



Master Biologie Moléculaire et Cellulaire 'BMC',
Université Paris Cité - UFR Sciences du Vivant

Parcours : **Biologie et Développement Cellulaires 'BDC'**

<https://master2bdc.ijm.fr/>

Fiche de Projet de Stage de M2, 2024-2025

Unité INSERM ou CNRS ou Université : INSERM U1016/CNRS 8104/UPCité	Responsable du Stage : Pascal Maire
Intitulé Equipe : Neuromuscular Development, Genetics and Physiopathology	Contacts Adresse : Institut Cochin. 24 rue du Fg St Jacques. 75014 Paris Email : pascal.maire@inserm.fr
ED d'appartenance : BioSPC	Tel : 01 44 41 24 13
Responsable de l'Equipe : Pascal Maire/ Athassia Sotiropoulos	

Titre du projet : Coordination transcriptionnelle des noyaux de la fibre musculaire

Résumé du Projet de Stage Le tissu musculaire représente environ 40% de la masse corporelle. Il est composé de plusieurs types cellulaires, incluant les fibroblastes, les ténocytes, les cellules endothéliales, les cellules de Schwann, les cellules souches du muscle et les fibres musculaires qui assurent la contraction grâce à un système contractile spécifique. La fibre musculaire est une cellule géante pouvant mesurer plusieurs centimètres de long. Cette fibre musculaire est un syncytium qui peut posséder plusieurs centaines de noyaux qui sont ajoutés au fur et à mesure de la croissance de la fibre au cours du développement embryonnaire et post-natal. On distingue trois types principaux de noyaux dans la fibre, ceux présents au niveau des jonctions myotendineuses (MTJ), ceux présents au niveau des jonctions neuromusculaires (NMJ) et 97% des autres myonuclei présents le long de la myofibre de manière stéréotypée, chaque noyau contrôlant un domaine cytoplasmique défini. La fibre musculaire est innervée en son centre par des motoneurones qui contrôlent sa vitesse de contraction via la libération à des fréquences définies d'acétylcholine. A l'équilibre les 97% de myonuclei d'une fibre peuvent avoir une expression transcriptionnelle **synchronisée**, permettant une réponse uniforme à l'environnement. Le motoneurone joue un rôle prépondérant dans cette synchronisation, car en son absence les myonuclei montrent des expressions qui ne sont plus synchronisées. Comment le motoneurone et les pics de calcium générés lors de l'excitation permettent-ils la **synchronisation des centaines de noyaux** est la question que nous aborderons au cours de ce stage. Pour répondre à cette question nous avons caractérisé plusieurs voies de signalisation en aval de la stimulation motoneuronale qui pourraient participer à cette coordination. Nous étudierons plusieurs modèles de souris génétiquement modifiées dans ces voies de signalisation pour tester l'hypothèse suivant laquelle elles participent à la coordination des noyaux en aval de signaux apportés par le motoneurone. Nous réaliserons principalement des expériences de RTqPCR, d'immunocytochimie STORM sur coupes de muscle, et de RNAscope Hiplex et d'immunocytochimie sur fibres musculaires isolées. Grâce à ces approches nous devrions pouvoir caractériser les voies de signalisation et leurs effecteurs impliqués dans le dialogue entre le motoneurone et la fibre et qui sont requis pour la synchronisation au cours du développement des noyaux de la myofibre.

Publications de l'équipe relatives au projet de stage (max 5)

Wurmser, M., Madani, R., Chaverot, N., Backer, S., Borok, M., Dos Santos, M., Comai, G., Demignon, J., Relaix, F., Tajbakhsh, S., Santolini, M., Sambasivan, R., Jiang, R., Maire, P. 2023. Overlapping functions of SIX homeoproteins during embryonic myogenesis. *PLoS Genet.* 19(6):e1010781. doi: 10.1371/journal.pgen.1010781.

Dos Santos, M., et al. A fast *Myh* super enhancer dictates adult muscle fiber phenotype through competitive interactions with fast *Myh* genes. 2022. *Nat Commun* 13, 1039. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28666-1>

Dos Santos, M., et al. 2020. Single-nucleus RNA-seq and FISH identify coordinated transcriptional activity in mammalian myofibers. *Nat Commun* 11, 5102. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18789-8>

Wurmser, M., et al. 2020. SIX1 and SIX4 homeoproteins regulate PAX7+ progenitor cell properties during fetal epaxial myogenesis. *Development.* 147(19):dev185975. doi: 10.1242/dev.185975.

Santolini, M., et al. 2016. MyoD reprogramming requires Six1 and Six4 homeoproteins: genome-wide cis-regulatory module analysis. *Nucleic Acids Res.* 44(18):8621-8640.