

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 février 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame NEMOZ-BILLET Laurie**

Titre de la thèse : : « *Le rôle de la matrice extracellulaire dans le développement et la régénération des nerfs moteurs chez le poisson zèbre* »



Résumé

A la sortie de la moelle épinière, les axones moteurs suivent des trajectoires stéréotypées jusqu'à leurs cibles musculaires périphériques, guidés par divers signaux moléculaires. Alors que les signaux de guidage diffusibles ont fait l'objet de nombreuses études, la compréhension des signaux de guidage immobilisés, qui correspondent à des composants de la matrice extracellulaire (MEC), reste incomplète. Au cours du développement chez le poisson zèbre, trois sous-types distincts de neurones moteurs (MNs) innervent des régions myotomales spécifiques, et leurs axones sont guidés par des signaux principalement déposés par les précurseurs des muscles lents (SMPs). Nous avons donc effectué un séquençage d'ARN en cellule unique (scRNAseq) des SMPs isolés à partir d'embryons de poisson zèbre injectés avec une construction *smhyc1:gfp*. A partir de ces données, nous avons révélé la trajectoire de différenciation des SMPs et leur signature d'expression des gènes du matrisome. L'analyse du réseau d'interactions protéineprotéine a permis de montrer que ces protéines interagissent au sein d'une membrane basale spécifiquement construite pour soutenir la navigation axonale. En particulier, nous avons démontré que l'expression précoce de *col15a1b* est essentielle à la topologie spécifique de la ténascine C (TnC) dans la trajectoire de l'axone moteur. L'organisation spatiale spécifique à la fois du collagène XV-B (ColXV-B) et de TnC s'est révélée être cruciale au guidage de l'axone moteur *in vitro*, et leur absence *in vivo* a conduit à des défauts des axones moteurs ventraux, plus prononcés en l'absence de ColXV-B. De plus, nous avons établi que ColXV-B ne contribue pas seulement à l'organisation de la MEC dans la trajectoire de l'axone moteur, mais modifie également sa rigidité. Ce paramètre influence également la croissance des neurites moteurs de poisson zèbre *in vitro*. Pour approfondir notre compréhension de la divergence des axones moteurs, nous avons ensuite effectué un scRNAseq des MNs isolés à partir d'embryons de poisson zèbre de la lignée transgénique *mnx1:gfp*, mettant en lumière des schémas d'expression distincts de facteurs de transcription, de récepteurs de signaux de guidage et de canaux ioniques, qui sont établis

lors de la différenciation des MNs avant l'axonogenèse. L'analyse du réseau d'interaction protéine-protéine, intégrant les données de scRNAseq des SMPs et des MNs, a suggéré que les récepteurs de signaux de guidage présents sur les différents sous-types de MNs peuvent interagir avec divers signaux de guidage présents dans la trajectoire des axones moteurs, expliquant potentiellement les mécanismes à la base de leur divergence, importante pour innover des régions myotomales spécifiques. Enfin, nous fournissons les premières preuves que ColXV-B, déjà impliqué dans le développement des axones moteurs, joue également un rôle dans la régénération des nerfs moteurs à un stade plus tardif chez les larves de poisson zèbre, en agissant sur le comportement des cellules de nettoyage.