

Interactions anatomiques et fonctionnelles entre réseaux astrocytaires, neuronaux et vasculaires dans le bulbe olfactif

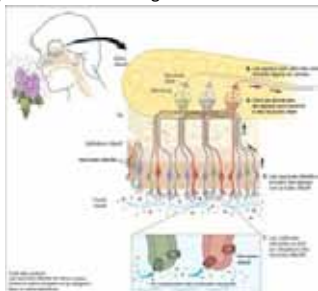
CNRS CEA URA 2210 –MIRCEn
Gilles Bonvento
Claire Martin - Martine Guillermier
Diane Houitte -Carole Malgorn

CNRS UMR 8165 -
Université de Paris 11
Claire Martin - Barbara L'Heureux
Frédéric Pain - Hirc Gurden

CIRB - INSERM U1050
Collège de France
Lisa Roux - Karim Benchenane
Christian Giaume

Objectifs/Contexte

Comment les réseaux neuronaux et astrocytaires communiquent et s'organisent au sein du système olfactif afin d'assurer son fonctionnement?
Les neurones sont connectés au sein de réseaux dynamiques formant des circuits spécialisés et organisés. Au sein de ces réseaux, l'information est codée selon des variations spatiales et temporelles d'activité électrique. Les cellules gliales, en particulier les astrocytes, sont également organisées en réseaux dont le mode de communication repose notamment sur des échanges intra- et intercellulaires de calcium. Les astrocytes interagissent étroitement avec les vaisseaux sanguins cérébraux et régulent le métabolisme énergétique et la circulation sanguine, deux processus physiologiques déterminant pour soutenir l'activité neuronale. Pourtant, on ne sait toujours pas comment ces deux types de réseaux communiquent et s'organisent au sein d'un système anatomique bien défini pour assurer son fonctionnement. Nous avons réuni les compétences de trois groupes afin d'étudier les interactions entre ces deux types de réseaux et le compartiment vasculaire dans un modèle expérimental adapté: le système olfactif du rongeur. Ce projet fondamental a fourni des informations nouvelles sur l'organisation spatiale et le rôle important des réseaux astrocytaires dans le codage de l'information olfactive.

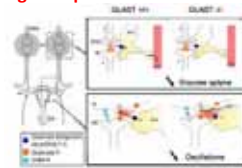


Approches scientifiques et techniques

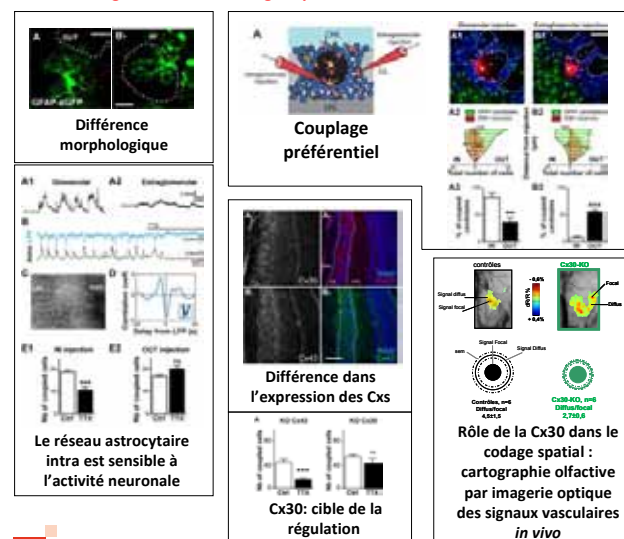
Notre objectif étant d'apporter de nouvelles informations sur les interactions neurones-glie dans une structure anatomique bien définie, nous avons choisi (1) d'orienter notre approche expérimentale sur des préparations intactes incluant des tranches et des animaux vivants afin de préserver l'intégrité des réseaux au niveau glomérulaire et (2) d'utiliser des outils et techniques complémentaires disponibles dans les trois équipes de recherche. Nous proposons ainsi de déterminer (a) l'organisation et les propriétés des réseaux astrocytaires au sein de ces glomérules (b) le rôle des jonctions gap communicantes (principalement formées des connexines Cx43 et Cx30) et du transport au glutamate (assuré par les transporteurs GLAST et GLT-1) dans la régulation du métabolisme énergétique et (c) si les réseaux astrocytaires contribuent à l'activité neuronale des glomérules olfactifs. L'équipe de Christian Giaume a étudié les propriétés biophysiques des jonctions communicantes par enregistrement électrophysiologique ainsi que le niveau de communication intercellulaire après injection de colorants dans des cellules individuelles sur des tranches. Des méthodes biochimiques classiques et des approches immunohistochimiques utilisant des anticorps spécifiques aux astrocytes (Cx43, Cx30, GFAP, GLT1, GLAST) ont été utilisées afin d'étudier l'organisation des réseaux astrocytaires au sein des glomérules. Les équipes de Gilles Bonvento et de Hirc Gurden ont étudié le rôle des jonctions communicantes et du transport au glutamate dans le contrôle de la circulation sanguine, du métabolisme énergétique et de l'activité neuronale en utilisant les techniques de mesure de l'utilisation de glucose, d'imagerie optique des signaux vasculaires, et des enregistrements électrophysiologiques. Ce projet a bénéficié de modèles animaux pertinents où l'activité des transporteurs ou des connexines astrocytaires est modifiée: souris Cx43 KO, Cx30 KO; Cx43fl/fl cre-GFAP, double Cx30 KO et Cx43fl/fl cre-GFAP KO, eGFP-GFAP, GLAST KO, BAC GLT-1-GFP.

Principaux résultats

1. Préservation du codage spatial, réduction de l'activité métabolique et changements du codage temporel chez les souris GLAST KO



2. Il existe deux réseaux astrocytaires (intra et extraglomérulaire): seul le réseau intraglomérulaire est régulé par l'activité neuronale via la Cx30



Production scientifique

Au cours de ce projet, une étudiante (B. L'Heureux) a soutenu sa thèse de Neurosciences en septembre 2009 et se trouve en stage post-doctoral aux USA. Une seconde étudiante (L. Roux) a obtenu son M2 en Neurosciences en juin 2007 et soutiendra sa thèse en septembre 2011 et une étudiante (C. Martin) recrutée en stage post-doctoral, a passé avec succès le concours de chargée de recherche (CR2) au CNRS. Nos travaux ont été présentés à 5 congrès nationaux et 11 congrès internationaux.

- Barbara L'Heureux, Hirc Gurden, Frédéric Pain (2009) *Autofluorescence imaging of NADH and flavoproteins in the rat brain: insights from Monte Carlo simulations. Optics Express, Vol. 17, Issue 12, pp. 9477-9490*
- Lisa Roux, Karim Benchenane, Jeffrey Rothstein, Gilles Bonvento and Christian Giaume. *Plasticity of astroglial networks in olfactory glomeruli. Proc Natl Acad Sci USA, en revision*
- Claire Martin, Diane Houitte, Martine Guillermier, Gilles Bonvento and Hirc Gurden. *Alteration of sensory-evoked metabolic and oscillatory activities in the olfactory bulb of GLAST-deficient mice. soumis*

CONTACT :
gilles.bonvento@cea.fr

