



université PARIS-SACLAY

## « ETUDE DE NOUVELLES ACTIVITÉS DE P53 ET RB À LA MITOCHONDRIE ET DANS LE CONTRÔLE DE L'APOPTOSE » PAR IOANA PARVU FERECATU

**Par Madame Ioana PARVU FERECATU Discipline : Biologie Cellulaire Laboratoire de rattachement : LGBC**

Les protéines p53 et Rb sont des régulateurs du cycle cellulaire et de l'apoptose et leur activité est altérée dans la plupart des cancers humains. Les travaux réalisés dans le cadre de ma thèse visaient à mieux comprendre le rôle de p53 et de Rb, tant dans l'apoptose que dans le contrôle de la survie cellulaire. Ainsi, nous avons mis en évidence, en condition de stress, que la protéine p53 est capable d'induire une nouvelle voie d'apoptose indépendante de la mitochondrie et qui est contrôlée par la caspase-9. L'action de celle-ci repose sur sa capacité à cliver la protéine Rb pour générer une forme tronquée p76Rb qui est capable de protéger les cellules de la mort induite par p53. Par ailleurs, nous avons décrit pour la première fois une localisation mitochondriale de protéines p53 et Rb dans de nombreux modèles de cellules en prolifération. A la mitochondrie, la protéine p53 est située au niveau des membranes tandis que la protéine Rb est retrouvée dans des compartiments internes de l'organite. Les régions de p53 qui sont impliquées dans la localisation mitochondriale sont distinctes de celles mise en jeu

dans la fixation de p53 à l'ADN nucléaire ou à la mitochondrie en condition de stress. La protéine VDAC, une protéine canal de la membrane externe, apparaît comme un partenaire mitochondrial avec lequel p53 interagit en l'absence de stress. Le domaine à poche de la protéine Rb est nécessaire pour permettre à la protéine de se lier à la mitochondrie. Ces résultats suggèrent soit que la mitochondrie constitue un site de séquestration de p53 et de Rb, soit que ces protéines possèdent une activité spécifique au niveau de cet organite.

## **A b s t r a c t**

Since their discovery, p53 and Rb proteins have been considerably studied mainly due to their regulatory function of cell cycle and apoptosis; their activities are found to be inactivated in most human cancers. During my PhD, I focused my interest in better understanding the role of p53 and Rb proteins in both apoptotic and living cells. First, we demonstrated that in stress conditions p53 is able to activate a mitochondria-independent alternative apoptotic pathway, which is under control of caspase-9. Moreover, we show that this caspase is able to cleave Rb protein, to generate a truncated p76Rb form which protects cells from p53-dependent apoptosis. Afterwards, we brought evidences of a mitochondrial localization of these proteins in proliferative cells, in many cell models, localization that has never been described before in such conditions. At mitochondria, p53 is mainly located at membranes level (inner or outer) while Rb displays more of an internal placement (inner-membrane or matrix). The domains of p53 involved in mitochondria localization of living cells seem to differ from those involved in nuclear or mitochondrial localization in stress conditions. The VDAC protein, one of most abundant proteins of mitochondrial outer-membrane, is the mitochondrial partner of p53 solely in living conditions. As for Rb, the pocket domain appears to be the one required for mitochondrial binding of the protein. These results suggest either that mitochondria may represent a sequestration site for both p53 and Rb, or that these proteins may be directly involved in mitochondria activity.

## **INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES**

**Urszula HIBNER**, Directrice de Recherche, Habilité à diriger des Recherches, à l'IGMM, Montpellier- Rapporteur **Véronique DELMAS**, Chargée de Recherche, Habilité à diriger des Recherches, à l'Institut Curie, Orsay- Rapporteur **Alicia TORRIGLIA**, Chargée de Recherche, Habilité à diriger des Recherches, à l'INSERM, Paris -

Examineur **Bernadette LIMBOURG-BOUCHON**, Professeur des Universités, à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines - Examineur **Philippe JUIN**, Directeur de Recherche, Habilité à diriger des Recherches, à l'Université de Nantes - Examineur **Jean-Luc VAYSSIERE**, Professeur des Universités, à l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines - Directeur de thèse