein from starved cells ») dans la bactérie pathogène *Listeria monocytogenes*. Pour mon stage postdoctoral, j'ai intégré l'équipe de Lionello Bossi au Centre de Génétique Moléculaire (CGM) à Gif-sur-Yvette, où j'ai étudié les relations structure/fonction de certains petits ARN non codants impliqués dans la composition de la membrane externe de la bactérie *Salmonella enterica* et leur interaction avec la protéine Hfq. Par la suite, toujours intéressée par les complexes ribonucléoprotéiques, j'ai décidé de m'orienter vers les moteurs moléculaires à ARN en rejoignant l'équipe d'Hervé Le Hir à l'Institut de Biologie de l'ENS de Paris (IBENS) où j'ai travaillé sur le processus de contrôle de qualité des ARN messagers appelé NMD (« Nonsense-Mediated mRNA Decay »). J'ai étudié la structure, la fonction et la régulation de son facteur central, l'ARN hélicase UPF1. Pendant ces études, j'ai pu utiliser des techniques de biochimie et biophysique classiques ainsi que les « pinces magnétiques », un instrument qui permet de mesurer l'activité enzymatique d'une hélicase à l'échelle de la molécule unique. Pour des raisons familiales, j'ai dû déménager à Lyon où j'ai intégré l'équipe de Pierre Jalinot, au Laboratoire de Biologie et Modélisation Cellulaire (LBMC) de l'Ecole Normale Supérieure de Lyon, pour travailler sur les mécanismes d'inhibition du NMD pendant l'infection du rétrovirus HTLV-1 (Human T-cell lymphotropic virus type I). Ce projet avait un volet de biologie structurale, qui m'a permis de connaître et d'intégrer l'équipe de Patrice Gouet au Laboratoire de Microbiologie Moléculaire et Biologie structurale (MMSB) de Lyon et de rentrer au CNRS comme chargé de recherche.

Dans ce laboratoire j'ai commencé à étudier le rôle de l'Intégrase du VIH-1 (« Human Immunodeficiency Virus type 1 ») dans la morphogénèse virale en analysant son interaction avec l'ARN génomique viral. Dans ce cadre j'ai encadré les thèses de Cecilia Rocchi et Camille Louvat et j'ai obtenu un financement de l'ANRS- Maladies infectieuses émergentes. Cette étude a permis une ouverture du projet vers un possible rôle direct de l'Intégrase dans la transcription rétrovirale. En parallèle, je me suis intéressé à l'interaction entre la protéine de nucléocapside de SARS-CoV-2 et UPF1 pendant l'infection,

et j'ai obtenu un financement de la Fondation pour l'innovation en infectiologie - FINOVI. Aujourd'hui, nous essayons de comprendre l'effet de cette liaison sur le NMD au niveau moléculaire et cellulaire en collaboration avec des équipes du Centre International de Recherche en Infectiologie et du LBMC de l'ENS de Lyon.