

# Sommaire

|   |           |
|---|-----------|
| Remerciements .....   | iii       |
| Sommaire .....  | vi        |
| Résumé (en français) .....  | x         |
| Résumé (en anglais) .....   | xii       |
| Chapitre I : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE .....  | 1         |
| 1. Les protéines recombinantes dans la biotechnologie : système eucaryote et procaryote .....                     | 2         |
| 2. Paramètres liés à la production des protéines recombinantes .....  | 3         |
| 3. <i>Yarrowia lipolytica</i> .....   | 5         |
| <b>3.1. Historique, taxonomie et habitat .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>3.2. <i>Yarrowia lipolytica</i> est une levure dimorphique .....</b>   | <b>5</b>  |
| 3.2.1. Effet des sources de carbone .....   | 7         |
| 3.2.2. Effet des sources d'azote .....  | 7         |
| 3.2.3. Effet du pH .....  | 7         |
| 3.2.4. Stress anoxique .....  | 7         |
| 3.2.5. Choc thermique .....   | 7         |
| 3.2.6. Effet du mode de culture .....   | 8         |
| <b>3.3. Métabolisme .....</b>   | <b>8</b>  |
| 3.3.1. Métabolisme du glycérol .....  | 8         |
| 3.3.2. Métabolisme du glucose .....   | 9         |
| 3.3.4. Catabolisme des substrats hydrophobes : $\beta$ -oxydation .....   | 12        |
| 3.3.5. Métabolisme d'azote .....  | 13        |
| <b>3.4. Caractéristiques génomiques et outils génétiques .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>3.5. Applications industrielles de <i>Y. lipolytica</i> .....</b>  | <b>14</b> |
| vii   |           |
| 4. <i>Yarrowia lipolytica</i> , un système levure performant pour la production des protéines recombinantes ..... | 15        |
| <b>4.1. Promoteurs .....</b>  | <b>16</b> |
| 4.1.1. Les promoteurs constitutifs .....  | 17        |
| 4.1.2. Les promoteurs hybrides .....  | 17        |
| 4.1.3. Les promoteurs inductibles par de l'acide oléique .....  | 18        |
| <b>4.2. Régulation de l'induction de gène <i>LIP2</i> .....</b>   | <b>20</b> |
| 4.2.1. Effet des sources d'azote .....  | 20        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.2.2. Effet des sources de carbone .....   | 21        |
| 4.2.3. Effet d'oxygène .....  | 21        |
| 4.2.4. Induction de promoteur <i>POX2</i> et <i>LIP2</i> via des éléments de réponse oléate (ORE) ....  | 22        |
| 5. <i>Yarrowia</i> et la cytométrie en flux .....   | 23        |
| 6. Conclusion .....   | 27        |
| Références .....  | 29        |
| <b>Chapitre II: <i>Deciphering how LIP2 and POX2 promoters can optimally regulate recombinant protein production in the yeast Yarrowia lipolytica</i> .....</b> | <b>42</b> |
| <b>Chapitre III: <i>pH and not cell morphology modulates pLIP2 induction in the dimorphic yeast Y. lipolytica</i>.....</b>                                      | <b>56</b> |
| <b>Chapitre IV: <i>Multiplexed on-line flow cytometry for high content monitoring of Y. lipolytica bioprocesses based on hydrophobic substrat</i>.....</b>      | <b>64</b> |
| <b>Chapitre V : Conclusions générales et perspectives.....</b>  | <b>94</b> |