

Effet de mutations dans la protéine TBC1D24 associée au syndrome DOORS sur la dynamique mitochondriale

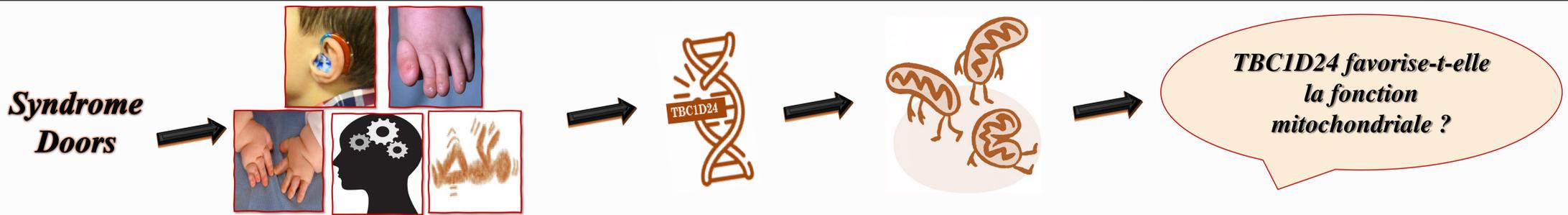
Sara Benhammouda^{1,3,4}, Priya Gatti^{1,3,4}, Justine Rousseau^{2,3}, Philippe Campeau^{2,3}, Marc Germain^{1,3,4}

¹ Département de biologie médicale et groupe de recherche en signalisation cellulaire, UQTR;

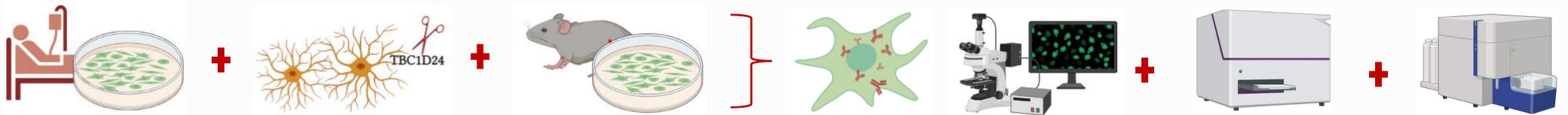
² Centre de recherche de l'Hôpital Ste-Justine, Université de Montréal; ³ Centre d'excellence en recherche sur les maladies orphelines-Fondation Courtois (CERMO FC);

⁴ Réseau intersectoriel de recherche en santé de l'Université du Québec.

Introduction



Méthodologie



Résultats

Les mutations dans la protéine TBC1D24 induisent des altérations structurelles mitochondriales

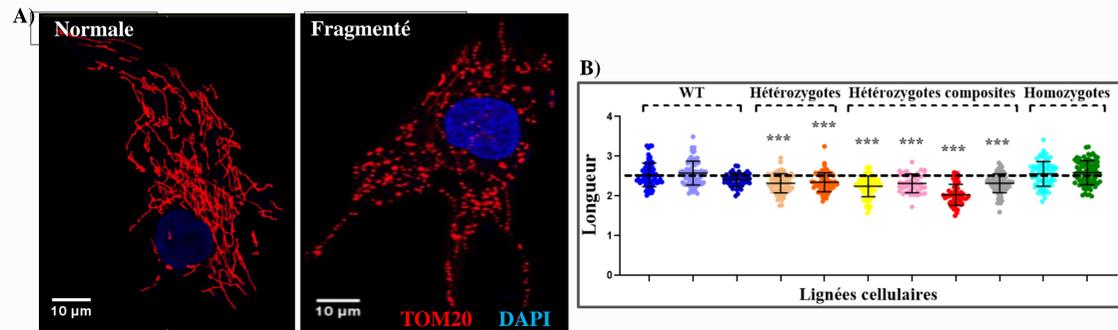


Figure 1 : Effet des mutations TBC1D24 sur la longueur des mitochondries. A) Images confocales représentatives de la structure mitochondriale dans les cellules primaires. B) Quantification de la longueur mitochondriale par Momito.

Les mutations dans la protéine TBC1D24 induisent des altérations structurelles du réseau tubulaire du réticulum endoplasmique (RE)

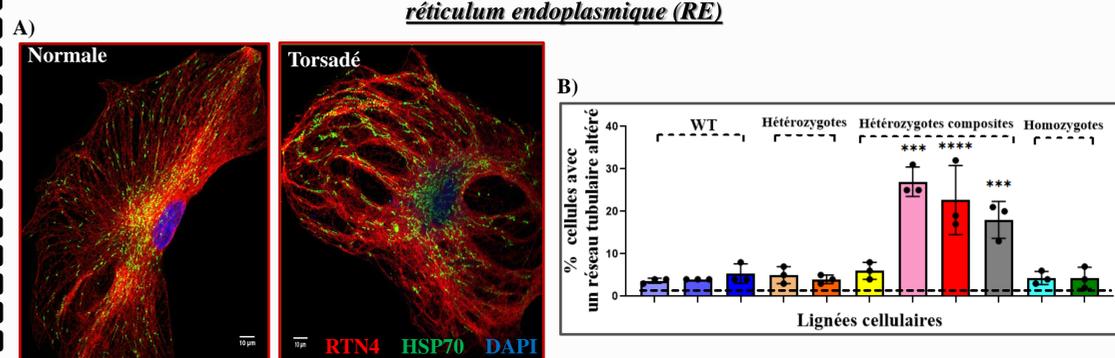


Figure 3 : L'effet des mutations TBC1D24 sur la structure du réseau tubulaire du RE. A) Phénotypes observés dans les fibroblastes primaires témoins et mutantes colorées avec RTN4 (RE-rouge), HSP70 (Mitochondries-vert) et DAPI (noyau-bleu). B) Graphique rapportant la quantification du % du nombre de cellules avec un réseau tubulaire altéré.

