**Titre :** Rôle(s) de la protéine *O*-fucosyltransférase 1 au cours de la différenciation myogénique.

**Auteur :**

Audrey Der Vartanian

audrey.der-vartanian@unilim.fr

Unité de Génétique Moléculaire Animale

UMR 1061 INRA/ Université de Limoges

Faculté des Sciences et Techniques
123 Av. Albert Thomas
87060 Limoges Cedex

**Type de produit** : Thèse de doctorat

**Année :** 2015

**Langue :** Français

**Public visé :** Scientifique

**Résumé :**

Au cours de la myogenèse post-natale, la voie de signalisation de Notch participe au développement et à la régénération du muscle squelettique chez les mammifères. Elle permet le maintien de l’état prolifératif des myoblastes, contrôle la quiescence des cellules satellites *in vivo* et préserve une sous-population de cellules de réserve indifférenciées *in vitro*. L’activation de la voie et l’interaction du récepteur Notch avec ses ligands est dépendante de leur entité glucidique, notamment de leurs *O*-fucosylglycannes. La synthèse de ces derniers est initiée par la protéine *O*-fucosyltransférase 1 (Pofut1) qui greffe un *O*-fucose sur des domaines peptidiques particuliers appelés EGF-like.

Bien que les acteurs moléculaires de la différenciation myogénique aient été largement étudiés par la communauté scientifique, la contribution de la glycosylation des protéines dans ce processus reste peu documentée.

Une approche expérimentale *in vitro* basée sur l’utilisation de la lignée myoblastique murine C2C12 nous a permis d’identifier une expression importante de Pofut1 dans les cellules de réserve tandis qu’elle est restreinte dans les myotubes durant la différenciation myogénique. Plusieurs lignées de cellules C2C12 ont été générées pour qu’elles expriment de manière stable et différentielle Pofut1. Elles permettent ainsi d’évaluer l’importance du niveau d’expression de Pofut1 sur la différenciation myogénique.

La sous-expression de Pofut1 réduit l’activation de la voie de signalisation de Notch conduisant à une entrée précoce des myoblastes dans le programme myogénique. Ceci a pour conséquence la dépletion des cellules de réserve Pax7+/MyoD- au profit d’une augmentation du nombre de myotubes. Des études morphométriques ont révélé un défaut d’accrétion nucléaire dans les myotubes sous-exprimant *Pofut1*, caractéristique d’une altération de la fusion secondaire. Ces observations sont accompagnées d’une diminution significative de l’expression du récepteur à l’interleukine 4 dans les cellules de réserve sous-exprimant *Pofut1*. Les lignées cellulaires ré-exprimant Pofut1 présentent une activation de la voie de signalisation de Notch et un processus de fusion myoblastique correctement restaurés.

Ces travaux de thèse ont mis en exergue pour la première fois le rôle essentiel de Pofut1 dans le devenir cellulaire et la fusion des myoblastes au cours de la différenciation myogénique.

.

**Date de soutenance :** 2015-02-11

**Composition du jury :**

François Foulquier, Chargé de Recherche 1, CNRS/Université Lille 1

Laurent Tiret, Professeur, Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort

Delphine Duprez, Directrice de Recherche, CNRS/Université Pierre et Marie Curie, Paris

Agnès Germot, Maître de Conférences, Université de Limoges

Abderrahman Maftah, Professeur, Université de Limoges

Jean-Michel Petit, Professeur, Université de Limoges

**Ecole doctorale :** ED n°524 Biologie, Santé, Faculté des Sciences et Techniques, Limoges

**Spécialité :** Biologie moléculaire et cellulaire

**Laboratoire d’accueil :**

Unité de Génétique Moléculaire Animale

UMR 1061 INRA/ Université de Limoges

Faculté des Sciences et Techniques
123 Av. Albert Thomas
87060 Limoges Cedex

**Mots-clés :** Myogenèse, différenciation myogénique, fusion myoblastique, voie de signalisation de Notch, Pofut1, *O*-fucosylation, C2C12, cellules de réserve, myotube.

**Directeurs de thèse :**

Abderrahman Maftah et Agnès Germot.