T–STATE

ANR-06-Neuro-050 / Neurosciences, Neurologie et Psychiatrie 2006

Coordinatrice N. Leresche [1]; Partenaire T.Bal [2]

(1) CNRS UMR 7102, UPMC Paris; (2) UNIC CNRS UPR 3293, Gif sur Yvette

BIOLOGIE & SANTÉ 2011

Transfert du signal dans le thalamus éveillé: une interaction dynamique entre l'activité synaptique de fond et les canaux calciques T

Deleuze C[1,2], Tscherter A[1], David F[1], Dreyfus F[1], Bessaïh T[1], Béhuret S[2], Lambert R.C[1], Bal T[2], Leresche N[1]

Contexte et objectifs

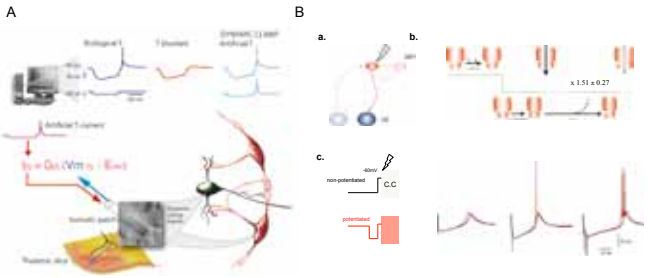
Le thalamus intègre et relaie les signaux en provenance des organes sensoriels vers les aires corticales primaires, desquelles il reçoit en retour une commande synaptique massive. Du point de vue anatomique, cette boucle thalamo-corticale est idéalement située pour réguler de manière dynamique la transmission de l'information vers le cortex et entre les aires corticales et pourrait ainsi participer aux mécanismes de l'attention. Malgré une connaissance avancée des propriétés membranaires synaptiques et intrinsèques des neurones thalamiques dans les états de sommeil, qui démontre l'importante contribution des canaux calciques de type T, le rôle de ce courant T, ainsi que la fonction de la boucle thalamo-corticale au cours de l'éveil et de l'attention restent très mal connus.

Le but du projet T-State était de comprendre – comment le rétrocontrôle cortical influence le transfert des informations sensorielles au niveau thalamique – et l'implication du courant T.

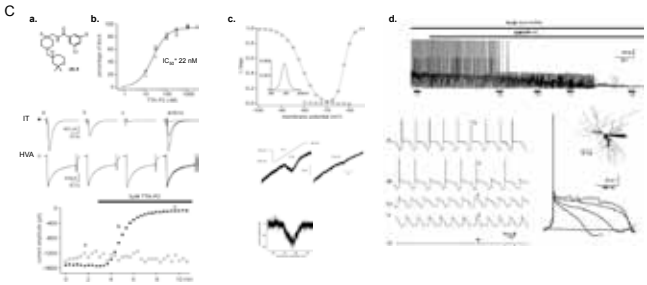
Résultats

1 De nouvelles propriétés biophysiques des canaux T impliquées dans l'intégration sensorielle

La caractérisation d'un nouveau bloquant pharmacologique des canaux T (TTA-P2) et l'utilisation de souris knockout pour les canaux T nous a permis: i) d'établir la contribution de ces canaux dans les états dépolarisés des neurones thalamocorticaux et ii) de pouvoir supprimer la conductance biologique et la remplacer par une conductance artificielle grâce à une interface cellule-machine, via la technique du dynamic-clamp (Fig. 1A). Une conductance T artificielle (Fig. 1 et 2) ainsi que des conductances synaptiques virtuelles sont greffés sur des neurones thalamocorticaux enregistrés intracellulairement (patch) dans des tranches de thalamus sensoriel.



