

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 12 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Florie REYNAUD**

Titre de la thèse : "Rôle de la Sémaphorine 3B dans l'orientation des divisions des progéniteurs au cours de la neurogenèse chez les vertébrés. "

### Résumé de la thèse

Au cours de la mitose, la ségrégation des chromatides, la partition du matériel cytoplasmique entre cellules filles et leur position relative se fait selon un plan qui est préfiguré par la plaque métaphasique. Ainsi, l'orientation de ce plan est un processus crucial pour le contrôle du destin des cellules, pour la morphogenèse durant l'embryogenèse et pour l'homéostasie tissulaire. Jusqu'à aujourd'hui, les mécanismes intrinsèques impliqués dans le positionnement du plan de division ont reçu beaucoup d'attention. En revanche, peu d'études ont exploré l'implication de signaux extracellulaires dans l'orientation du plan de division. Pourtant, l'axe des divisions cellulaires dont la position est souvent stéréotypée est largement associé aux axes de polarités du tissu. Au cours de ma thèse, je me suis demandé si des signaux extracellulaires capables de délivrer des informations de position spatiale aux cellules dans le cadre de leur migration, de leur différenciation morphologique, ou de leur polarisation, pouvaient influencer l'orientation des divisions cellulaires. En particulier, je me suis intéressée aux facteurs impliqués dans le guidage axonal à travers l'étude des mitoses des progéniteurs neuraux chez l'embryon de souris. Dans la moelle épinière en développement, les progéniteurs neuraux effectuent leur division au contact du canal central, lequel renferme le liquide céphalo-rachidien (LCR), une source de nombreux facteurs extracellulaires comme les morphogènes. Nous avons montré que la présence de molécules du LCR était nécessaire pour une orientation appropriée du plan de divisions des progéniteurs neuraux localisés au contact du canal central. Priver les progéniteurs neuraux de LCR par l'ouverture du tube neural ou provoquer génétiquement l'obstruction du canal central affecte les proportions de divisions planaires et obliques. Nous avons identifié la protéine Sémaphorine 3B, sécrétée par les cellules de la plaque du plancher et les plexus

choroïdes, comme un signal extrinsèque contrôlant l'orientation des divisions des progéniteurs neuraux dans la moelle épinière. L'invalidation génétique de *Sema3B* chez la souris phénotypie la perte d'accès au LCR des progéniteurs. Une application exogène de *Sema3B* sur des embryons dont le tube neural a été ouvert compense la déficience de LCR. Nous avons pu montrer que *Sema3B* se lie à ses récepteurs Neuropilines à la surface apicale des progéniteurs mitotiques et agit sur l'architecture des microtubules via l'activation de la voie GSK3/CRMP2, voie initialement mise en évidence dans le contexte du guidage axonal. Afin d'identifier de nouveaux facteurs influençant le positionnement du fuseau mitotique en réponse à ce facteur de guidage, une analyse transcriptomique des progéniteurs neuraux des mutants *Sema3B*<sup>-/-</sup> a été réalisée et des gènes candidats dérégulés en contexte d'invalidation de *Sema3B* ont été considérés. Durant la seconde partie de ma thèse, j'ai exploré l'implication du gène *Norbin*/Neurochondrin. De manière intéressante, le knock-down de *Norbin* dans les cellules HeLa altère l'orientation du fuseau mitotique.

L'ensemble de ces travaux révèle donc la contribution d'une large famille de signaux topographiques jusqu'à présent inexplorée, dans l'orientation des divisions cellulaires et ouvre un large champ d'investigation passionnant concernant leur action moléculaire et cellulaire dans la neurogenèse et la morphogenèse.