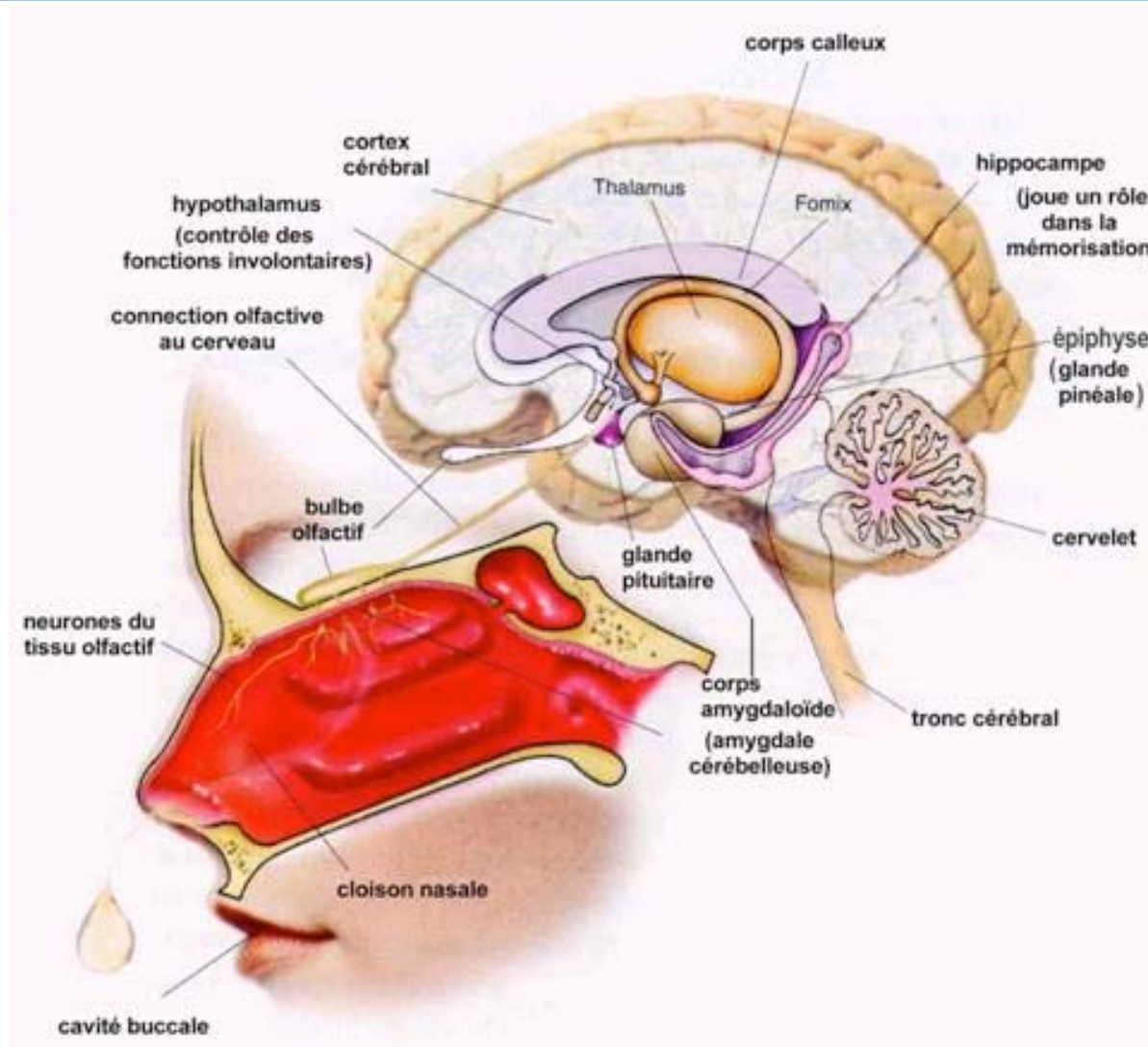


QUELQUES NOTIONS SUR L'OLFACTION

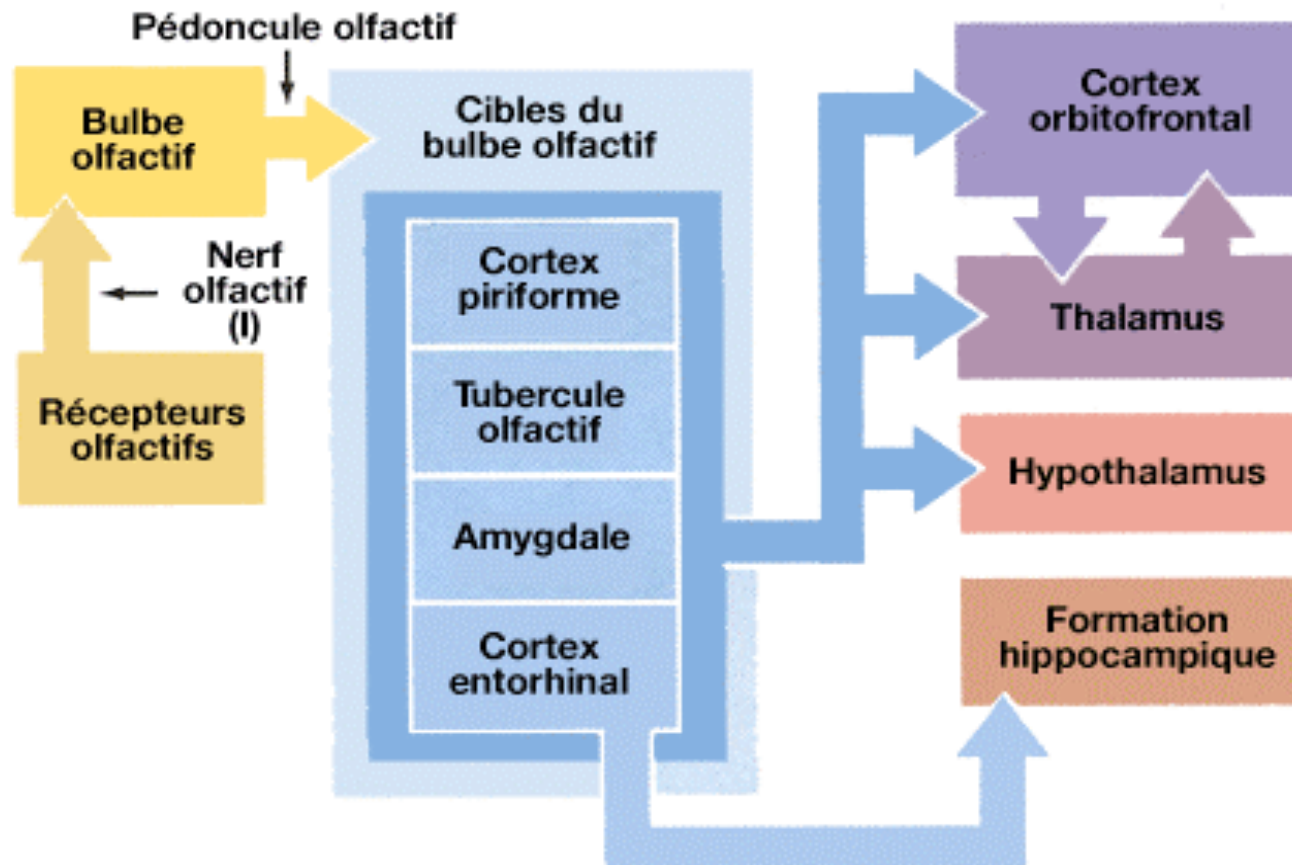
*« Les odeurs ! Premier
témoignage
de notre fusion au monde »*

