



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **12 janvier 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **SCHOLTES Charlotte**

Titre de la thèse : « Étude des liens entre les acteurs de la dynamique mitochondriale et l'apoptose dans la dégénérescence musculaire dystrophine-dépendante chez *Caenorhabditis elegans* »



Résumé

La forme des mitochondries change continuellement grâce aux actions combinées d'événements de fission et de fusion rendant le réseau mitochondrial très dynamique. Les processus mitochondriaux de fission et de fusion sont finement régulés par des GTPases de la famille des dynamines qui sont bien conservées entre les espèces. Chez *C. elegans*, la fission est régulée par DRP-1, la fusion de la membrane interne par EAT-3, homologue d'OPA1, et la fusion de la membrane externe par FZO-1, homologue de MFN1. Dans les cellules musculaires du nématode sauvage, les mitochondries tubulaires et circulaires sont dans des proportions égales et organisées le long du sarcomère. Cependant, durant la dégénérescence musculaire dystrophine-dépendante, une fragmentation du réseau mitochondrial dans les cellules musculaires apparaît. Or le rôle des acteurs de la dynamique mitochondriale dans les mécanismes moléculaires menant à la dégénérescence musculaire dystrophine-dépendante reste encore incompris. Nous avons trouvé que: (i) la dégénérescence musculaire dystrophine-dépendante s'accompagnait d'une augmentation drastique de la fragmentation mitochondriale qui peut être sauvée par des manipulations génétiques de la dynamique mitochondriale (ii) la perte de fonction du gène de fission *drp-1* ou la surexpression des gènes de fusion *eat-3* et *fzo-1* provoquent une réduction de la dégénérescence musculaire et une mobilité améliorée des mutants dystrophiques (iii) les fonctions de DRP-1 dans l'apoptose et d'autres acteurs de l'apoptose sont importants pour la mort des cellules musculaires déficientes en dystrophine (iv) L'implication de DRP-1 dans l'apoptose est également importante pour la dégénérescence musculaire liée au vieillissement. En conclusion, nos résultats pointent vers une meilleure compréhension du rôle de la dynamique mitochondriale pour impacter la dégénérescence musculaire *via* l'apoptose chez *Caenorhabditis elegans*..