



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

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

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame IDOUX Romane**

Titre de la thèse : *Excitabilité et signalisation calcique dans la fibre musculaire squelettique de poisson-zèbre normal et modèle de la myopathie de Bethlem*

Résumé



La myopathie de Bethlem (BM) est une maladie génétique caractérisée par des rétractions et une faiblesse musculaire. Cette pathologie résulte de mutations dans un des gènes codant l'une des trois chaînes α du collagène VI (COLVI), un composant de la matrice extracellulaire musculaire squelettique. Aujourd'hui, une question non résolue est de comprendre comment l'altération de COLVI présent à l'extérieur des cellules musculaires conduit à des modifications fonctionnelles dans les fibres musculaires. L'objectif général de mon projet de thèse est d'utiliser un modèle de poisson-zèbre unique de la BM portant la mutation dans le gène *col6a1* (*col6a1^{Aex14}*) la plus fréquemment retrouvée chez les patients afin de déterminer quels sont les mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette myopathie. Chez les patients BM et le modèle de souris dont le gène *Col6a1* a été inactivé (*Col6a1^{-/-}*), la structure des tubules transverses et du réticulum sarcoplasmique des fibres musculaires est altérée, suggérant que le COLVI muté dans la BM pourrait compromettre l'excitabilité musculaire et/ou l'homéostasie calcique intracellulaire. Mes travaux de thèse ont ainsi visé à étudier, à l'aide de techniques électrophysiologiques et de mesure de Ca^{2+} , les propriétés des canaux ioniques et la régulation du Ca^{2+} intracellulaire au repos et en activité dans les fibres musculaires squelettiques de poisson *col6a1^{Aex14}*. La fonction musculaire a également été étudiée sur le poisson-zèbre éveillé en évaluant les performances de nage à l'aide d'un tunnel de nage. Mon travail a d'une part mis en évidence le dysfonctionnement d'une protéine clef impliquée dans l'homéostasie Ca^{2+} intracellulaire qui pourrait expliquer les mécanismes physiopathologiques responsables de la BM. Du fait de la rareté des études fonctionnelles sur la cellule musculaire de poisson-zèbre, mes travaux de thèse ont aussi permis de constituer une base de données de référence sur les propriétés électrophysiologiques encore méconnues de ce modèle, qui inclut, d'une part, la caractérisation

fonctionnelle d'un canal activé par l'étirement membranaire de type TRAAK et, d'autre part, la mise en évidence de cinétiques « superfast » du couplage excitation- contraction du muscle squelettique du poisson-zèbre au stade adulte.