



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **09 septembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame NGUYEN Thi Minh Trang**

Titre de la thèse : « *Rôles non-canoniques de la protéine anti-apoptique Bcl-xL dans le développement du système nerveux central* »



## Résumé

Bcl-xL est une protéine anti-apoptotique de la famille Bcl-2, ayant une double localisation - mitochondrie et réticulum endoplasmique (RE). Elle est bien connue pour son effet antagoniste contre l'apoptose grâce à son interaction canonique avec Bax/Bak au niveau de la membrane externe de la mitochondrie. Très sensibles aux stress cellulaires, les neurones dépendent fortement de Bcl-xL pour leur survie au cours du développement.

L'activation non-létale de la caspase-3 a été décrite dans le neurone en développement et joue des fonctions physiologiques dans le développement des axones et la formation des synapses. Néanmoins, la manière dont les neurones activent et régulent ce signal, localement et temporellement, reste exclusive.

Dans un modèle de souris génétiquement modifié exprimant Bcl-xL exclusivement au niveau du RE généré par notre équipe, nous n'avons pas observé de mort cellulaire massive dans le système nerveux central (SNC) comme cela avait été précédemment rapporté chez les souris knock-out Bcl-xL. De manière inattendue, la caspase-3 active est abondante dans le cerveau mutant et la substance blanche de la moelle épinière. Les neurones dérivés de ces souris présentent une activation locale non létale de la caspase-3 dans l'axone, induisant une arborisation axonale et une maturation synaptique altérées, mais pas d'apoptose. Les anomalies du développement des neurones du SNC entraînent finalement une létalité périnatale, potentiellement due à des perturbations des comportements d'alimentation et de déglutition. Nous démontrons également que l'activation de la caspase-3 induite par la perte de Bcl-xL mitochondrial est dépendante de Drp1.

Nos résultats suggèrent que le pool mitochondrial de Bcl-xL est nécessaire pour limiter l'activation locale de la caspase-3 à une intensité physiologique appropriée dans le SNC en développement. Cette découverte apporte un nouveau point de vue sur le rôle régulateur des protéines Bcl-2 dans la caspase-3 non létale physiologique et pathologique.