



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **23 juin 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame LI Hui**

Titre de la thèse : « *Régulation de l'éveil/sommeil par pallidin via les interfaces cerveau-circulation* »

Résumé



Les troubles du sommeil attirent progressivement l'attention en raison de leurs graves conséquences sur notre forme physique et notre bien-être. Cependant, les processus métaboliques et cellulaires liés à ces troubles sont encore mal compris. En partant d'une analyse transcriptomique de souris narcoleptiques réalisée dans notre laboratoire, nous avons constaté une forte augmentation de l'expression du gène *pallidin* chez les souris présentant une transmission histaminergique défectueuse, ce qui suggère un lien entre les mécanismes cellulaires et moléculaires contrôlés par le gène *pallidin* et la régulation du sommeil et de l'éveil. Pour étudier cette question, nous avons inhibé l'expression de ce gène chez la Drosophile et démontré qu'une réduction de l'expression de ce gène dans la glie de surface (SG), l'équivalent Drosophile de la barrière hémato-encéphalique, est suffisante pour réduire, fragmenter et retarder le sommeil nocturne au stade adulte. *Pallidin* est nécessaire à la régulation normale du sommeil dans les deux sous-types de glie de surface, la glie subpérineuriale (SPG) et la glie périneuriale (PG). *Pallidin* code pour une sous-unité du complexe BLOC-1 qui régule la biogenèse des organites liés aux lysosomes et j'ai pu montrer que d'autres sous-unités du complexe BLOC-1 semblent être impliquées dans cette régulation du sommeil dépendante de *pallidin*. Il est intéressant de noter que, en accord avec l'implication de *pallidin* dans le transport des acides aminés suggéré par la littérature, l'inhibition de l'expression des transporteurs Jhl-21 et minidisks, semblables au Large neutral Amino acid Transporter 1 (LAT-1), ainsi que la signalisation des acides aminés par la cible de la rapamycine (TOR), phénocopient l'inhibition de *pallidin*. De plus, la supplémentation alimentaire en tryptophane, leucine et valine normalisent le phénotype de sommeil par régulation négative de Jhl-21. Cependant j'ai observé que seule la leucine pouvait normaliser le phénotype produit par l'inhibition de *pallidin*. En outre, nous avons constaté que *pallidin* joue un rôle dans le trafic subcellulaire de Jhl-21 dans les cellules gliales de surface de la Drosophile. Cependant je n'ai pas pu détecter de modification de la localisation subcellulaire de LAT-1 dans les cellules endothéliales cérébrales des souris mutantes pour *pallidin*. Enfin, nous apportons la preuve que la fonction de la protéine Pallidin dans les cellules gliales de surface est nécessaire à l'activation des neurones GABAergiques impliqués dans la promotion du sommeil. Ensemble, ces données identifient un nouveau rôle pour Pallidin et BLOC-1 qui, par le biais du trafic subcellulaire des transporteurs de type LAT-1, module la disponibilité des acides aminés essentiels et la régulation GABAergique du sommeil et de l'éveil.

Mots-clés: BLOC-1, barrière hémato-encéphalique, transporteur d'acides aminés neutres, Drosophile, cellules gliales, sommeil/veille.