G. Bachelard, *La poétique de la rêverie*

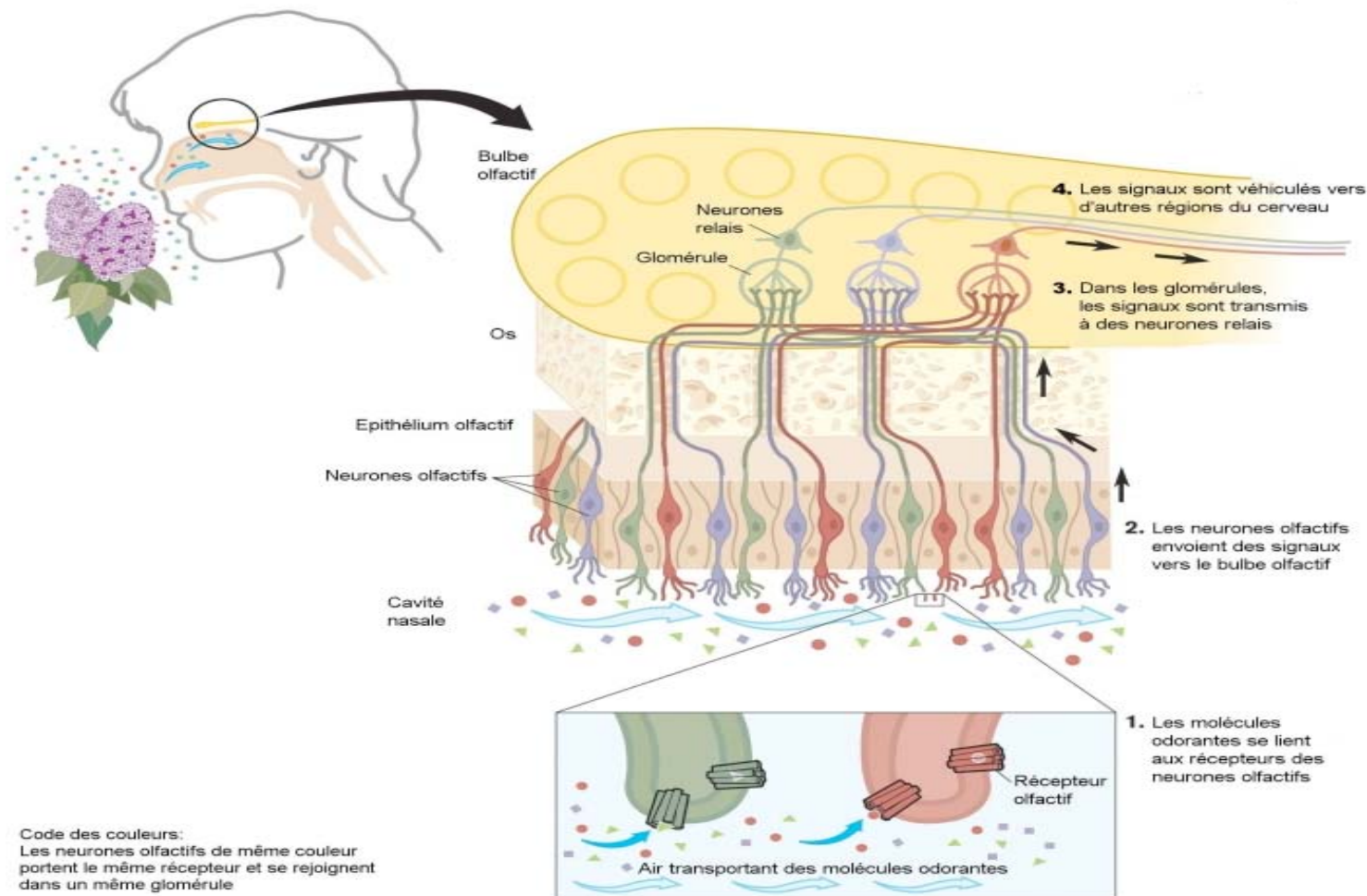
Systeme Olfactif



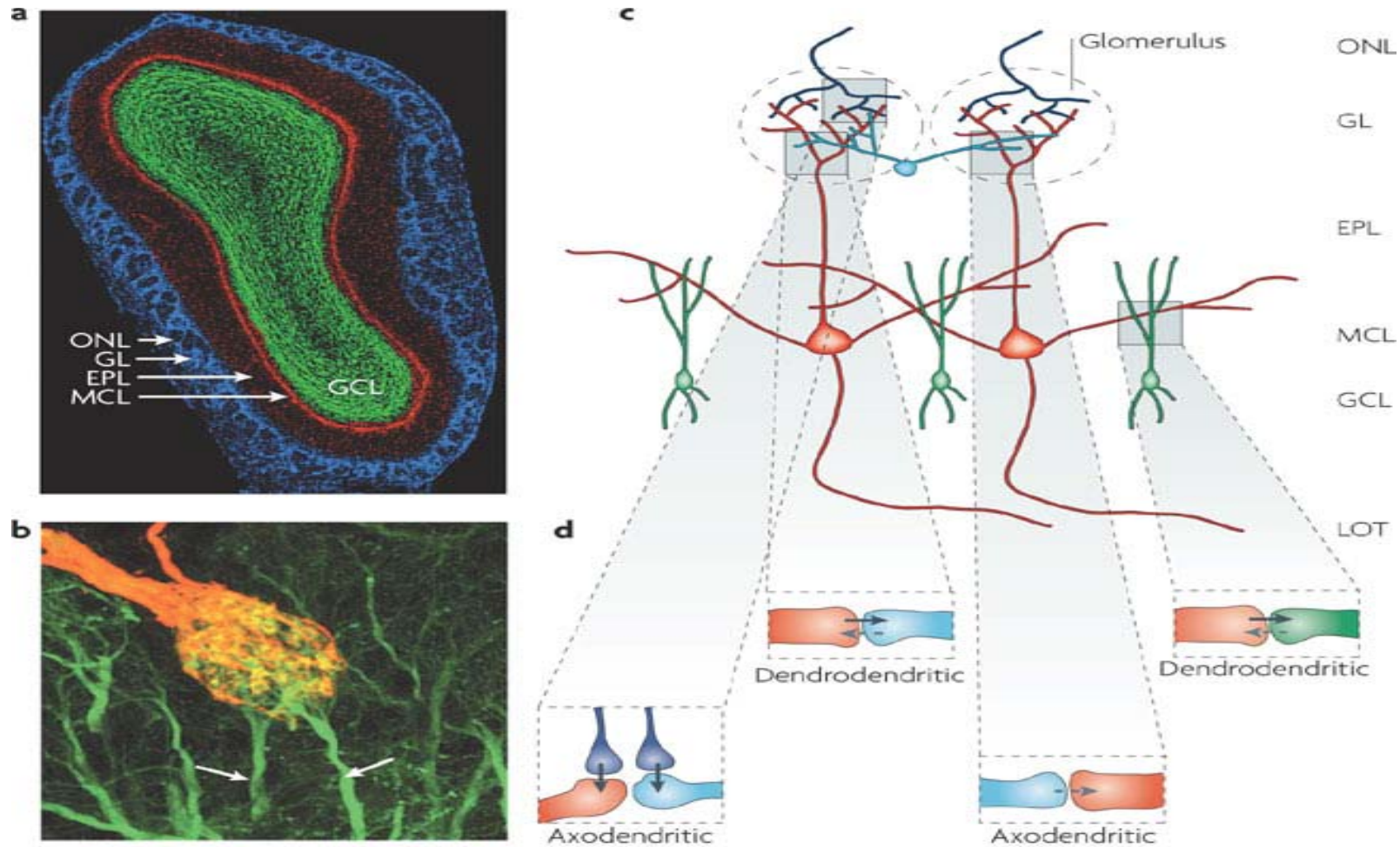
Systeme Olfactif



