

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

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

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MIALON Morgane**

Titre de la thèse : « *Caractérisation de nouvelles interactions extracellulaires pour réguler la localisation de récepteurs cholinergiques* »



Résumé

La transmission synaptique dépend de la localisation précise des récepteurs postsynaptiques en face des sites de relargages des neurotransmetteurs correspondants. Durant ma thèse, j'ai mené deux projets pour étudier les mécanismes moléculaires qui régulent la localisation des récepteurs postsynaptiques chez le nématode *Caenorhabditis elegans*.

D'une part, j'ai identifié que le récepteur d'acétylcholine ACR-16, orthologue du récepteur $\alpha 7$ des mammifères et bien caractérisé aux jonctions neuromusculaires, est également présent à certaines synapses entre neurones le long de la corde ventrale des vers. En utilisant un rapporteur fluorescent du récepteur de l'acétylcholine ACR-16, nous avons effectué un criblage visuel par mutagenèse aléatoire afin d'identifier les mutants dont la localisation d'ACR-16 est altérée aux synapses neuro-neurales le long de la corde nerveuse ventrale. J'ai ainsi identifié *rig-5*, un gène qui code pour une molécule d'adhésion de la famille IgLONs. RIG-5 présente une localisation spécifique au niveau des synapses neuro-neurales avec ACR-16, et ZIG-8, son partenaire de liaison *in vitro* connu. J'ai montré que RIG-5 et ZIG-8 interagissent *en trans* dans la fente synaptique pour recruter ACR-16 par une interaction directe avec ZIG-8. Cette étude est particulièrement novatrice car elle identifie le premier mécanisme d'ancrage synaptique extracellulaire d'un récepteur de l'acétylcholine homomérique.

Pour le second projet, j'ai étudié en collaboration le rôle du facteur de transcription UNC-30 (PITX2/3), connu pour être un sélecteur de l'identité et la connectivité des motoneurones GABAergiques le long de la corde ventrale. J'ai montré qu'UNC-30 est essentiel à l'agrégation des récepteurs GABA, UNC-49, aux jonctions neuromusculaires. De manière notable, UNC-30 contrôle sélectivement l'expression de différentes isoformes d'une molécule synaptogénique, MADD-4. Ce

travail confirme l'existence de principes de co-régulation des protéines qui participent à l'identité et à la connectivité neuronale.