TBC1D24-KO et siRNA-TBC1D24 induit des changements structurels mitochondriaux

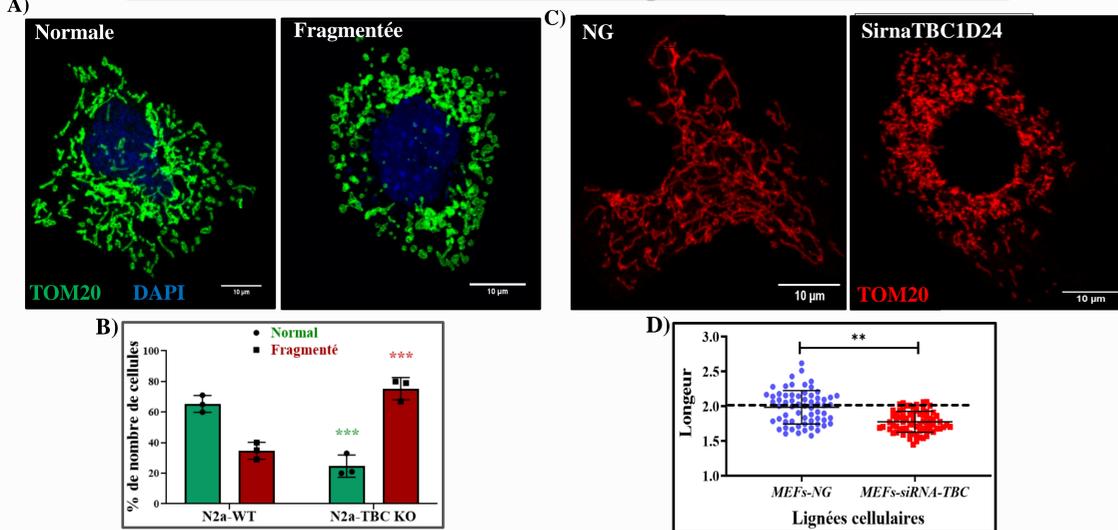


Figure 2 : Effet du KO et siRNA-TBC1D24 sur la longueur des mitochondries. A) Cellules neuronales WT et TBC1D24-KO colorées avec TOM20 (vert) et un marqueur du noyau : DAPI (bleu). B) Graphique rapportant la quantification du % de cellules avec des mitochondries normales et fragmentées. C) Fibroblastes des souris (MEFS) contrôle et siRNA-TBC1D24 colorées avec TOM20 (rouge). D) Quantification de la longueur mitochondriale dans les MEFS à l'aide de Momito.

Les mutations dans la protéine TBC1D24 induisent des altérations fonctionnelles mitochondriales

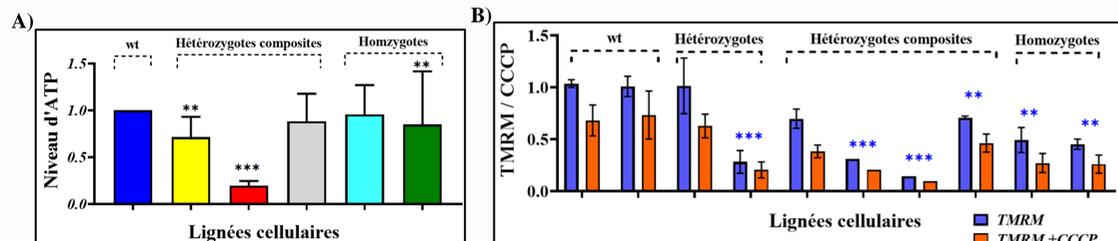


Figure 4 : Effet des mutations TBC1D24 sur la fonction des mitochondries. A) Graphique rapportant la quantification du niveau d'ATP dans les cellules primaires. B) Quantification de l'intensité de fluorescence du TMRM avant et après le traitement avec CCCP dans les cellules primaires.

Références

- Danarti, R., Rahmayani, S., Wirohadidjojo, Y. W. & Chen, W. Deafness, onychodystrophy, osteodystrophy, mental retardation, and seizures (DOORS) syndrome: a new case report from Indonesia and review of the literature. *European Journal of Dermatology* 30, 404-407 (2020).
- Finelli, M. J. et al. The epilepsy-associated protein TBC1D24 is required for normal development, survival and vesicle trafficking in mammalian neurons. *Human molecular genetics* 28, 584-597 (2019).
- Nguyen, N. T. K., Ohbayashi, N., Kanaho, Y. & Funakoshi, Y. TBC1D24 regulates recycling of clathrin-independent cargo proteins mediated by tubular recycling endosomes. *Biochemical and biophysical research communications* 528, 220-226 (2020).

Conclusion et Perspectives

