

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

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

Intitulé et numéro de l'Unité : URA CNRS 2182, « Gènes, Synapses et Cognition »
(Directeur de l'URA : Pierre-Marie LLEDO)

Nom du Responsable de l'Unité : David DiGregorio

Nom du Responsable de l'Équipe : David DiGregorio

Intitulé de l'équipe d'accueil : Unité Imagerie Dynamique du Neurone

Adresse :

Institut Pasteur

25-28 Rue du Docteur Roux

75274 Paris Cedex 15

Nom du responsable de l'encadrement : David DiGregorio

Tél. : 01 45 68 80 54

Fax. : 01 44 38 91 58

E-mail : david.digregorio@pasteur.fr

2. Titre du sujet : Imagerie synaptique

3. Description du sujet :

L'étude de la transmission synaptique est cruciale pour comprendre les fonctions du système nerveux central. Les dysfonctionnements synaptiques sont souvent associés à des pathologies. Cette importance stratégique de la synapse en fait une cible privilégiée pour de nombreux médicaments. Notre laboratoire étudie au niveau moléculaire et cellulaire les mécanismes responsables de la force des connexions synaptiques, de leur évolution au cours du temps et de leur plasticité. L'essentiel de nos connaissances provient de l'utilisation de techniques électrophysiologiques (comme le patch-clamp). Néanmoins, les limites de résolution spatiale de ces techniques nous interdisent l'accès à l'échelle d'une synapse unique. Pour s'affranchir de ces limites, nous utilisons la lumière comme outil de stimulation et d'enregistrement, afin de compléter l'approche électrophysiologique. Ce projet de thèse propose l'utilisation complémentaire de méthodes d'électrophysiologie classique et de nouvelles techniques en microscopie confocale mono et pluri-photoniques. L'utilisation de souris transgéniques exprimant des protéines fluorescentes permettant la visualisation de neurones et de leurs contacts synaptiques permettra une étude au niveau de la synapse unique. Nous nous attendons à ce que les résultats expérimentaux apporteront un éclairage nouveau sur le fonctionnement des synapses et leur rôle dans la communication entre les neurones au sein des réseaux.

Probing synaptic function with light

Understanding brain function requires an understanding of the communication between groups of neurons via synapses. Moreover, synaptic function is known to be altered in certain diseases and is often the site of action of clinically useful drugs. In our laboratory we study the cellular properties and molecules underlying the strength, time course, and plasticity of synaptic signaling –all parameters thought to underlie such brain functions as memory storage. To date much of our knowledge of synaptic behavior arises from electrophysiological methods such as patch-clamp. However the spatial and temporal limitations of these tools preclude a more in-depth understanding of synaptic function at single synaptic contacts. To overcome these limitations we have supplemented these classical methods with optical techniques which allow us to use light to monitor and manipulate neuronal function within brain tissue. The thesis project will include the use of

simultaneous electrophysiology and state-of-the-art single and multi-photon confocal microscopy. We also take advantage of molecular tools such as transgenic mice expressing genetically encoded fluorescent probes to visualize neurons and their synaptic contacts. We expect that the experimental findings will provide important insights into the behaviour of synapses and how they contribute to neuronal communication within a network. Students will be involved in all aspects of the project: tissue preparation, electrophysiological recording, imaging, mathematical modelling and a small amount of molecular biology. Preference will be given to those applicants with a strong neuroscience or physics (i.e. quantitative) background.

Publications : (indiquez les 5 publications les plus significatives au cours des 5 dernières années)

- **DiGregorio, D.A.**, Confocal spot detection of presynaptic Ca^{2+} domains. *Optical Imaging in Neuroscience: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press (in press).
 - Bradley, J., Luo, R., Otis, T.S. and **DiGregorio, D.A.**, Submillisecond optical reporting of membrane potential in situ using a neuronal tracer dye. *Journal of Neuroscience*, 29(29):9197–9209 (2009).
 - Lutz, C, Otis, T, DeSars, V., Charpak S., **DiGregorio, D. A.**, and Emiliani, V. Holographic photolysis of caged neurotransmitters. *Nature Methods*, 5(9):821-827 (2008).
 - **DiGregorio, D.A.**, Rothman, J., Nielsen, T., and Silver, R.A. Desensitization Properties of AMPA Receptors at the Cerebellar Mossy Fiber–Granule Cell Synapse *Journal of Neuroscience*, 27(31):8344–8357 (2007).
- Cathala, L., Holderith, N.B., Nusser, Z., **DiGregorio, D.A.**, Cull-Candy, S.G. Changes in synaptic structure underlie the developmental speeding of AMPA receptor-mediated EPSCs. *Nature Neuroscience* 8(10):1310-8 (2005).