

Thème 1 : Engrailed, un acteur majeur du développement neuronal (Responsable : F. Maschat)

La connaissance des réseaux de régulation conduisant à la différenciation des neurones devrait permettre de mieux comprendre comment se construit un système nerveux. L'identification des facteurs déterminants dans la différenciation neuronale chez la *Drosophile* sera informative puisque la neurogenèse du cortex des mammifères et celle du système nerveux central de *Drosophile* présentent des similitudes et impliquent les mêmes gènes. Notre étude est liée à cette problématique puisqu'elle concerne des gènes clairement impliqués dans des maladies du système nerveux chez l'homme. En effet, le gène *engrailed* est en amont de nombreux processus développementaux et est impliqué dans des maladies, comme Parkinson ou l'autisme.

- Notre étude concerne les modes d'action de cette homéoprotéine dans la construction de la corde neurale embryonnaire de *Drosophile*. Nos études ont montré que le facteur de transcription Engrailed (EN) jouait un rôle central dans la formation des commissures postérieures (PC) et en particulier dans la croissance et la navigation correcte des axones. Nous avons montré que le facteur de transcription Gooseberry-Neuro (GsbN) (orthologue des gènes *Pax*) est un cofacteur d'EN (Colomb *et al.*, 2008) et qu'ensemble ils interviennent dans la formation des PC (Figure 1), au travers de différentes actions au sein des neuroblastes, que nous avons étudiées.

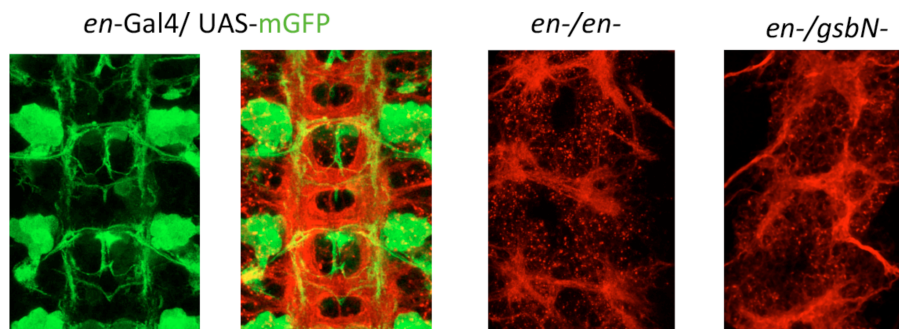


Figure 1: Les neurones exprimant EN envoient leurs axones préférentiellement au travers des commissures postérieures (PC), qui ne sont pas formées en contexte mutants *en-/en-* ou transheterozygote *en-/gsbn-*.

Afin de mieux comprendre l'action EN-GsbN, et les mécanismes impliqués dans la formation de commissure, nous avons identifié des cibles régulées par EN et GsbN en combinant deux méthodes: i) par l'analyse du profil transcriptionnel d'embryons transhétérozygotes *en-/gsbn-* présentant une absence de PC (Figure 1), par rapport à des embryons sauvages; et ii) par des expériences de «*ChIP on chip*» pour identifier les cibles directes putatives de EN et de GsbN. Cela a permis d'identifier 175 gènes cibles de EN et GsbN dérégulés dans le transcriptome. Parmi 23 de ces cibles, 13 montrent une corde neurale affectée en interaction avec les mutations *en-* et *gsbn-*. Cela a permis de mieux comprendre comment, EN et GsbN orchestrent la croissance et la guidance des axones pour former les PC, en agissant à 3 niveaux: i) sur la régulation séquentielle des signaux attractifs et répulsifs requis dans la projection controlatérale des axones des commissures, (ii) sur la traduction de

certaines ARNm, (iii) sur les cellules gliales qui vont agir comme guide pour le développement des axones (*Article soumis*).

- Nous avons également identifié une action non-autonome de l'EN à partir des cellules gliales. En effet, outre sa fonction de facteur de transcription, l'homéoprotéine EN présente un rôle en tant que molécule signal diffusible, une fonction identifiée chez les vertébrés que nous avons aussi trouvée chez la drosophile (Layalle et al., 2011).

