

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

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

Intitulé et numéro de l'Unité : UPMC - INSERM UMRS 952 - CNRS UMR 7224  
Nom du Responsable de l'Unité : Bruno Giros  
Nom du Responsable de l'Équipe : François Couraud et Pascal Legendre  
Intitulé de l'équipe d'accueil : Développement et pathologies de la moelle épinière  
Adresse : UPMC – 7 quai St Bernard – Bât. A3

Nom du responsable de l'encadrement : Marc Davenne  
Tél. : 01 44 27 33 57  
Fax. : 01 44 27 25 08  
E-mail : marc.davenne@snv.jussieu.fr

### **2. Titre du sujet :** Analyse de la construction moléculaire du segment initial de l'axone

### **3. Description du sujet :**

La fonction première du système nerveux repose sur la capacité qu'ont les neurones de coder les informations qu'ils reçoivent et de les communiquer aux cellules voisines sous forme de potentiels d'action (PAs). Cette capacité de générer des PAs est assurée au niveau du segment initial de l'axone (SIA), grâce à la présence d'une forte densité de canaux sodium (Nav) (Kole et al., Nat. Neurosci. 2008). Les Nav y sont agrégés grâce à leur interaction avec l'Ankyrine G (AnkG). Cette protéine d'échafaudage du SIA permet aussi la fixation de canaux potassium (Kv), de protéines du cytosquelette et d'adhésion cellulaire, ainsi que de protéines modulatrices, qui permettent au SIA, en fonction notamment des isoformes de Nav et de Kv exprimés, de présenter des propriétés de plasticité et de moduler l'activité neuronale (Ogawa & Rasband, Curr. Opin. Neurobiol., 2008). Le SIA joue aussi un rôle de barrière de diffusion membranaire (Winckler et al., Nature 1999) ainsi que de transport cytoplasmique (Song et al., Cell 2009) entre les compartiments somato-dendritique et axonal, permettant de maintenir la polarité neuronale.

Notre projet consiste d'une part à mieux caractériser l'architecture moléculaire du SIA susceptible de gouverner les propriétés d'excitabilité des neurones depuis leur naissance jusqu'à l'âge adulte. Nous étudions d'autre part les mécanismes de la mise en place du SIA au cours du développement embryonnaire, sur notre modèle d'étude qu'est le motoneurone, neurone fonctionnellement important, impliqué dans plusieurs pathologies. Grâce à une approche par perte de fonction (par électroporation de shRNA et culture d'embryons et de tranches, et à l'aide de souris KO) nous nous intéressons à disséquer les mécanismes moléculaires responsables de la mise en place du SIA au cours du développement embryonnaire, susceptibles de gouverner l'émergence et la maturation de l'activité neuronale et l'établissement de l'identité et/ou la croissance axonale.

Les principales approches expérimentales utilisées dans ce projet seront les suivantes : immunohistochimie, imagerie, biochimie (western, immunoprécipitation) et biologie moléculaire.