

**DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT**

**(Arrêté du 25 mai 2016)**

Date de la soutenance : **18 octobre 2018**

Nom de famille et prénom de l’auteur : **EL MOURIDI Sonia**

Titre de la thèse : « Régulation de l'excitabilité musculaire par le canal potassique EGL-23 et la voie de signalisation LIN-12/Notch chez le nématode Caenorhabditis elegans».



**Résumé**

Les canaux potassiques à deux domaines pore (K2P) sont des régulateurs principaux de l’excitabilité cellulaire car ils jouent un rôle central dans l’établissement et le maintien du potentiel de repos des cellules animales. Malgré leur rôle fondamental, peu d’informations sont connues sur les processus cellulaires qui contrôlent la fonction des canaux K2P *in vivo*. En particulier, nous ne connaissons que quelques facteurs qui contrôlent directement le nombre, l’activité et la localisation des K2P à la surface des cellules.

Durant ma thèse, j’ai utilisé des stratégies d’ingénierie du génome que j’ai associé à des approches génétiques afin de caractériser le canal potassique EGL-23. Pour cela, j’ai réalisé un crible suppresseur du phénotype de défaut de ponte du mutant *egl-23(n601)* et un crible visuel sur le rapporteur fluorescent traductionnel *egl-23::TagRFP-T*. Grâce au reséquençage complet du génome, j’ai pu cloner 4 gènes impliqués dans la régulation du canal EGL-23. Trois gènes identifiés font partie de la voie de signalisation Notch : (1) *apx-1/DSL* un ligand de, (2) *lin-12/Notch* son récepteur et (3) *sel-12/présénilin* la γ-sécrétase qui clive LIN-12 pour activer la cascade transcriptionnelle en aval. J’ai également trouvé deux allèles de la protéine multidomaine *sel-2/Neurobeachin* (Nbea), un régulateur négatif de la voie Notch.

Durant ma thèse, j’ai démontré que (1) la voie de signalisation LIN-12/Notch régule de façon directe et spécifique l’expression du canal *egl-23* dans les muscles de la vulve vm2 ; (2) *sel-2/Nbea* régule le nombre de canaux EGL-23dans les neurones ; (3) la préséniline SEL-12 peut servir de modèle pour évaluer la pathogénicité des variants humains de la préséniline, révélant ainsi des mutations pouvant contribuer au développement de la maladie d’Alzheimer.