

# LGBC

## Laboratoire de génét et biologie cellu

### LES THÈMES DE RECHERCHE

Les principaux thèmes de recherche développés au LGBC concernent l'étude de la réponse des cellules à des stress variés comme une dérégulation de l'activité d'onco-suppresseur ou de voie de signalisation impliquée dans l'inflammation, ou encore une infection virale ou bactérienne. Les mitochondries occupent une place déterminante dans la réponse des cellules à ces stress en contrôlant nombre de processus tels que l'apoptose, la ferroptose, la mitophagie ou l'UPR mitochondriale. Les projets du laboratoire sont centrés sur **l'étude de l'intégration du stress cellulaire au niveau mitochondrial**. Trois types de régulateurs mitochondriaux sont au centre de nos projets : les protéines de la famille Bcl2 connues comme régulateurs de l'apoptose, les facteurs de transcription ATF, impliqués dans les réponses UPR et les sidéroxines, des transporteurs membranaires mitochondriaux encore mal caractérisés. Pour cela, nous utilisons des modèles cellulaires de mammifères et les drosophiles.

Chez la drosophile, nous développons également des **modèles mimant des mécanismes pathologiques** humains.

### **Axe "Sidéroxiflexines, mitochondries et destin cellulaire" :**

Au-delà de sa fonction d'usine énergétique de la cellule, la mitochondrie exerce des fonctions plus étendues et joue notamment un rôle majeur dans l'intégration des stress cellulaires. Des dérégulations du fonctionnement ou de la dynamique mitochondriale sont associées à des pathologies. Nous nous intéressons aux mécanismes par lesquels les mitochondries affectent la destinée des cellules et en particulier à une nouvelle famille de protéines, les sidéroxiflexines.

### **Axe "Stress mitochondrial et apoptose" :**

Rbf1, l'homologue de la protéine Rb chez la drosophile, peut exercer des activités pro- ou anti-apoptotique selon le statut prolifératif de la cellule. Nous étudions actuellement les mécanismes, induits par Rbf1, qui conduisent Debcl (membre pro-apoptotique de la famille Bcl-2 chez la drosophile), en se liant à la protéine pro-fission Drp1, à induire la fragmentation mitochondriale, ce qui déclenche une production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) mitochondriales, activant ainsi la voie JNK (c-Jun N-terminal kinases) et la mort cellulaire.

### **Axe "Mitochondries et résolution d'un stress du RE" :**

L'agrégation et l'oxydation des protéines figurent parmi les stress auxquels une cellule peut être confrontée en contexte normal et pathologique. Nous étudions les signalisations impliquées dans l'adaptation aux stress, l'induction de la mort cellulaire et les mécanismes compensatoires liés à la présence de ces types de stress au niveau des mitochondries et du réticulum endoplasmique. D'une part chez la drosophile, une approche liée à un crible génétique nous permet de caractériser de nouveaux régulateurs de la réponse aux stress cellulaires. D'autre part, nous étudions ATF5, un facteur de transcription à domaine bZIP décrit comme impliqué dans la réponse au stress mitochondrial mais bien moins caractérisé que son paralogue ATF4, qui semble être un acteur majeur du stress du réticulum endoplasmique et un partenaire d'ATF5.

### **Axe "Mécanismes pathologiques humains chez la drosophile" :**

Par ailleurs, nous développons, chez la drosophile, des modèles mimant des mécanismes pathologiques humains. Nous étudions notamment les activités de l'antigène HLA-B27, le principal facteur génétique de prédisposition à la spondylarthrite ankylosante et recherchons des facteurs permettant à *Mycobacterium abscessus* de résister à la réponse immunitaire. Plus récemment, nous avons entrepris d'étudier l'effet

protecteur de surnageants et de lysats de cultures bactériennes sur la physiologie et la réponse immunitaire intestinale, dans un contexte d'inflammation et de dysbiose consécutive à une infection.