Les étapes de l'olfaction



Systeme Olfactif

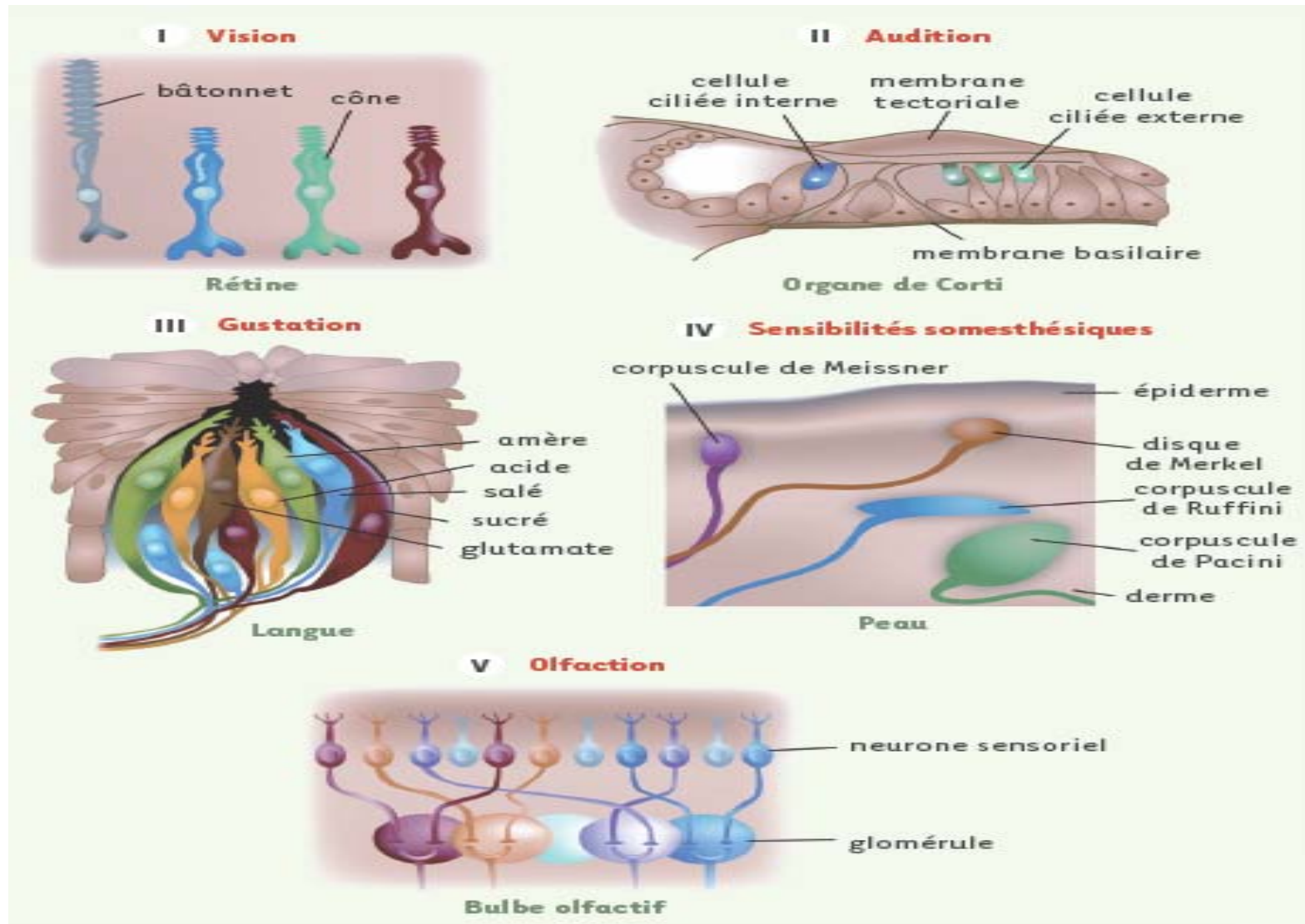


Les récepteurs olfactifs

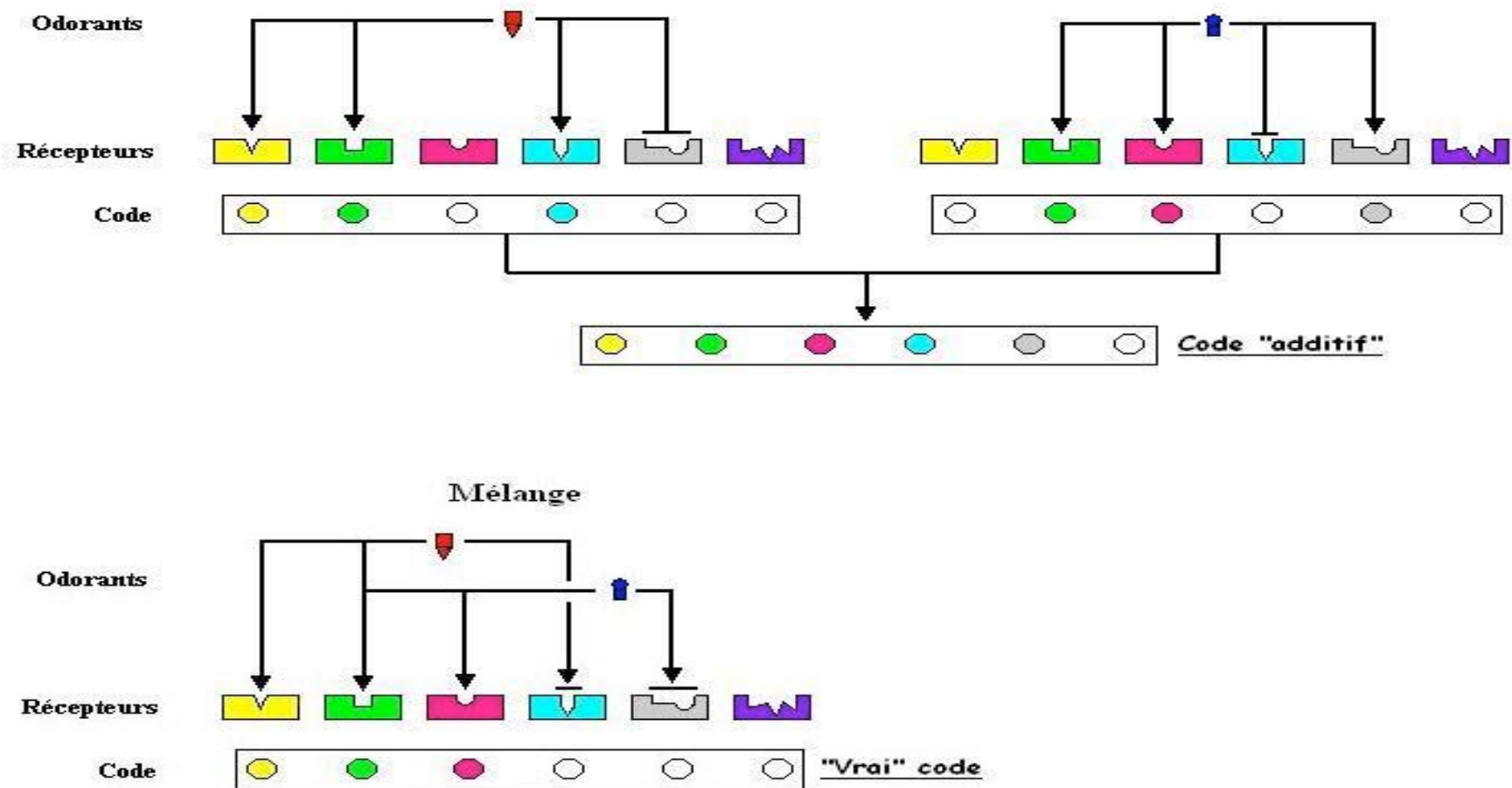
- ~1000 pour la souris
seulement environ 300
sont fonctionnels chez
l'homme
- GPCR: 7 hélices
transmembranaires
couplés à une protéine G
- Formation d'AMPc



