



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **27 septembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame ROY Charline**

Titre de la thèse : « *Rôle du récepteur de l'insuline/IGF-1 DAF-2 dans le contrôle du vieillissement musculaire et son impact sur le transcriptome.* »

Résumé



Le vieillissement est associé à une perte progressive des capacités motrices qui peut mener à une perte d'autonomie. De plus, la performance physique est le meilleur critère de prédiction de la mortalité chez les personnes âgées. Ainsi, déterminer les facteurs responsables du vieillissement musculaire est un enjeu majeur de santé publique.

Le nématode *C. elegans* a été établi comme un organisme modèle pour l'étude du vieillissement depuis la découverte des premiers mutants (*daf-2*) montrant un doublement de la durée de vie. De plus, des travaux ultérieurs ont montré que le rôle du récepteur de l'insuline/IGF-1 DAF-2 (DAF-2/IIR) était conservé chez les mammifères. Les mutants *daf-2/IIR* représentent un paradigme du vieillissement en bonne santé, car leur longévité accrue s'accompagne d'un retard dans la perte de mobilité liée à l'âge ainsi que d'un retard dans l'apparition des biomarqueurs du vieillissement musculaire tels que la fragmentation des mitochondries ou l'accumulation de vésicules d'autophagie.

Nous avons cherché à identifier les mécanismes en jeu dans le contrôle du vieillissement musculaire par DAF-2/IIR.

Nous avons d'abord étudié la relation entre la longévité et la motilité, qui dépend de DAF-2/IIR, en utilisant une approche efficace de dégradation tissu-spécifique via un degron inducible par l'auxine pour déclencher la dégradation de DAF-2/IIR endogène dans différents tissus. Comme démontré précédemment, l'inactivation de DAF-2/IIR dans les neurones ou l'intestin était suffisante pour prolonger la durée de vie des vers, alors que la déplétion dans l'épiderme, la lignée germinale ou les muscles ne l'était pas. Cependant, ni la déplétion intestinale ni la déplétion neuronale de DAF-2/IIR n'ont empêché la perte de motilité liée à l'âge. Chez les adultes âgés d'un jour, la déplétion de DAF-2/IIR dans les neurones a réduit la motilité et cet effet était dépendant de DAF-16/FOXO, tandis que la déplétion musculaire n'a eu aucun effet. En revanche, la déplétion de DAF-2 dans le muscle d'animaux âgés de 13 jours a amélioré leur motilité indépendamment de DAF-16/FOXO mais nécessitant UNC120/SRF. Pourtant, la déplétion neuronale comme musculaire de DAF-2/IIR a permis de préserver le réseau de mitochondries dans le muscle vieillissant. Globalement, ces résultats montrent que le modèle de motilité des mutants DAF-2 est déterminé par l'impact séquentiel et opposé des neurones et des tissus musculaires et peut être dissocié de la régulation de la durée de vie.

Nous avons alors cherché les gènes cibles de DAF-2/IIR dans le muscle. Dans ce but nous avons adapté un protocole permettant de purifier les cellules musculaires de vers jeunes adultes et âgés d'une semaine, sauvages ou mutants

pour *daf-2/IIIR*. Nous avons pu ainsi décrire les gènes musculaires dont l'expression varie au cours du vieillissement chez *C. elegans* et identifier les fonctions biologiques associées à ces changements. Nous avons validé nos résultats *in vivo* avec des rapporteurs transcriptionnels fluorescents. Nous avons également analysé comment le transcriptome musculaire au cours du vieillissement était impacté dans les mutants *daf-2/IIIR*.

