



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **28 septembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame PEYSSON Alice**

Titre de la thèse : « *Étude du complexe de la Dystrophine et de la voie WNT pour structurer l'organisation des protéines membranaires à la surface de la cellule musculaire de C. elegans* »

Résumé



Le complexe de la Dystrophine ou Dystrophin-Associated Protein Complex (DAPC) joue un rôle majeur dans la liaison entre les cellules et leur matrice extracellulaire (ECM). Étant donné que ce complexe peut connecter physiquement le cytosquelette d'actine et les protéines de la ECM, il est généralement admis que sa fonction principale est d'assurer la cohésion cytosquelette-ECM le long du sarcolemme musculaire. Ce point de vue est toujours répandu pour expliquer la pathogenèse de la dystrophie musculaire de Duchenne et d'autres maladies musculaires résultant de la perturbation du DAPC. Presque toutes les protéines du DAPC sont conservés chez *C. elegans*, mais leur localisation subcellulaire précise n'a pas systématiquement été étudiée jusqu'à présent. Par conséquent, nous avons généré des souches Dystrophin/DYS-1, Dystroglycan/DGN-1, Sarcoglycan/SGCA-1/SGCB-1/SGN-1, Syntrophin/STN-1/STN-2 et Dystrobrevin/DYB-1 marquées par fluorescence. Nous avons découvert que les composantes du DAPC sont enrichis à la surface des cellules musculaires dans deux compartiments membranaires, topologiquement distincts, situés aux extrémités opposées de la cellule. De plus, des analyses de microscopie à diffraction limitée ont suggéré que des protéines du DAPC ont des compositions différentes dans une cellule, mettant en évidence un niveau supplémentaire de complexité moléculaire et d'hétérogénéité insoupçonnés. Enfin, en étudiant la localisation subcellulaire des canaux ioniques exprimés dans les muscles, nous avons constaté que TWK-28, TWK-24 et SLO-1 étaient recrutés dans des sous-compartiments encore plus restreints. Par criblage génétique, nous avons découvert que les protéines du DAPC sont impliquées dans la régulation de la distribution des canaux TWK-28 à la surface des cellules musculaires. La distribution polarisée des protéines membranaires à l'échelle cellulaire et tissulaire, et le long de l'axe antéro-postérieur du ver, laisse entrevoir l'implication des voies de polarité cellulaire planaires (PCP). En utilisant une approche de gène candidat, nous avons découvert que des mutants des protéines WNT modifiaient la localisation asymétrique des composantes DAPC et des canaux ioniques, rendant leur motif symétrique le long de l'axe antéro-postérieur des cellules musculaires individuelles. Ensemble, ces données révèlent une complexité insoupçonnée de la surface des cellules musculaires de la paroi corporelle de *C. elegans*. Nos résultats remettent en cause la vision simpliste d'un DAPC purement sarcolemmal et suggèrent que ce complexe protéique conservé pourrait être au cœur de

mécanismes cellulaires qui définissent précisément des domaines membranaires permettant de compartimenter des fonctions spécifiques au sein d'une seule cellule.