HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **30 avril 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Julien FALK**

Titre de la thèse : ***«Développement des connexions nerveuses: Mécanismes de polarisation et de guidage axonal»***

Résumé

Une part importante de nos activités requière que nos neurones, communiquent correctement. Cette communication repose sur les contacts formés par les prolongements des neurones. Les neurones sont des cellules à la morphologie complexe, formant plusieurs longs prolongements, généralement un axone et plusieurs dendrites. La formation des axones qui se produit pendant le développement embryonnaire peut être subdivisée en plusieurs étapes. On distingue une phase d'initiation, suivie d'une phase de croissance et de navigation des axones vers leur cible pour finir par la phase d'innervation de la cible. La régulation fine de ces processus assure la mise en place d'une connectivité fonctionnelle.

Les projets que j'ai contribué à développer depuis mon arrivée dans l'équipe de Valérie Castellani visent tous à mieux comprendre comment se fait la mise en place des connexions nerveuses.

Ainsi, je me suis intéressé à l'initiation des axones dans les neurones sensoriels des ganglions dorso-rachidiens. Ces neurones sont un modèle intriguant puisqu'ils forment deux axones et pas de dendrite. Ce projet qui a fait l'objet des travaux de thèse de Leila Boubakar, a été publié dans Neuron en 2017. Ces travaux nous ont permis de montrer que les progéniteurs de ces neurones possèdent des prolongements, qui après s'être rétractés pendant la mitose se reforment au même endroit sur les cellules filles. Nous avons pu montrer que les septines, des protéines formant des polymères impliquées dans le contrôle de la division ou la migration cellulaire, marquaient le site de rétraction des prolongements et contribuait à leur reformation depuis ces sites. La morphologie de ces progéniteurs semble donc pouvoir être mémorisée pendant la division pour être resituée ensuite par les cellules filles via un mécanisme impliquant les septines.

En parallèle, j'ai participé avec Camille Charoy (Thèse) puis Sarah Dinvaut (M2 et Thèse) à l'étude de la mise en place de l'innervation du diaphragme, publiée dans elife en 2017. Ce muscle respiratoire qui sépare la cage thoracique de l'abdomen est innervé par deux nerfs constitués par les axones de neurones moteurs. Nous avons pu montrer que ces axones établissent des patrons d'innervation différents sur la partie droite et gauche (D-G) du diaphragme. Ces asymétries gauche-droites se mettent en place pendant le développement et dépendent de la voie de signalisation Nodal qui contrôle également l'asymétrie viscérale. L'ensemble de nos analyses nous a permis de montrer

que les asymétries d'innervation dépendaient de l'établissement d'une identité D-G des neurones moteurs, caractérisée par des différences de croissance axonale et d'expression de protéines.

Enfin, avec Sarah Dinvaut, nous développons un nouveau projet visant à savoir si les axones ont la capacité de retrouver leur cible sans passer par les points de choix qui ponctuent leur trajectoire. Pour répondre à cette question, nous avons évalué la capacité des axones de deux types de neurones de moelle épinière à retourner vers leur cible à partir d'une position éctopique. Les neurones moteurs ou commissuraux greffés à la base du membre forment des axones qui s'orientent et entrent spécifiquement dans leur cible respective (le membre et la moelle). Les résultats obtenus par Sarah Dinvaut soutiennent l'existence de signaux fournissant aux axones des informations de position sur de grandes distances, leur permettant ainsi de retrouver leur cible à partir d'une position ectopique. Parmi les différents types de signaux potentiellement impliqués, les signaux bioelectriques sont des candidats prometteurs. Des champs électriques ont été mesurés dans l'embryon et ils peuvent orienter la croissance de certains axones in vitro. En culture, nous avons observé une orientation des axones des neurones moteurs et commissuraux dans un champ électrique. Étonnamment, les différentes sous-populations présentent des sensibilités spécifiques, qui pourraient se traduire in vivo par des choix de trajectoire différents.

Le fonctionnement intégré et collaboratif de l'équipe, m'a permis de contribuer à d'autres projets de l'équipe publiés entre 2012 et 2017. Mon expertise en imagerie et mon implication dans le développement de modèle de culture pour la vidéo-microscopie me permet également de participer à différents projets en développement dans l'équipe.

L'expertise que j'ai acquise ainsi que les intérêts suscités par les projets auxquels j'ai contribué, m'ont amené à participer à plusieurs collaborations ayant donné lieu à des publications.