Par conséquent, notre modèle de travail (Figure 2) est qu'EN pourrait être sécrété à partir de cellules gliales qui l'expriment, être internalisé au niveau des cônes de croissance, ce qui pourrait activer la traduction locale des ARNm latents qui ont été activés par EN-GsbN dans les NBs et qui sont impliqués dans la croissance et la guidance axonale. Comme décrit chez les vertébrés, cela pourrait impliquer une interaction avec EIF4E (ce que nous avons pu vérifier génétiquement). Cette action de l'EN à partir de la glie pourrait expliquer un processus dans lequel la croissance axonale et la guidance sont connectés et dans lequel les cônes de croissance peuvent recevoir des informations de la glie.

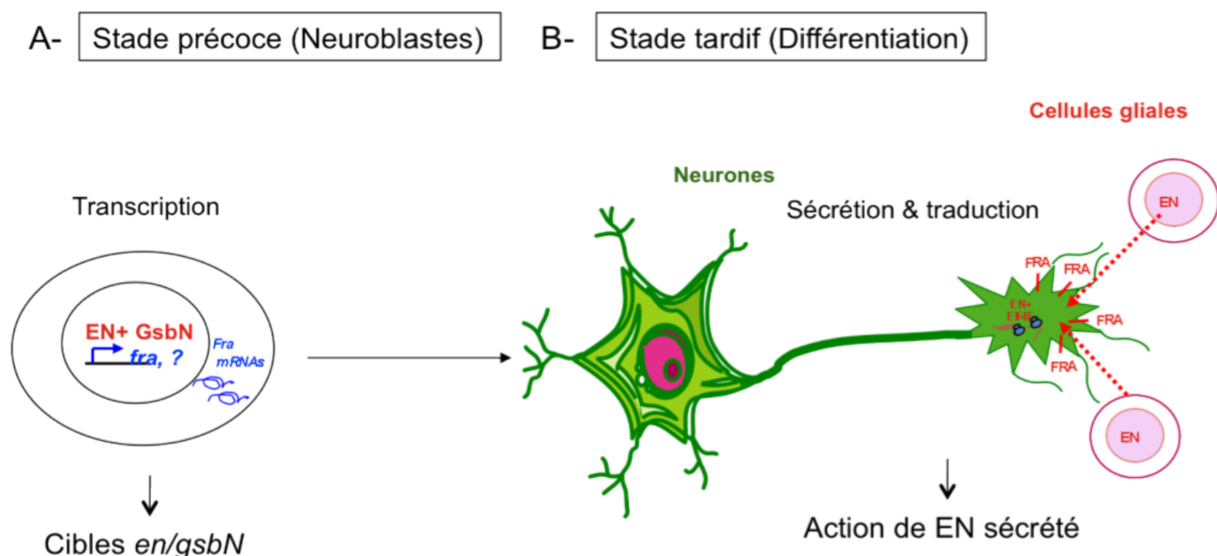


Figure 2 : Modèle d'action d'Engrailed pour former les commissures postérieures (PCs):

A- Action concertée d'EN et de GsbN dans les neuroblastes sur la transcription de cibles. B- Une fois les neurones formés seule l'action d'EN comme molécule signal dans les cellules gliales est importante pour former les PCs. Cette action non autonome cellulaire d'EN sur le devenir neuronal pourrait se faire *via* sa sécrétion, son internalisation au niveau des cônes de croissance et son action sur la traduction d'ARNMs latents accumulés dans ces cônes de croissance.

Publications associées :

- Bonneaud, N.*, Layalle S.*, (*co-auteurs), Colomb, S., Jourdan, C., Ghysen, A., Severac, D., Dantec, C., Nègre, N. and Maschat, F. "Control of nerve cord formation by Engrailed and Gooseberry-Neuro: a multi-step, coordinated process". *Article en revision*.
- Layalle, S., Volovitch, M. Mugat, B. Bonneaud, N. Parmentier, ML., Prochiantz A., Joliot, A., Maschat, F. (2011) Engrailed homeoprotein acts as a signaling molecule in the developing fly. *Development*. 138:2315-2323. Evaluation in top 2% (Faculty of 1000: 2011. F1000.com/10832956)
- Colomb S, Joly W, Bonneaud N, Maschat F (2008) A Concerted Action of Engrailed and Gooseberry-Neuro in Neuroblast 6-4 Is Triggering the Formation of Embryonic Posterior Commissure Bundles. *PLoS ONE* 3(5): e2197. doi:10.1371/journal.pone.0002197
- Joly, W., Mugat, B., Maschat, F. (2007) Engrailed controls the organisation of the ventral nerve cord through frazzled regulation. *Developmental Biology*. 301, 542-554.