Diversité des OR



Mécanisme de type combinatoire

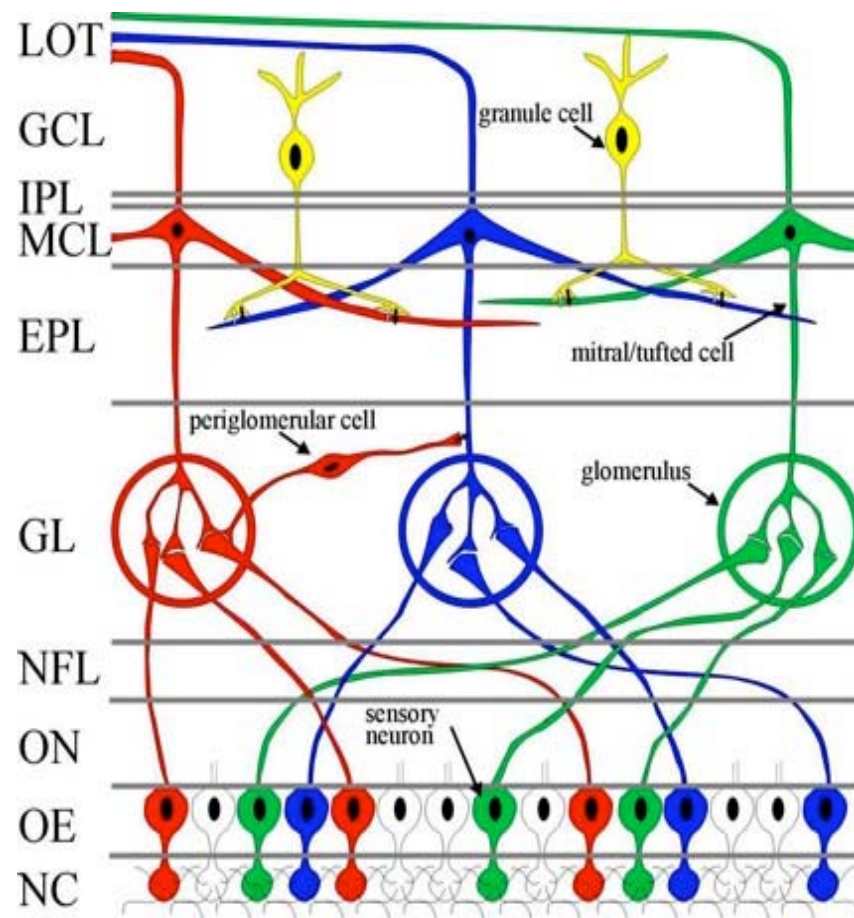


Différence de sensations olfactives.

- Facteurs génétiques (les récepteurs) jusqu'à l'anosmie
- Facteurs développementaux
- Facteurs physiologiques
 - Glycémie, femme enceinte
- Facteurs culturels
- Autres....



Excitation /inhibition dans le OB



□ cellule granulaires ↔
cellules mitrales:

- Libération de glutamate
- Réponse d'inhibition GABAergique

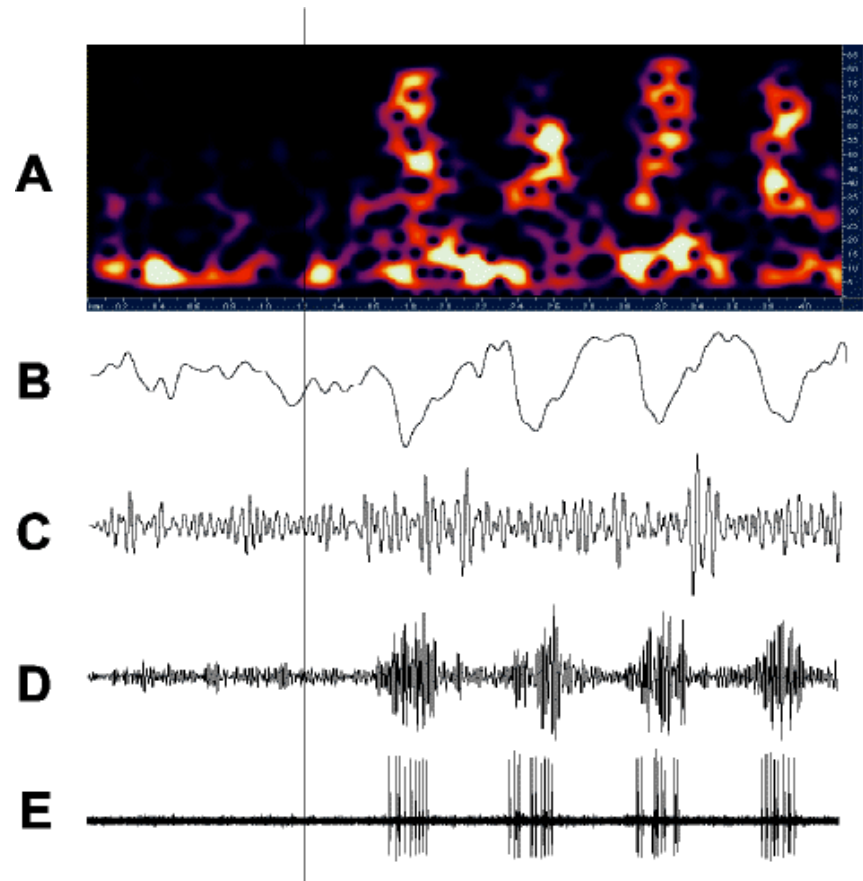
Dynamiques oscillatoires du BO

- Plusieurs régimes

oscillatoires:

- rythme lent thêta (2-8Hz) : lié à la respiration
- rythmes rapides : bêta (15-30Hz) et gamma(20-90Hz)

- Modifiés par l'état physiologique et les stimulus



Plasticité du OB



- Recrutement de nouveaux interneurones
- Elimination d'interneurones
- Modification du circuit

Problématique générale



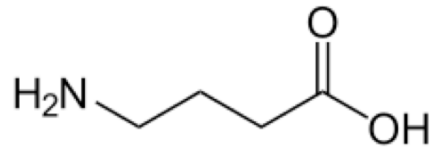
- Quels sont les facteurs qui influent sur les mécanismes de traitement de l'information ?
- Quels sont les effets globaux de la plasticité du réseau OB sur le traitement de l'information olfactive ?

