

Thématique

Neurobiologie moléculaire et cellulaire

Noms :

du responsable de l'équipe d'accueil et de l'encadrant (HDR obligatoire)

Jocelyne Caboche : jocelyne.caboche@snv.jussieu.fr

du directeur de l'unité (préciser l'intitulé de la structure de recherche et son adresse)

Bruno Giros, UMR7224/UMRS952, Université Pierre et Marie Curie

9 Quai Saint Bernard, 75005 Paris

titre du projet

Plasticité structurale pré et post-synaptique en réponse à la cocaïne

Projet

La thématique de l'équipe de recherche est axée sur les mécanismes cellulaires et moléculaires de la plasticité striatale qui est le corrélat neural de l'apprentissage associatif contrôlé par la dopamine.

Les neurones striataux reçoivent d'une part des afférences glutamatergiques issues du cortex cérébral, informatrices du contexte ; et d'autre part des afférences dopaminergiques qui peuvent être considérées comme signal de récompense. Le striatum est donc une structure cérébrale qui permet l'association entre un contexte et un signal renforçant et cet apprentissage associatif aboutit à des modifications comportementales adaptées. Dans les neurones striataux, les épines dendritiques intègrent les signaux glutamatergiques et dopaminergiques et sont donc un élément cellulaire clé dans l'étude des mécanismes sous-tendant la consolidation de la trace mnésique. Nous utilisons un modèle consistant en l'injection de cocaïne, qui produit une élévation exagérée de dopamine dans le striatum et l'induction d'un apprentissage associatif lorsque cette injection est réalisée dans un contexte déterminé.

Dans différentes structures du système nerveux central, il a été montré que les mécanismes moléculaires et cellulaires de la transmission synaptique sont régulés de telle façon que le nombre de synapses et l'efficacité de la transmission synaptique sont des variables dépendants de l'activité antérieure du réseau. Plus récemment, il a été proposé que ce phénomène, nommé plasticité synaptique, inclut des modifications de la morphologie des synapses. En effet, il a été montré que la morphologie de l'épine dendritique, qui est la structure cellulaire comportant l'élément postsynaptique, présente des changements dynamiques qui accompagnent la plasticité neuronale associée au processus mnésique. Cette plasticité structurale a été démontrée dans les neurones striataux en réponse à la cocaïne. Cependant, un nombre très restreint d'études a été mené sur la plasticité structurale de l'élément présynaptique. Cette information est essentielle si l'on tient compte de l'importance des afférences corticales dans les processus adaptatifs cellulaires, moléculaires et comportementaux.

Notre projet concerne par conséquent l'étude de la plasticité structurale des éléments pré- et post-

synaptiques en réponse à la cocaïne, selon une approche méthodologique établie au laboratoire. Par la technique « diolistic », qui permet de visualiser des neurones individuels au sein d'une tranche de tissu, un marquage membranaire est réalisé qui permet de visualiser la morphologie fine des dendrites et des épines dendritiques. Les résultats préliminaires indiquent qu'une administration chronique de cocaïne (5 jours ; 2 fois par jour) produit une augmentation significative du nombre d'épines dendritiques. Cette technique sera utilisée chez des souris génétiquement modifiées pour exprimer un marqueur de l'élément présynaptique, le transporteur vésiculaire au glutamate « VGluT1 », couplé à la protéine fluorescente venus. Ces souris ont été générées par les Drs Herzog et Brose, et sont actuellement disponibles au laboratoire dans le cadre d'une collaboration. La morphologie de l'épine dendritique du neurone striatal et de l'élément présynaptique corticostriatal associé, qui exprime VGluT1, peuvent ainsi être analysés. Après acquisition au microscope confocal, les images des éléments pré et post-synaptiques sont analysées avec des logiciels spécialisés. L'analyse tridimensionnelle des éléments pré-synaptiques connectés aux épines dendritiques est réalisé grâce à une application logicielle développée dans notre équipe en collaboration avec le Dr Thomas Boudier. Ces techniques sont appliquées à des tranches de striatum issues de souris VGluT1 pour lesquelles les effets de la cocaïne sont analysés dans des tests comportementaux. Les paramètres mesurés (densité des synapses, morphométrie des éléments pré et post-synaptiques) sont des indicateurs du poids synaptique et du renforcement des connections qui sous-tendent les processus adaptatifs cellulaires et comportementaux.