

**MASTER 2 BMC  
PARCOURS GENOPATH  
ANNEE 2024-2025**

**Titre :**

**« Rôle de l'Agrine dans l'organisation et la spécificité synaptique  
de la jonction neuromusculaire de *C. elegans* »**

**Nom, adresse de l'unité d'accueil / Nom du responsable de l'unité :**

Unité MeLiS, INSERM U1314, CNRS UMR 5284, Université Claude Bernard Lyon 1  
Directeur Jean-Louis Bessereau  
Institut NeuroMyoGène - Faculté de Médecine et de Pharmacie - 3ème étage  
8 avenue Rockefeller, 69008 LYON

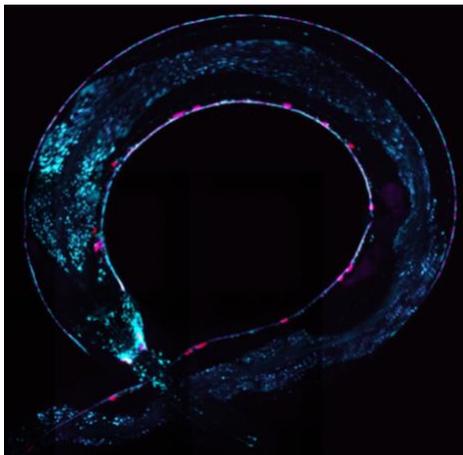
**Nom, adresse de l'équipe d'accueil / Nom du responsable d'équipe :**

Équipe « Génétique et Neurobiologie de *C. elegans* »  
Directeur Jean-Louis Bessereau  
Institut NeuroMyoGène - Faculté de Médecine et de Pharmacie - 3ème étage  
8 avenue Rockefeller, 69008 LYON

**Nom, tel, adresse e-mail de l'encadrant de stage :**

Mélissa Cizeron  
0426688278  
[melissa.cizeron@univ-lyon1.fr](mailto:melissa.cizeron@univ-lyon1.fr)

**Sujet de stage :**



Le cerveau humain contient des milliards de synapses. Ces synapses sont très diverses et la manière dont cette diversité s'établit reste mal comprise. Notre laboratoire utilise les jonctions neuromusculaires de *C. elegans*, qui comprennent à la fois des synapses excitatrices et des synapses inhibitrices, pour étudier la spécificité synaptique. Le laboratoire a ainsi identifié 2 nouveaux organisateurs synaptiques extracellulaires, MADD-4/Ce-Punctin et CLE-1, qui sont respectivement les orthologues d'ADAMTSL3 et du collagène XVIII chez les mammifères. Mon objectif est de comprendre la contribution de la matrice extracellulaire à l'organisation et à la spécificité des synapses aux jonctions neuromusculaires de *C. elegans*.

Récemment, nous avons généré le premier *knock-out* d'*agr-1*, le gène codant pour l'orthologue de l'Agrine, qui est impliqué dans la formation des jonctions neuromusculaires et dans l'agrégation des récepteurs nicotiniques chez les mammifères. De manière surprenante, nous avons montré que ce mutant présente une augmentation des niveaux de ces récepteurs cholinergiques au niveau des synapses. Le but de ce stage est de caractériser ce nouveau mutant et de comprendre la cause de cette augmentation des niveaux de récepteurs cholinergiques. Ce projet est particulièrement intéressant car le rôle d'AGR-1/Agrin chez *C. elegans* est totalement inexploré. De plus, aux jonctions neuromusculaires des mammifères, l'Agrine agit principalement *via* la régulation de MuSK, qui n'est pas conservée chez *C. elegans*. Les nématodes pourraient donc être un bon modèle pour découvrir de nouveaux partenaires de l'Agrine impliqués dans la régulation des synapses.

### **Modèle et techniques utilisées :**

Modèle : *C. elegans*

L'étudiant se familiarisera avec un certain nombre de techniques couramment utilisées dans le laboratoire, y compris :

- La manipulation de *C. elegans* et la génétique de base
- CRISPR/Cas9 pour l'ingénierie du génome - réalisable en quelques semaines
- Microscopie confocale et traitement d'images
- Biologie moléculaire et clonage par la technologie Gibson
- Biochimie et immunoprécipitation

### **Publications d'intérêt :**

Pinan-Lucarré B., H. Tu, M. Pierron, P. I. Cruceyra, H. Zhan, *et al.*, 2014 *C. elegans* Punctin specifies cholinergic versus GABAergic identity of postsynaptic domains. *Nature* (2014) 511: 466–470. <https://doi.org/10.1038/nature13313>

Tu H., B. Pinan-Lucarré, T. Ji, M. Jospin, and J.-L. Bessereau, 2015 *C. elegans* Punctin Clusters GABAA Receptors via Neuroligin Binding and UNC-40/DCC Recruitment. *Neuron* (2015) 86: 1407–1419. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.013>

Zhou X., C. Vachon, M. Cizeron, O. Romatif, H. E. Bülow, *et al.*, 2021 The HSPG Syndecan is a core organizer of cholinergic synapses in *C. elegans*. *J Cell Biol* (2021) 220 (9): e202011144. <https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1083/jcb.202011144>

Cizeron M., Granger L., Bülow H. E., Bessereau J.-L., 2021 Specific heparan sulfate modifications stabilize the synaptic organizer MADD-4/Punctin at *C. elegans* neuromuscular junctions. *Genetics* (2021) Volume 218, Issue 4. <https://doi.org/10.1093/genetics/iyab073>