*GABAERGIC INHIBITION
AT DENDRODENDRITIC
SYNAPSES TUNES Γ
OSCILLATIONS IN THE
OLFACTORY BULB*

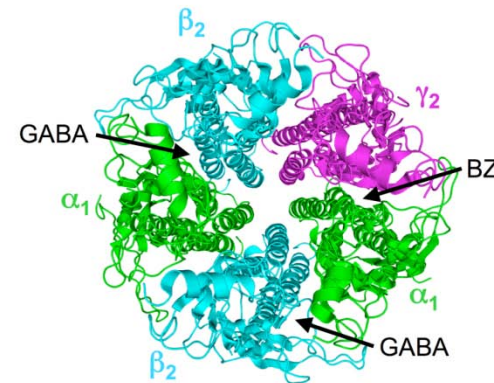
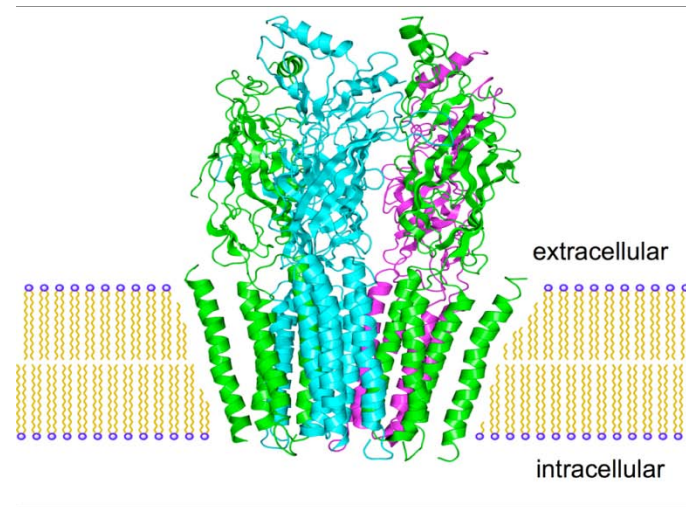
©PNAS, 2007

Samuel Lagier, Patrizia Panzanelli, Raul E. Russo, Antoine Nissant, Brice Bathellier, Marco Sassoè-Pognetto, Jean-Marc Fritschy, and Pierre-Marie Lledo

Inhibition GABAergique

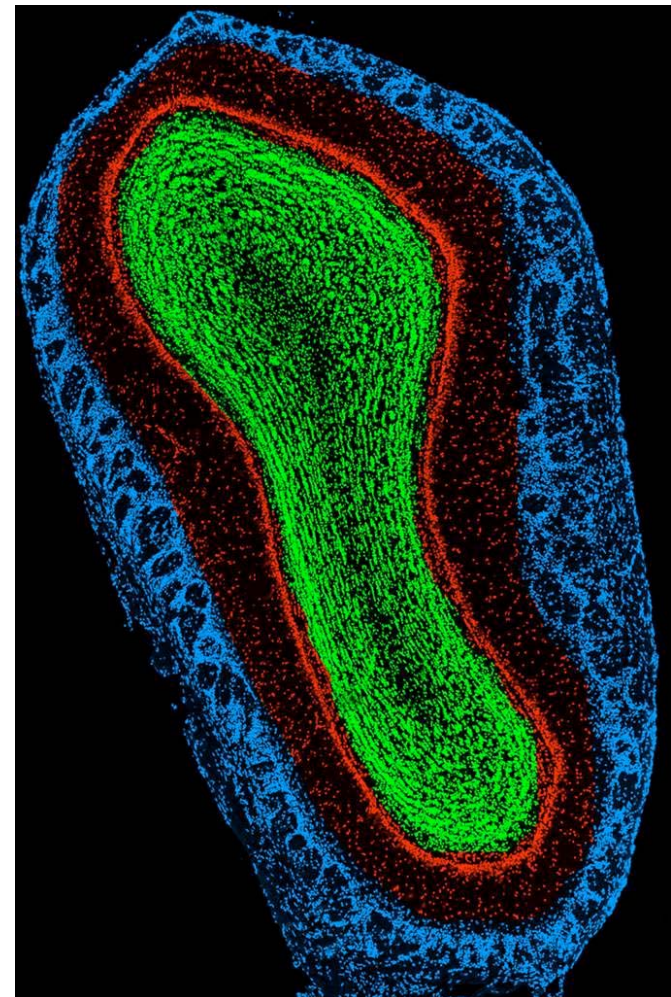


- GABA : principal neurotransmetteur inhibiteur
- Récepteurs différents selon les cellules du bulbe olfactif



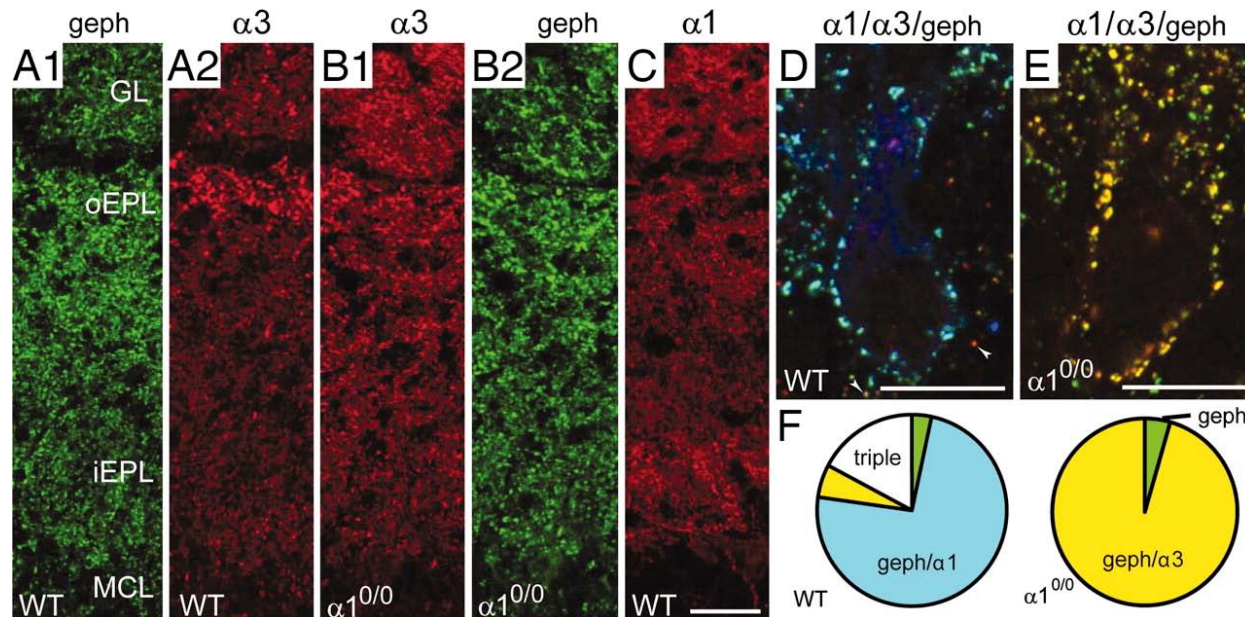
Modification différenciée selon les cellules

- Différents récepteurs GABA dans les cellules mitrales et les cellules granulaires
- Utilisation d'une souris mutante $\alpha 1^{0/0}$ où le gène codant pour la chaîne $\alpha 1$ a été délété.



