

Proposition de Stage M2 S4 NEUROSCIENCES Année Universitaire 2010-2011

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

Intitulé et numéro de l'Unité : Neurobiologie des Processus Adaptatifs UMR7102

Nom du Responsable de l'Unité : Pr Jean Mariani

Nom du Responsable de l'Équipe : Pierre Vincent

Intitulé de l'équipe d'accueil : Intégration Cellulaire des Signaux Neuromodulateurs

Adresse : 9 quai St Bernard; Paris 5e

Nom du responsable de l'encadrement : Pierre Vincent

Tél. : 01 44 27 25 88

Fax. : 01 44 27 25 84

E-mail : pierre.vincent@upmc.fr

2. Titre du sujet : Intégration cellulaire des signaux neuromodulateurs dans le striatum

3. Description du sujet :

Les neuromodulateurs jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'activité neuronale, et de nombreuses maladies psychiatriques résultent de dérèglements des processus neuromodulateurs. Nous utilisons l'imagerie de sondes FRET codées génétiquement pour mesurer directement et en temps réel l'activité de la cascade de signalisation de l'AMPC/PKA dans des neurones vivants. Cette approche innovante nous permet d'étudier les réponses aux neuromodulateurs dans les cellules épineuses du striatum/nucleus accumbens dans des préparations de tranches de cerveau de souris. Différentes versions de la sonde permettent de suivre ces signaux dans des compartiments cellulaires spécifiques, grâce à des séquences d'adressage.

Les neurones épineux du striatum se partagent en deux populations: un groupe exprime le récepteur à la dopamine de type D1, couplé positivement à la voie de signalisation AMPC/PKA et le récepteur A1 à l'adénosine qui est couplé négativement à la voie AMPC/PKA; l'autre groupe de neurones exprime le récepteur D2, couplé négativement, et le récepteur A2a, couplé positivement, à la voie AMPC/PKA. Dans cette situation où deux populations de neurones répondent de manière symétrique à l'adénosine et à la dopamine, nous étudierons l'intégration de ces signaux "contradictaires", dans les compartiments cellulaires constitués des dendrites, du cytosol somatique et du noyau.

L'activité PKA résulte d'un équilibre dynamique entre les mécanismes d'activation (Gs, adénylyl cyclase, PKA) et de déactivation de cette cascade (Gi, phosphodiesterases, phosphatases). L'importance de ces différentes enzymes dans l'intégration des signaux médiés par l'adénosine ou la dopamine sera testée pharmacologiquement. La relation avec différentes pathologies du striatum sera évaluée à l'aide de différents modèles animaux génétiques et pharmacologiques.

Ces résultats seront mis en relation avec ceux obtenus in vivo chez la souris grâce à l'approche d'imagerie cellulaire intracérébrale in vivo par fibre optique développée en parallèle dans l'équipe.

Castro et al, 2010, J Neurosci, sous presse.

Vincent, Gervasi and Zhang, 2008, Brain Cell Biol 36 p3-17.

Hepp et al, 2007, J. Neurochem. 102 p1875-86.

Gervasi et al, 2007, J. Neurosci. 27 p2744-50.

Vincent et al, 2006, EMBO Rep. 7 p1154-61.