

---

## Proposition de Stage M2 S4 NEUROSCIENCES Année Universitaire 2010-2011

### 1. Equipe d'Accueil de Master (EAM) :

Intitulé et numéro de l'Unité : IBENS/CNRS UMR8197/INSERM1024

Nom du Responsable de l'Unité : Antoine Triller

Nom du Responsable de l'Équipe : Jean-François Brunet

Intitulé de l'équipe d'accueil : Genèse et évolution des circuits neuronaux

Adresse : Ecole normale supérieure, 46 rue d'Ulm, 75005 Paris

Nom du responsable de l'encadrement : Jean-François Brunet

Tél. : 01 44 32 23 21

Fax. : 01 44 32 23 23

E-mail : jfbrunet@biologie.ens.fr

### 2. Titre du sujet : Formation/Evolution d'un circuit neuronal

**3. Description du sujet :** Le système nerveux viscéral (SNV) contrôle les fonctions vitales (respiration, circulation sanguine et digestion). Notre groupe a démontré que cet ensemble hétéroclite de neurones (neurones sensoriels, neurones moteurs et interneurons, représentant collectivement toute la gamme de phénotypes de neurotransmission et situés dans le système nerveux périphérique ou central) se différencie dans sa presque totalité sous l'action d'un même facteur de transcription, le gène à homéoboîte *Phox2b*. Cette position frappante de « gène maître » du SNV suggère deux hypothèses qui sont explorées en parallèle dans le laboratoire, et qui peuvent chacune servir de cadre à un sujet de M2, suivant l'état d'avancement des choses à la date du stage, et les goûts du candidat.

La première hypothèse pose que l'implication de *Phox2b* dans l'ensemble du système nerveux viscéral reflète un rôle *systemique* du gène, le plus facile à imaginer étant celui d'organiser la connectivité de cet ensemble de neurones. Nous testons cette proposition chez la souris par inactivation conditionnelle — temporellement ou spatialement — de *Phox2b* (référence 5). Une autre voie d'approche envisagée est d'exprimer ectopiquement le gène *Phox2b* dans le système nerveux périphérique ou central chez la souris, et tester sa capacité à induire la formation de circuits viscéraux ectopiques. Ce projet implique des croisements de souris génétiquement modifiées et l'exploration développementale et anatomique de leur descendance, notamment par hybridations in situ et immunohistochimie sur leur système nerveux.

La deuxième hypothèse est que l'étonnante spécificité du gène pour le SNV est ancestrale, et donc que son expression chez d'autres espèces permet de retracer l'histoire évolutive et dater l'origine de ce système. Nous avons ainsi montré que l'urochordé *Ciona intestinalis*, un organisme presque entièrement « viscéral » à l'état adulte — sorte de pharynx sessile pompant l'eau de mer pour respirer et se nourrir — a un système nerveux central (SNC) homologue de notre SNV (référence 2). Nous étendons maintenant cette quête aux protostomiens, chez le gastéropode *Lymnaea stagnalis*, choisi pour la commodité de son élevage, la grande taille de ces neurones, identifiables individuellement, et une information abondante sur l'innervation de ses viscères. Il s'agira de cartographier et identifier fonctionnellement les neurones exprimant *LsPhox2* et de déterminer ainsi si l'association entre le gène *Phox2* et la fonction viscérale des neurones qui l'expriment précède le partage évolutif entre deutérostomiens et protostomiens. Ce projet de type « Évo-Dévo » implique des clonages de gènes par homologie chez des espèces peu ou pas étudiées génétiquement, des hybridations in situ et de l'immunohistochimie sur leur système nerveux, des techniques de traçage d'axones et une collaboration avec un laboratoire de neurophysiologie.

#### Choix de publications récentes :

1. Pattyn et al (2004) Nat. Neurosci. **7**, 589-595
2. Dufour et al. (2006) Proc. Nat. Acad. Sci. USA **103**, 8727-8732.
3. Dubreuil et al (2008) Proc. Nat. Acad. Sci. USA **105**, 1076-1072.
4. Nomaksteinsky et al (2009) Current Biology **19**, 1264-1269.
5. Coppola et al (2010) Proc. Nat. Acad. Sci. USA **107**, 2066-2071.