

LGBC

Laboratoire de génét et biologie cellu

"ÉTUDE DE LA RELATION ENTRE AGRÉGATION ET CYTOTOXICITÉ DANS UN MODÈLE DE MALADIE NEURODÉGÉNÉRATIVE CHEZ LA DROSOPHILE" PAR GÉRALD VINATIER

**Discipline: Biologie cellulaire Laboratoire: LGBC - EA 4589 - Laboratoire de
Génétique et Biologie Cellulaire - LGBC**

Résumé :

Une caractéristique commune aux maladies neurodégénératives est la présence d'agrégats protéiques sous différentes formes. Le but de ma thèse est de définir la relation qui lie agrégation et cytotoxicité. Pour cela, j'ai utilisé des modèles d'ataxies spinocérébelleuses de type 3 et 7 développés chez la drosophile qui récapitulent les principales caractéristiques de ces maladies à polyglutamine humaines. J'ai tout au long de ma thèse réalisé des expériences de biochimie qui m'ont permis d'établir que les

agrégats -définis comme des objets de haut poids moléculaire résistant à une dénaturation au SDS bouillant- sont les formes principalement responsables de la toxicité des protéines à polyglutamine. Une hypothèse serait que les agrégats puissent être inhibiteurs de l'activité du protéasome. J'ai donc tenté d'évaluer l'activité du protéasome en présence des protéines mutantes. J'ai pu montrer que l'Ataxine 3 mutante entraîne une réduction de l'activité du protéasome et que la co-synthèse d'un suppresseur de toxicité restaure cette activité. Cependant, il semble que la toxicité puisse s'affranchir de l'inhibition du protéasome mais les données que nous avons accumulées ne me permettent pas d'écarter complètement un rôle de cette inhibition comme source de toxicité in vivo.

Mots Clés: Polyglutamine, SCA3, SCA7, agrégation, toxicité protéasome, Drosophila

Abstract:

A common feature of neurodegenerative diseases is the formation of different forms of protein aggregates. During my Ph.D., I tried to establish the relationship that links aggregation and toxicity thanks to Drosophila models of Spinocerebellar ataxia type 3 and 7. These models recapitulate the main characteristics of the corresponding human polyglutamine diseases, making Drosophila a good model to study aggregation and toxicity. My results demonstrate that aggregates in their biochemical definition (high-molecular-mass objects that resist denaturation by boiling SDS) are the major proteic species responsible for the toxicity. One hypothesis could be that aggregates inhibit the proteasomal activity. Thus, I tried to evaluate proteasomal activity in Drosophila expressing a mutant form of Ataxin 3. I have shown that mutated Ataxin 3 is responsible for a decrease in proteasomal activity, which can be blocked by a suppressor of ataxin 3-induced toxicity. However, it seems that proteasomal inhibition is not necessary for the toxicity even if I cannot exclude that this reduction of protein degradation participates to the toxicity of polyglutamine proteins.

Key words: Polyglutamine, SCA3, SCA7, aggregation, toxicity protéasome, Drosophila