

# LGBC

## Laboratoire de génétique et biologie cellulaire

### "ÉTUDE DES RÉPONSES DE DROSOPHILA MELANOGASTER À L'INFECTION PAR MYCOBACTERIUM ABSCESSUS" PAR SÉBASTIEN SZUPLZEWSKI

Discipline : Biologie cellulaire et moléculaire, Physiopathologie et Développement

Laboratoire : Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire - LGBC

6 février 2025

Amphithéâtre 3

UFR Simone Veil-Santé

Montigny-le-Bretonneux

#### Résumé

Depuis le début de ma thèse en « Biologie du développement », je travaille sur le modèle animal *Drosophila melanogaster*. Au cours de cette thèse, effectuée en des temps pré-génomiques, j'ai participé à l'identification du gène *cyclope*, qui s'est avéré coder une

sous-unité de la cytochrome C oxydase, et à la caractérisation des rôles du facteur de transcription à domaine bZIP Vrille au cours du développement. Lors de mon travail post-doctoral, dont le but était d'identifier de nouveaux régulateurs des croissances cellulaire et tissulaire, j'ai identifié le gène minus. Ce dernier code une protéine conférant une spécificité au substrat Cycline E au complexe SCF Archipelago/Fbw7, de type E3 à activité ubiquitinélégase. Puis, j'ai commencé l'étude de la régulation posttraductionnelle de Minus. Finalement, en utilisant une approche intersectionnelle entre des collections de délétions couvrant le génome de la drosophile et des lignées permettant d'exprimer dans l'espace et dans le temps des microARN, j'ai isolé des interacteurs génétiques de minus, qui ont confirmé l'implication de son produit dans la régulation du cycle cellulaire. De retour en France, sur un demi-poste d'ATER, j'ai participé à l'achèvement d'un crible d'interacteurs génétiques de Debcl, qui code l'un des trois membres de la famille Bcl2 chez la drosophile impliquée dans le contrôle de l'apoptose, une forme de mort cellulaire régulée. J'ai également participé à une collaboration qui a permis de mettre en évidence que le produit du gène humain, TMEM131L, pourrait inhiber l'activité de la voie de signalisation Notch. Depuis mon recrutement en tant que Maître de Conférences, j'ai co-encadré une thèse portant sur l'étude des réponses au stress chronique du réticulum endoplasmique. Nous avons ainsi montré que ces réponses étaient différentes en fonction des populations cellulaires au sein d'un même tissu. J'ai ensuite co-dirigé une thèse dont le but était d'utiliser la drosophile comme modèle des infections systémiques par une mycobactérie non tuberculeuse, *Mycobacterium abscessus*. Ces derniers travaux sont à l'origine des trois projets que je propose : (i) la continuité de l'étude des réponses des drosophiles sauvages à ce type d'infection, (ii) l'étude des réponses de drosophiles ayant des phénotypes mimant ceux associés à la mucoviscidose, (iii) l'étude des thanocytes, une nouvelle souspopulation de cellules sanguines de drosophile aux potentielles propriétés cytotoxiques.

## **Abstract**

Since the start of my thesis in "Developmental Biology", I have been working on the *Drosophila melanogaster* animal model. During this thesis, carried out in pre-genomic times, I participated in the identification of the cyclope gene, which turned out to encode a subunit of cytochrome C oxidase, and in the characterization of functions during development of the vrille gene, which encodes a bZIP-domain transcription factor. During my post-doctoral work, the aim of which was to identify new regulators of cell and tissue growth, I identified the minus gene. This encodes a protein conferring substrate specificity to the SCF Archipelago/Fbw7 complex, which has E3-type ubiquitin ligase activity. I then began to study the post-translational regulation of Minus. Finally, using an intersectional approach between collections of deletions spanning the *Drosophila*

genome and lines capable of expressing microRNAs in space and time, I isolated genetic interactors of minus, which confirmed the involvement of its product in cell cycle regulation. Back in France, on an ATER half-position, I participated in the completion of a genetic interactor screen for Debcl, which encodes one of the three members of the Drosophila Bcl2 family involved in the control of apoptosis, a form of regulated cell death. I was also part of a collaboration showing that the product of the human TMEM131L gene could inhibit the activity of the Notch signaling pathway. Since my recruitment as Associate Professor, I have co-supervised a thesis on the study of endoplasmic reticulum responses to chronic stress. We have shown that these responses differ according to cell populations within the same tissue. I then co-directed a thesis aimed at using Drosophila as a model for systemic infections with a non-tuberculous mycobacterium, *M. abscessus*. This latest work is at the root of the projects I'm proposing. These are threefold: (i) continuing to study the responses of wild-type Drosophila to this type of infection, (ii) studying the responses of Drosophila with phenotypes mimicking those associated with cystic fibrosis, and (iii) studying thanocytes, a new subpopulation of Drosophila blood cells with potential cytotoxic properties

**Membres du jury :**

**Michèle CROZATIER-BORDE** DR CNRS, Centre de Biologie Intégrative, Université de Toulouse Rapportrice

**Dominique FERRANDON** DR CNRS, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Université de Strasbourg Rapporteur

**Pauline SPEDER** DR, Institut Pasteur Rapportice

**Agnès AUDIBERT** Pr, Institut de Biologie Paris Seine, Sorbonne Université Examinatrice

**Marie-Noëlle DIEUDONNE** Pr, Université-Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines Examinatrice et Présidente