

# LGBC

## Laboratoire de génét et biologie cellu

### "IDENTIFICATION ET ÉTUDE DES RÉGULATEURS DU PROCESSUS DE FISSION MITOCHONDRIALE DANS L'APOPTOSE INDUITE PAR RBFL" PAR JULIETTE BERTHEAULT DE NOIRON

**Discipline : Sciences de la vie et de la santé**

**Laboratoire : Laboratoire de Génétique et Biologie Cellulaire - LGBC**

05 novembre 2021

Amphithéâtre 3

Faculté des Sciences de la Santé Simone

Veil

2 avenue de la Source de la Bièvre

78180 Montigny-Le-Bretonneux

[www.theses.fr/s165988](http://www.theses.fr/s165988)

## Résumé

---

RB1, le gène de susceptibilité au rétinoblastome code la protéine pRb qui est inactivée dans la plupart des cancers. pRb, est un co facteur de transcription qui contrôle négativement la prolifération cellulaire et régule négativement ou positivement l'apoptose en fonction du type cellulaire. Ce dernier rôle apparaît spécialement complexe, notamment à cause de la multiplicité des acteurs impliqués. La drosophile présente un homologue de RB1, appelé rbf1. Bien que Rbf1 conserve la plupart des activités décrites pour pRb, l'étude de ces activités chez la drosophile est facilitée par la moindre redondance des partenaires de Rbf1. Chez la drosophile, la surexpression de rbf1 est pro-apoptotique dans les cellules en prolifération. L'apoptose induite par Rbf1 passe par une répression de l'unique membre anti-apoptotique de la famille Bcl 2, buffy, libérant de son emprise l'unique membre pro-apoptotique de cette famille, Debcl. Ces événements conduisent à une fission mitochondriale médiée par dDrp1 et aboutissent à une accumulation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) activant la voie JNK et les caspases. Au cours de cette thèse, je me suis particulièrement intéressée à l'étape de fission mitochondriale. En utilisant une approche génétique, j'ai montré que Tango11 pouvait moduler l'activité de Rbf1. Un travail approfondi sur le traitement d'images issues de microscopie confocale à fluorescence et à la mise au point d'une macro Fiji destinée à l'optimisation et l'automatisation de la quantification du marquage apoptotique, m'ont permis de valider Tango11 comme nouvel acteur de l'apoptose induite par Rbf1. J'ai montré que Tango11 était localisé à la mitochondrie et est nécessaire au recrutement mitochondrial d'une forme phosphorylée de dDrp1 impliquée dans la fission mitochondriale. Les résultats obtenus au cours de cette thèse et la forte proximité évolutive entre le récepteur de Drp1 mammalien Mff, et Tango11 suggèrent que ce dernier est le récepteur principal de dDrp1 dans l'apoptose induite par Rbf1 chez la drosophile.

## Abstract

---

RB1, the retinoblastoma susceptibility gene encodes the pRb protein which is inactivated in most cancers. pRb, is a transcriptional co factor able to negatively regulate cell proliferation and apoptosis in a negative or positive way depending on cell type. This last role appears particularly complex due to the great number of actors involved. Rbf1 is the *Drosophila* homolog of RB1. Although Rbf1 retains most of pRb described activities, their study is facilitated in *Drosophila* by the lower redundancy of Rbf1 partners. In *Drosophila*, overexpression of rbf1 has a pro-apoptotic effect in proliferating cells. Rbf1-induced apoptosis happens through downregulation of the expression of the only anti-apoptotic Bcl 2 family member, buffy, and release of the only pro-apoptotic Bcl 2 family member, Debcl. Those events lead to mitochondrial fission mediated by dDrp1 and result in an

accumulation of reactive oxygen species (ROS) activating the JNK pathway and caspases. This PhD project focused on the mitochondrial fission step occurring during Rbf1-induced apoptosis. Using a genetic approach, I have shown that Tango11 can modulate Rbf1 activity. An important work on image processing and programming of an open-source Fiji macro, designed to optimize and automatize quantification of apoptotic signal, allowed me to validate Tango11 as a new actor of Rbf1-induced apoptosis. I was able to show that Tango11 localized at the mitochondria and is necessary for the mitochondrial recruitment of a phosphorylated form of dDrp1 involved in mitochondrial fission. The results obtained during this thesis and the strong evolutionary proximity between the mammalian Drp1 receptor Mff, and Tango11 suggest Tango11 is the main receptor of dDrp1 in Rbf1-induced apoptosis in *Drosophila*.

## Membres du jury

---

Mme Anne-Marie PRET, Professeure des universités, Présidente du jury  
Mme Mireille LAFORGE, Chargée de recherche, Rapporteuse  
M. Daniel STOCKHOLM, Maître de conférences, Rapporteur  
M. Hervé TRICOIRE, Directeur de recherche, Examineur  
Mme Isabelle GUENAL, Professeure des universités, Directrice de thèse

## Invitée

---

Mme Jessie COLIN, Maître de conférences, co-encadrante