

LGBC

Laboratoire de génét et biologie cellu

" ÉTUDE DES ÉVÈNEMENTS MITOCHONDRIAUX IMPLIQUÉS DANS LE CONTRÔLE DE L'APOPTOSE PAR RBF1, L'HOMOLOGUE DE DROSOPHILE DU GÈNE SUPPRESSEUR DE TUMEUR RB " PAR VINCENT RUBY

Discipline : Biologie Cellulaire

Laboratoire : Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire - LGBC

Résumé

Le gène *rb* est le premier suppresseur de tumeur découvert chez l'homme. Il prévient l'apparition de tumeurs notamment en régulant négativement le cycle cellulaire. Le rôle de *pRb* dans le contrôle de l'apoptose est plus complexe et les mécanismes moléculaires contrôlés par ce facteur de transcription ne sont pas complètement élucidés. Il existe un

homologue de *rb* chez la drosophile : *rbf1*. J'ai contribué à caractériser les événements mitochondriaux induits au cours de l'activation de l'apoptose par Rbf1 dans le disque imaginal d'aile, un tissu en prolifération de la larve de drosophile. Dans cette voie d'apoptose, la protéine Debcl, seule membre pro-apoptotique de la famille Bcl-2 chez la drosophile, est activée et induit le recrutement et l'oligomérisation de Drp1, protéine effectrice principale de la fission mitochondriale. C'est ainsi qu'est déclenchée la fragmentation mitochondriale et l'accumulation d'espèces activées de l'oxygène (EAOs) mitochondriales. Ces deux événements participent à la transmission du signal apoptotique. J'ai par ailleurs pu mettre en évidence l'implication de facteurs participant au maintien du contrôle qualité mitochondriale. Celui-ci s'assure de l'intégrité des mitochondries et, le cas échéant, déclenche la digestion des éléments défectueux par mitophagie. Enfin, j'ai contribué à l'étude des liens entre la traduction et l'apoptose induite par Rbf1. Dans cette étude, nous montrons que la poly-A binding protein (PABP) peut supprimer le phénotype d'encoche induit par Rbf1 chez l'adulte alors que la mort cellulaire induite au cours du stade larvaire n'est pas inhibée mais augmentée. Ces résultats nous ont poussé à étudier les mécanismes de compensation induits par l'appareil traductionnel, ce qui nous a permis de montrer qu'une modulation de la traduction pourrait permettre de compenser la perte de tissu consécutive à l'apoptose induite par Rbf1 sans impliquer une inhibition de l'apoptose.

Abstract

rb is the first tumor suppressor gene discovered in humans. It prevents the appearance of tumors by regulating negatively the cell cycle. The role of pRb in apoptosis is more complex and the molecular mechanisms triggered by this transcription factor are not completely elucidated. There is a *rb* homologue in drosophila: *rbf1*. I participated in the characterization of mitochondrial events induced during activation of apoptosis by Rbf1 in a proliferating tissue of this model organism, the wing disc. In this apoptosis pathway, the Debcl protein, the only drosophila pro-apoptotic member of the Bcl-2 family, is activated and induces recruitment and oligomerization of Drp1, the main effector of mitochondrial fission. This triggers the mitochondrial fragmentation and the accumulation of mitochondrial reactive oxygen species (ROS). Both events participate to the transmission of the apoptotic signal. I have also been able to highlight the implication of factors involved in maintaining mitochondrial quality control which ensures the integrity of the mitochondria and, if necessary, triggers the degradation of damaged elements by mitophagy. Finally, I have contributed to the study of the links between translation and apoptosis induced by Rbf1. In this study, we show that the Poly-A Binding Protein (PABP) can suppress the Rbf1-induced notch phenotype in adults while cell death

induced during larval stage was not inhibited but increased. These results prompted us to study the compensation mechanisms induced by the translational apparatus, which allowed us to show that a mRNA translation-related mechanism could counteract the loss of tissue resulting from Rbf1-induced apoptosis independently of apoptosis inhibition.

Membres du jury :

Mme Isabelle GUENAL, Professeur, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, France- Directeur de these

Mme Frédérique PERONNET, Directeur de recherche, CNRS, UPMC, Paris, France - Rapporteur

Mme Magalie LECOURTOIS, Directeur de recherche, CNRS, Univ. Rouen, France - Rapporteur

Mme Anne-Marie PRET. , Professeur, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, France - Examineur

Mme Mireille LAFORGE - Chargée de Recherche, CNRS, Paris Descartes - Examineur