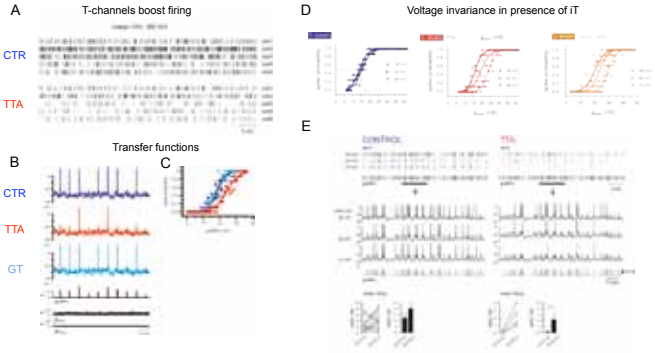
(B) *Conséquences fonctionnelles de la potentiation de IT sur l'intégration synaptique au sein du réseau thalamocortical :*
Une régulation du courant T qui survient à des potentiels dépolarisés (b) joue un rôle fondamental dans le traitement de l'information générée à l'intérieur de la boucle thalamocorticale (a). Ces données constituent la première démonstration d'un mécanisme biophysique expliquant la présence de bouffées de potentiels d'action thalamiques pendant l'état de veille (c). *Publication : Bessaïh et al. PNAS 2008*



(C) *Mise en évidence de l'impact physiologique du courant T de fenêtre grâce au premier bloquant sélectif des courants T:*
Le TTA-P2 (a) est un antagoniste spécifique à haute affinité (b) des courants T thalamiques. Son utilisation a permis de mettre en évidence un courant de fenêtre d'environ 30pA généré par les canaux T thalamiques à des potentiels de membrane compris entre -70 et -50mV (c). Ce courant de fenêtre est responsable des activités oscilatoires lentes (<1Hz) des neurones thalamocorticaux (d). *Publication : Dreyfus et al. J. Neurosc., 2010*

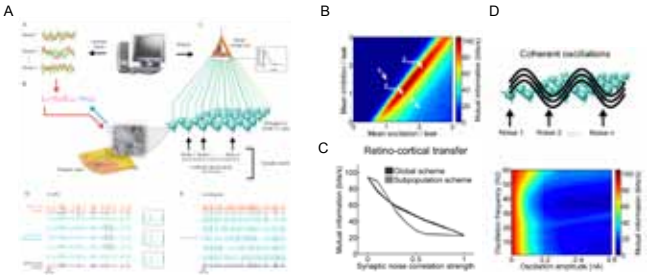
2 IT est impliqué dans la décharge tonique et l'invariance au voltage de la fonction de transfert

La décharge (A-B) et la courbe de transfert (C) des neurones thalamiques sont affectées lorsque le courant T est bloqué spécifiquement à l'aide du TTA-P2, puis récupérée en grande partie par l'injection d'une conductance T artificielle (B-C, bleu clair). Le courant T confère également aux cellules relais thalamiques une propriété d'invariance au voltage, c'est à dire que la sensibilité du neurone aux entrées sensorielles reste quasi inchangée face à des variations de potentiel membranaire (D-E).



3 Une propriété de transfert d'information sensorielle émerge de la dé-correlation du bombardement synaptique à l'échelle de la population dans le circuit convergent thalamocortical

Le circuit canonique thalamocortical (A), constitué de ~30-100 neurones dont les axones convergent vers une cellule corticale, présente une structure synaptique adaptée à l'émergence d'une fonction de relais d'information contrôlée par les afférences corticothalamiques. Cette propriété repose sur un nombre optimum de neurones TC et sur la statistique du bombardement synaptique d'origine corticale, incluant le ratio Gi/Ge (B) et le degré modulable de corrélation temporelle des entrées synaptiques entre les neurones TC (C-D)



Conclusions

Contrairement au dogme répandu dans la littérature selon lequel les canaux calciques du type T seraient uniquement impliqués dans les états hyperpolarisés caractéristiques du sommeil, nous montrons que cette conductance est activée durant des états mimant l'éveil et contribue fortement à la fonction de transfert du neurone. Cette propriété est démontrée grâce à l'utilisation de l'interface cellule-machine et d'un nouvel outil pharmacologique.

Publications et valorisation

Valorisation : L'interface cellule-machine conçue par l'équipe 2 a été transférée dans l'équipe 1 et est disséminée à présent dans d'autres laboratoires de recherche fondamentale

CONTACT :

nathalie.leresche@snv.jussieu.fr

Thierry.bal@unic.cnrs-gif.fr