



Université Claude Bernard



Lyon 1

# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 novembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur GHASEMIZADEH Alireza**

Titre de la thèse : *Régulation des domaines nucléaires par le réseau associé aux microtubules dans les muscles striés squelettiques*

## Résumé



Le muscle squelettique est composé de milliers de cellules géantes, appelées les myofibres. Pour développer les myofibres, des cellules progénitrices mononucléées, appelées myoblastes, fusionnent et partagent leur cytoplasme et leur noyau avec les syncytiums en formation. Au sein de chaque myofibre, des centaines de noyaux sont régulièrement positionnés à la périphérie, à l'exception de zones spécialisées telles que les jonctions neuromusculaires (NMJs, pour neuromuscular junctions) où plusieurs noyaux sont regroupés. Cette organisation précise des noyaux donne naissance à des domaines nucléaires, qui sont des territoires théoriques supportés transcriptionnellement par chaque noyau pour garantir une activité transcriptomique coordonnée tout au long des myofibres. Les domaines nucléaires sont dérégulés dans différents types de myopathies où on observe des noyaux mal positionnés au long ou à l'intérieur des myofibres. Cependant, comment les domaines nucléaires sont régulés à la périphérie des myofibres et comment leur perturbation peut contribuer au développement de myopathies reste peu compris.

Les microtubules (MT) sont des structures dynamiques qui passent par des cycles de polymérisation et de dépolymérisation sous l'influence de protéines associées (MAPs, pour microtubules associated proteins) ou des modifications post-traductionnelles (PTMs, pour post translational modifications). Au cours des premières étapes du développement des myofibres, les MT participent activement à la formation des domaines nucléaires en servant comme un guide pour les molécules motrices qui dispersent les noyaux le long de la myofibre en croissance. Plus tard, c'est l'assemblage des sarcomères musculaires qui vont pousser les noyaux dispersés à la périphérie des myofibres. Comment les noyaux sont maintenus à la périphérie des myofibres n'est pas clair, cependant, la présence d'une cage dense de MT autour des noyaux périphériques suggère que les MT et leur réseau de protéines associées peuvent contribuer au positionnement des noyaux également dans les myofibres matures.

Dans cette étude, nous avons défié la dynamique des MT en modifiant son réseau des MAPs ou sa proportion des PTMs au cours de la myogenèse. En utilisant divers modèles *in vitro* et *in vivo* de sous expression ou knock-out, nous montrons que la dynamique des MT est réduite au cours de la myogenèse vers un réseau plus stable dans les myofibres matures. Nous rapportons également que l'augmentation de la dynamique des MT peut perturber directement les domaines nucléaires à la périphérie des myofibres, soit en augmentant la

dynamique des noyaux soit en augmentant le nombre des noyaux par myofibre. Dans les deux cas, nous proposons des mécanismes expliquant comment chaque forme de perturbation des domaines nucléaires peut entraîner une réduction de la fonctionnalité musculaire.

Institut NeuroMyoGène

Laboratoire Physiopathologie et Génétique du Neurone et du Muscle

CNRS UMR 5261 - INSERM U1315 - Université Claude Bernard Lyon 1

8 Avenue Rockefeller

69008, Lyon, France