DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 mars 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame CARRET Alison**

Titre de la thèse : *« Identification et caractérisation de nouveaux gènes impliqués dans l'assemblage du cil »*

Résumé

Les cils sont des structures microtubulaires conservées, chez les eucaryotes. Ce sont de petites organelles ayant des fonctions cellulaires et physiologiques majeures dans de nombreux systèmes biologiques. Ainsi, chez l'Homme, des dysfonctionnements ciliaires sont à l'origine d'une variété de maladies multi-systémiques, regroupées sous le terme ciliopathies. Le cil est constitué d'un axonème qui protrude du centriole/corps basal (CB). Entre ces deux structures se situe la zone de transition (ZT), une structure hautement organisée de la base du cil et nécessaire à l'ancrage du CB à la membrane plasmique, lors des étapes précoces de la ciliogénèse.

Malgré l'identification de plusieurs modules protéiques essentiels pour l'assemblage du cil, notre compréhension de ces mécanismes reste incomplète. Dans ce contexte, mon projet de thèse a été basé sur l'identification et la caractérisation de nouveaux acteurs requis lors de la ciliogénèse. J'ai développé un crible génétique unique chez la drosophile qui m'a permis d'identifier plus d'une centaine de protéines. Ces travaux m'ont permis de révéler un couplage moléculaire de l'entrée en méiose et de la régulation de la croissance du cil. De plus, j'ai montré que la mitochondrie est nécessaire aux étapes précoces de la ciliogénèse.

Notre équipe a identifié Fam166B comme un gène cible de RFX2 et RFX3, deux facteurs de transcription nécessaires à la ciliogenèse des cils motiles, chez la souris. Les protéines de la famille FAM166 ont été identifiée comme des protéines internes des microtubules (MIP) dans les cils motiles bovins et une variante spécifique est associée au grave syndrome de Meckel, une ciliopathie létale. Chez la drosophile, CG18335 et CG18336 (que nous appelons Fam166b et Fam166a, respectivement) possèdent le domaine DUF2475 caractéristiques des protéines de la famille FAM166. J'ai montré que

les deux protéines sont exprimées dans les cellules germinales des spermatozoïdes. Fam166a et Fam166b sont présents le long de l'axonème en fin de ciliogenèse et au corps basal à des stades plus précoces, avec des motifs d'expression distincts. Les drosophiles mutantes *fam166a* présentent des défauts de spermiogenèse et une hypofertilité, tandis que les mâles *fam166b* ne semblent pas avoir une baisse de fertilité. Ainsi, les deux protéines ne partagent pas de rôles redondants ou synergiques apparents dans les cellules germinales mâles. Les deux protéines ne partagent pas de rôles redondants ou synergiques apparents dans les cellules germinales mâles. Mes résultats identifient Fam166a et Fam166b comme des protéines ciliaires ayant des fonctions distinctes dans la maturation des spermatozoïdes. Nous proposons que Fam166a est une nouvelle MIP potentielle, requise pendant l'élongation des flagelles et la maturation des spermatozoïdes chez la drosophile.

Ainsi, au cours de ma thèse, j'ai identifié de nouveaux acteurs cellulaires cruciaux lors de l'initiation de la ciliogénèse, ainsi que lors de l'élongation du cil. Ceci ouvre de nouvelles voies de compréhension des processus d'assemblage du cil.