

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **10 octobre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Allan ALCOLEI**

Titre de la thèse : Identification et caractérisation du rôle du complexe troponine dans le vieillissement musculaire chez le nématode *Caenorhabditis elegans*

Résumé



Au cours du vieillissement, on observe une diminution de la masse et de la force musculaire, une condition appelée « sarcopénie ». Cette condition est associée à une perte progressive des capacités motrices, engendrant une diminution de l'autonomie, ainsi qu'un risque accru de chutes et de blessures. Déterminer les facteurs responsables du vieillissement musculaire est donc un enjeu majeur de santé publique. Le nématode *Caenorhabditis elegans* est depuis longtemps utilisé pour étudier le vieillissement. Il a permis l'identification de la première voie de signalisation conservée, dont la mutation permet de doubler sa durée de vie, la voie de l'insuline et de l'IGF-1 (IIR). Depuis, plus d'une centaine de gènes modulant la durée de vie ont été identifiés. Grâce à *C. elegans*, l'équipe a décrit une séquence de changements subcellulaires, accompagnant le vieillissement musculaire : la diminution brutale des transcrits sarcomériques, l'inhibition de l'autophagie, et la fragmentation du réseau mitochondrial (Mergoud dit Lamarche et al., 2018). Dans le même temps, l'équipe a identifié le facteur de transcription UNC-120/SRF comme régulateur spécifique du vieillissement musculaire, dont la modulation altère les marqueurs du vieillissement musculaire indépendamment de la longévité. La chute précoce des transcrits sarcomériques a été exploitée pour réaliser un crible génétique inédit basé sur le suivi de ces transcrits dans les vers vivants au cours du vieillissement. Ce crible a permis l'identification d'un nouveau mutant de UNC-27 (UNC-27R24C) qui retarde la chute des transcrits tnt-2 observés avec l'âge, sans altérer la durée de vie. UNC-27 est codée par l'orthologue de la troponine I cardiaque du mammifère. Cette protéine localisée dans le sarcomère est bien connue pour son rôle central dans la régulation de la contraction musculaire au sein du complexe troponine, composé de la Troponine T, qui amarre le complexe aux filaments fins d'actine, la Troponine C, qui lie le calcium, et la Troponine I, qui se fixe à l'actine pour empêcher l'interaction actine/myosine. Mon projet de thèse avait pour objectif de caractériser le rôle de UNC-27 dans le

vieillesse musculaire de *C. elegans*. Une analyse bio-informatique a révélé plusieurs signaux de localisation nucléaires (NLS) dans la séquence peptidique de UNC-27. Par imagerie confocale, j'ai pu confirmer la présence de la protéine dans les noyaux musculaires, qui augmente avec l'avancée en âge. La mutation R24C, qui induit le changement d'une arginine en C au sein d'un NLS, retarde l'accumulation de UNC-27 dans le noyau. Ensuite, j'ai réalisé la mutation des autres NLS (Δ NLS#1-3), dans le but de prévenir totalement l'entrée de UNC-27 dans les noyaux musculaires. L'analyse de différents biomarqueurs chez ces mutants a montré un retard dans l'apparition des signes du vieillissement musculaire (perturbation de l'homéostasie protéique, blocage de l'autophagie, et fragmentation mitochondriale) ce qui suggère que l'accumulation nucléaire de UNC-27 contribue au déclin musculaire dans des conditions physiologiques. L'analyse transcriptomique réalisée à l'échelle des vers entiers montre que les mutants Δ NLS#1-3 sont transcriptionnellement plus jeunes à 7 jours de vie adulte que les vers sauvages au même âge. L'enrichissement fonctionnel des gènes régulés à la hausse est majoritairement lié à la fonction musculaire. L'optimisation d'un protocole d'immunoprécipitation est en cours dans le but d'identifier les partenaires nucléaires de UNC-27 et TNNI3 chez *C. elegans* et dans les cellules de mammifères. Par ailleurs, l'analyse de la localisation subcellulaire des autres sous-unités du complexe troponine au cours de l'âge suggère que les troponines T, TNT-2 et MUP-2, pourraient aussi avoir une fonction nucléaire. Mes données mettent donc en lumière un nouveau rôle de la troponine I, connue pour sa fonction sarcomérique, comme régulateur du vieillissement musculaire via sa localisation nucléaire.

Mots-clés : Muscle, Vieillesse, Génétique