

Proposition de Stage M2 S4 NEUROSCIENCES **Année Universitaire 2010-2011**

1. Equipe d'Accueil de Master (EAM) : INSERM U840

Intitulé et numéro de l'Unité : Communication jonctionnelle et interactions entre réseaux neuronaux et gliaux.

Nom du Responsable de l'Unité : Christian Giaume

Nom du Responsable de l'Équipe : Christian Giaume

Intitulé de l'équipe d'accueil : Communication jonctionnelle et interactions entre réseaux neuronaux et gliaux.

Adresse : Collège de France 11 place Marcelin Berthelot, 75005 Paris

Nom du responsable de l'encadrement : Martine Cohen-Salmon

Tél. : 01 44 27 12 42

Fax. : 01 44 27 12 60

E-mail: martine.cohen-salmon@college-de-france.fr

2. Titre du sujet : Bases moléculaires du contrôle d'une connexine astrocytaire sur la transmission synaptique

3. Description du sujet :

Les astrocytes jouent un rôle actif dans la physiologie du cerveau en interagissant de façon dynamique avec les neurones. Ils régulent en particulier la neurotransmission. Cependant les bases moléculaires de cette régulation sont peu connues. Les astrocytes fonctionnent en réseaux sous-tendus par la présence de nombreuses jonctions communicantes intercellulaires, ou jonctions gap, formées par l'appariement d'hexamères de connexines (Cx) Cx30 et/ou Cx43. Ces jonctions permettent ainsi l'échange direct entre les cellules d'ions et de petites molécules (IP₃, ATP, ADP, glutamate, glucose, lactate). Dans certaines conditions, les hexamères non appariés, mettent en contact les milieux intra et extracellulaires. Enfin, des données récentes démontrent certaines propriétés des Cxs indépendantes de leur fonction "canal".

Au laboratoire, nous avons déterminé que l'absence de Cx30 dans un modèle murin, entraîne dans l'hippocampe, une diminution de la transmission synaptique glutamatergique, et l'augmentation du transport du glutamate dans les astrocytes. Afin de déchiffrer les mécanismes moléculaires en jeu, nous avons comparé les transcriptomes de l'hippocampe de souris Cx30^{-/-} et sauvages. Cette étude démontre de grandes variations transcriptionnelles chez les mutants, notamment la surexpression d'un gène codant une nouvelle protéine associée aux microtubules. Nous avons déterminé que la surexpression de cette molécule entraîne des changements morphologiques importants dans les astrocytes. Notre hypothèse est que ces changements pourraient être à l'origine de la diminution de la transmission glutamatergique observée chez les souris Cx30^{-/-}.

Le présent projet a pour but de comprendre les fonctions cette molécule dans le contrôle de la morphologie astrocytaire, en développant notamment des approches moléculaires biochimiques et cellulaires (clonage, hybridation in situ, immunofluorescence, cultures primaires, transfection, et de biochimie (analyse de la protéine, analyse des partenaires protéiques). Cette étude devrait non seulement permettre de déchiffrer les bases moléculaires des fonctions de Cx30 encore inexplorées, mais aussi ouvrir de nouvelles voies dans les mécanismes de régulation de la morphologie des cellules du système nerveux central.