

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur LE TOQUIN Yoann**

Titre de la thèse : « *Le rôle du comportement nématique actif des cellules dans l'organisation spatiale de la fusion des myoblastes et la croissance des myotubes* »



Résumé

Le parcours des progéniteurs musculaires au cours du développement, de leur différenciation jusqu'à la fusion pour former des muscles striés fonctionnels, est régulé par de nombreux signaux biochimiques et biomécaniques présents dans leur environnement.

Alors que le rôle des signaux chimiques a été largement exploré, l'impact des stimuli mécaniques sur le comportement des progéniteurs musculaires a fait l'objet d'une attention croissante au cours des dernières décennies.

Mon travail de thèse s'inscrit dans ce contexte. Il repose sur des avancées récentes démontrant que les concepts issus de la physique des matières actives peuvent nous renseigner sur la régulation de phénomènes biologiques s'étendant du cytosquelette à des tissus entiers. De récentes études ont notamment démontrés que des myoblastes incapables de fusionner se comportent comme un système nématique actif. Cependant, l'implication possible de ce comportement, et des stress qui lui sont associés, dans la régulation des processus morphogénétiques prenant place au cours de la formation des myotubes est inconnue.

J'ai donc entrepris d'étudier cette question au cours de ma thèse. Les résultats que j'ai obtenus démontrent qu'une population de myoblastes primaires cultivés sur un substrat non confiné se comporte comme un système nématique actif de nature contractile et que ce comportement persiste tout au long de la transition de myoblastes vers myotubes. De plus, j'ai également observé que la présence de défauts nématiques au sein de la population cellulaire influence la localisation de la fusion dans la couche de cellules en culture. En effet, le cœur des défauts de types $+1/2$, rappelant la forme d'une comète, émerge comme un lieu de fusion privilégié tandis que celui des défauts $-1/2$, en forme de trèfles, semble défavorable à la fusion. La caractérisation des stress mécaniques générés par l'activité des cellules en culture, et plus précisément de ceux associés à ces défauts nématiques, nous a ensuite permis de constater l'enrichissement de la fusion dans les zones sujettes à un stress compressif important. Ces zones de compressions sont notamment générées au niveau de la tête des défauts $+1/2$, à forte proximité de leur cœur, et des bras des défauts $-1/2$ situés à leur périphérie. Ce qui coïncide ainsi avec les zones

enrichies en événements de fusion. Nous avons ainsi mis en évidence que la fusion musculaire ne se réalise pas de manière aléatoire dans une population de myoblastes en culture, mais est sous l'influence des stress mécaniques intrinsèques au comportement nématique actif de cette population.

Les résultats obtenus pendant ce travail de thèse montrent également que l'allongement des myotubes, résultant de leur fusion continue avec de nouveaux myoblastes et d'autres myotubes, est un élément essentiel de l'évolution de la taille et du nombre de défauts nématiques au sein de la culture. En effet, le traitement des cellules par TGF β -1, reconnu comme frein moléculaire de la fusion, aboutit à la formation de myotubes plus courts associés à une densité plus importante de défauts nématiques. Ces observations sont expliquées par la relation de proportionnalité entre le coût énergétique nécessaire au maintien des défauts nématiques dans un système et la longueur des éléments composant ce système. Nous démontrons ainsi que la physique des cristaux liquide constitue un outil puissant pour étudier des processus morphogénétiques complexes tels que la myogenèse et soulignons l'importance des stress mécaniques dans la régulation spatio-temporelle de la myogenèse.