Conséquences de la mutation

- Peu de modification dans l'EPL

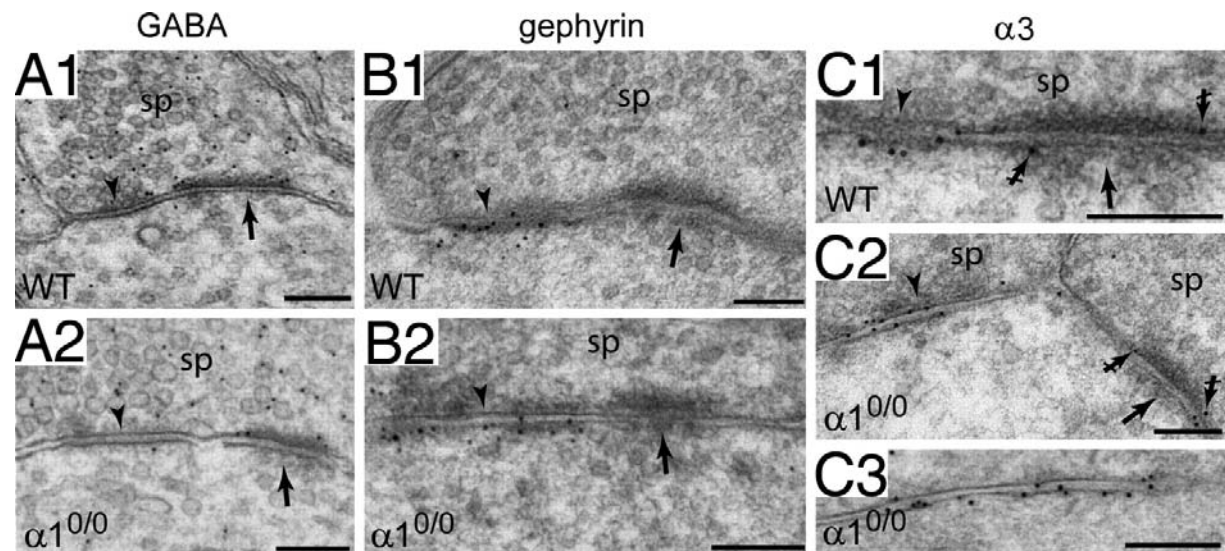


- Par contre : dans les cellules mitrales, reconversion des clusters

Etude des synapses dans l'EPL

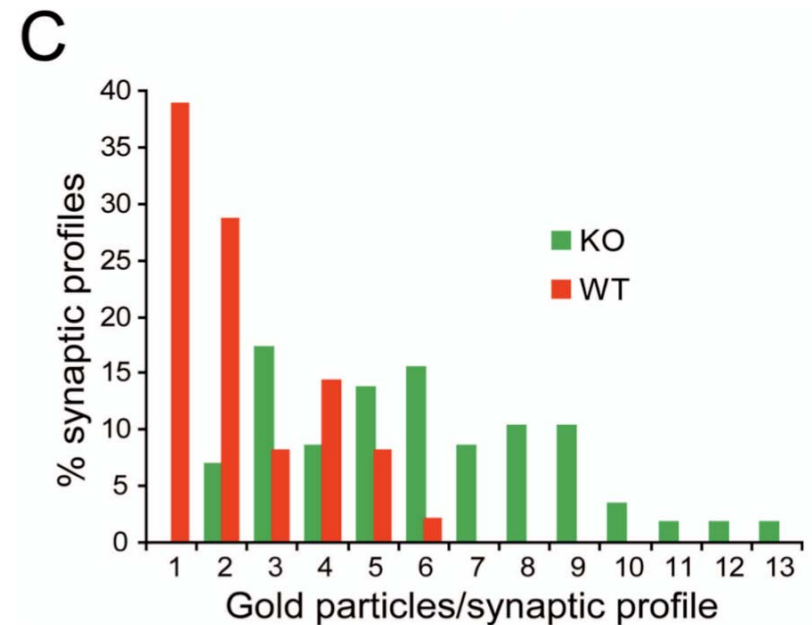
□ Influence de la mutation sur la production de GABA ?

- Influence sur l'activité inhibitrice ?
- Influence sur la présence de chaînes α



Principal résultat

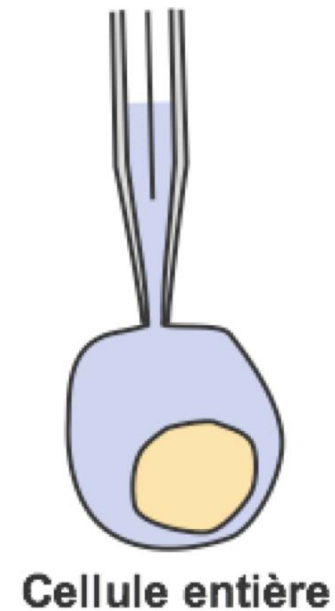
- Les synapses ne se sont pas désappariées !
- Nous avons remplacement partiel des récepteurs à $\alpha 1$ par d'autres à $\alpha 3$



