



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **18 octobre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame LANFRANCHI Marine**

Titre de la thèse : « *Bases métaboliques du développement neuronal: rôles de la kinase NUAK1 dans la régulation des mitochondries axonales* »

Résumé



La morphogenèse axonale implique une série de processus cellulaires hautement compartimentés, culminant avec la formation de connexions synaptiques fonctionnelles. Notamment, l'allongement et la ramification collatérale de l'axone reposent sur l'activation en cascade de voies de signalisation essentielles à la bonne formation des circuits neuronaux, et dont les fonctions imposent un coût énergétique élevé aux neurones en développement. Les mitochondries assurent l'essentiel de la production d'ATP dans les neurones. Comprendre comment le fonctionnement des mitochondries, et plus largement la production d'énergie, est lié au développement axonal, est un enjeu majeur en neurobiologie. Mon travail s'est concentré sur l'AMP-regulated kinase (AMPK), un régulateur métabolique majeur, ainsi que sur des kinases apparentées telles que NUAK1, une kinase associée aux troubles du spectre autistique et qui est impliquée dans le contrôle du branchement axonal via la régulation du trafic des mitochondries. Grâce à des expériences génétiques de perte de fonction, j'ai caractérisé l'interaction entre ces kinases et démontré que NUAK1, et non pas AMPK, contrôle le positionnement des mitochondries aux boutons synaptiques dans les axones des neurones corticaux immatures corrélée aux ramifications axonales. En m'appuyant sur ce travail, j'ai décortiqué la séquence des événements menant au recrutement de mitochondries aux sites de branchement nouvellement formés, démontrant que dans les axones des neurones corticaux, les mitochondries sont recrutées sur place après et non avant la formation de branches. J'ai confirmé ces observations par des expériences de photosensibilisation pour démontrer que le recrutement des mitochondries dans les branches permet de stabiliser les branches nouvellement formées. Enfin, j'ai observé que NUAK1 contrôle non seulement le trafic des mitochondries, mais aussi l'activité métabolique et la production d'ATP dans l'axone. La modulation métabolique est suffisante pour restaurer la ramification axonale dans les neurones déficients en NUAK1, prouvant ainsi qu'une régulation locale du métabolisme mitochondrial est nécessaire pour soutenir la ramification axonale. Dans l'ensemble, mon travail a permis une meilleure caractérisation des rôles relatifs des kinases AMPK et NUAK1 pendant le développement des neurones corticaux, et démontre qu'une régulation locale du métabolisme mitochondrial est essentielle pour la formation des circuits corticaux.

Mots clés : Développement neuronal, branchement axonal, mitochondries, métabolisme énergétique, NUAK1.