



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **08 novembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur FLORIN Franklin**

Titre de la thèse : *Adaptations homéostatiques durant la dépolarisation prolongée des muscles induite par le lévamisole chez Caenorhabditis elegans*

Résumé

Le lévamisole est un vermifuge dépolarisant, agoniste des récepteurs ionotropiques de l'acétylcholine de la jonction neuromusculaire des nématodes. Les mutations affectant le transport, l'agrégation, ou les sous-unités auxiliaires des récepteurs entraînent une diminution partielle des courants induits par le lévamisole. Ces mutants restent sensibles à de fortes doses de lévamisole et s'immobilisent par hypercontraction lorsqu'ils sont exposés au lévamisole. Cependant, contrairement aux vers sauvages pour lesquels le lévamisole est mortel à terme, ces mutants présentent, au bout de quelques heures, une singulière récupération de leur capacité à se déplacer tout en étant toujours exposés au lévamisole. Dans ce projet, nous avons étudié les mécanismes homéostatiques qui conduisent à cette récupération de mouvement.

Nous avons montré que la récupération de mouvement s'accompagne d'une réduction dépendante de la calcineurine de la densité synaptique des récepteurs de l'acétylcholine sensibles au lévamisole. Nous avons découvert une association de la restauration du mouvement avec des augmentations musculaires de l'autophagie, de la tubularisation lysosomale et des restaurations du réseau mitochondrial et de la concentration d'ATP. À l'aide d'une sonde ratiométrique et d'un nouveau traqueur de vers doté d'une technologie de réseaux de neurones artificiels, nous avons suivi la concentration en calcium de vers en mouvement libre à des étapes clés du processus d'adaptation. Nous avons découvert que l'adaptation est corrélée à une réduction de la concentration moyenne de calcium musculaire.

Nous avons construit un modèle expliquant comment les vers sont capables de restaurer leur mobilité en quelques heures avec un mécanisme dépendant de la calcineurine malgré une exposition continue à un vermifuge paralysant.