Immunomarquage des chaînes $\alpha 3$

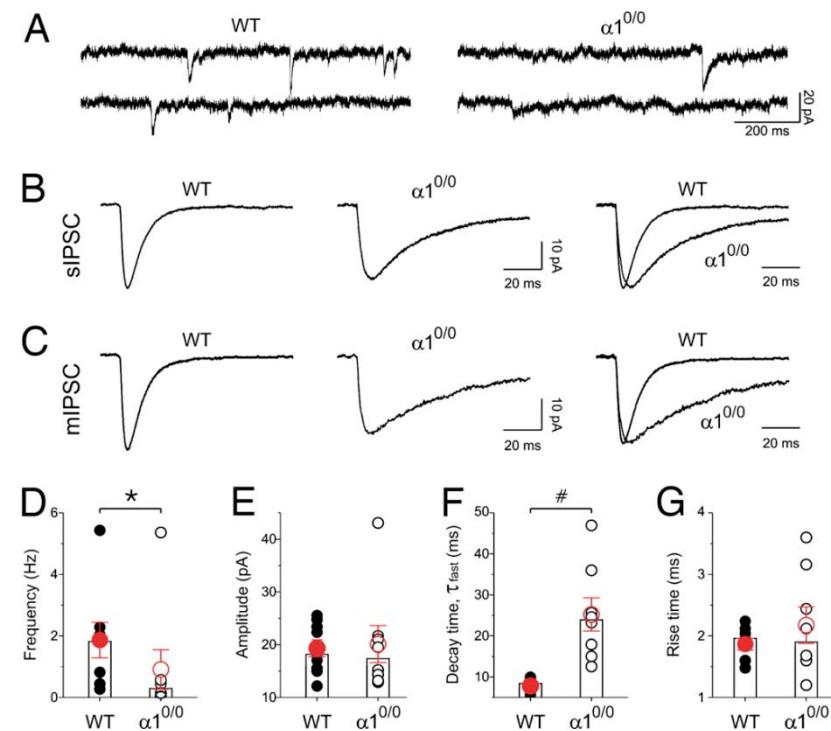
Electrophysiologie

- Etudes des courants inhibiteurs post-synaptiques spontanés dans les cellules mitrales
- Technique de patch-clamp cellule entière : enregistrement des courants ioniques



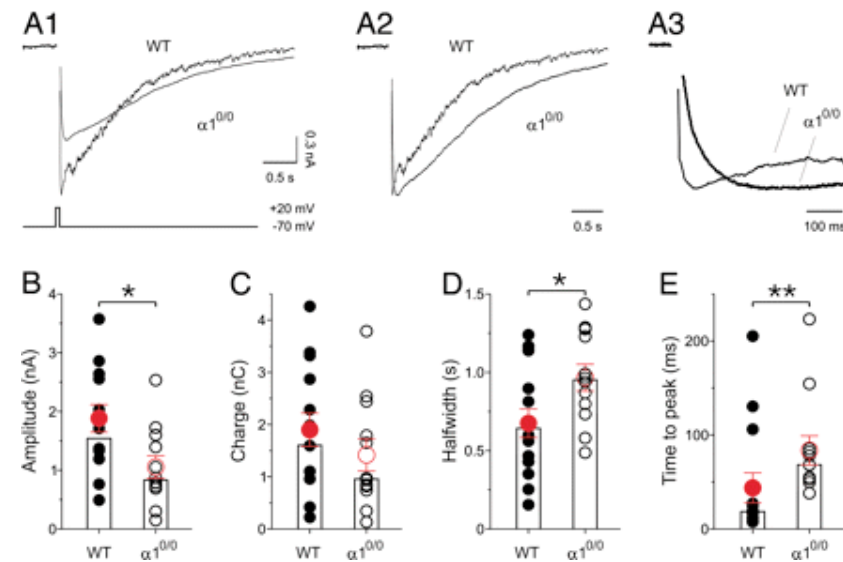
Résultats

- Fréquences d'oscillations plus basses
- Retour à l'état initial plus lent
- Conclusion : diminution du nombre de synapses GABAergiques fonctionnelles



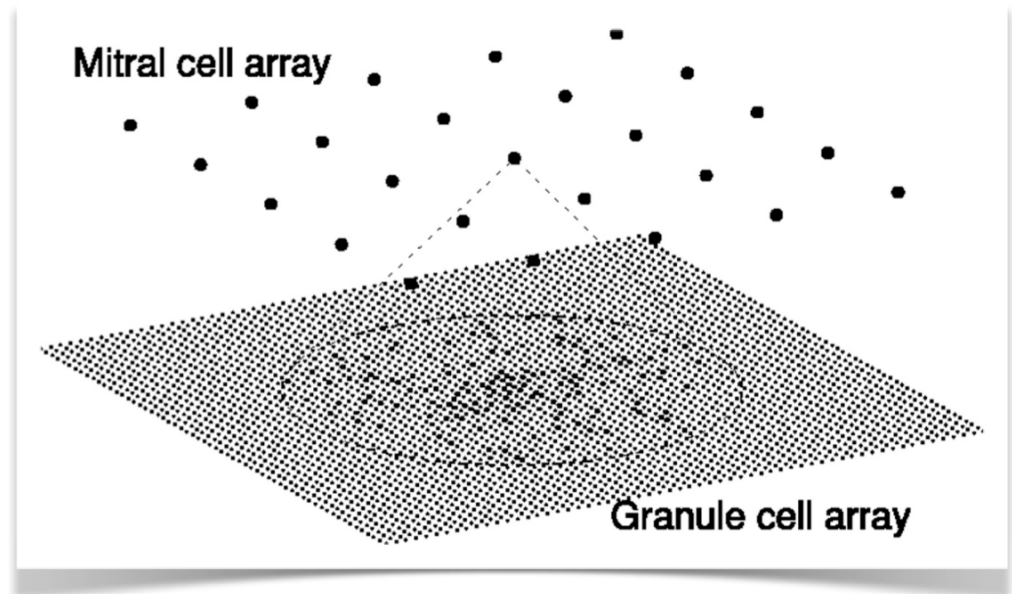
Dépolarisation des MC

- Compartement des MC après une dépolarisation
- Utilisation de la Gabazine pour obtenir la composante due à GABA

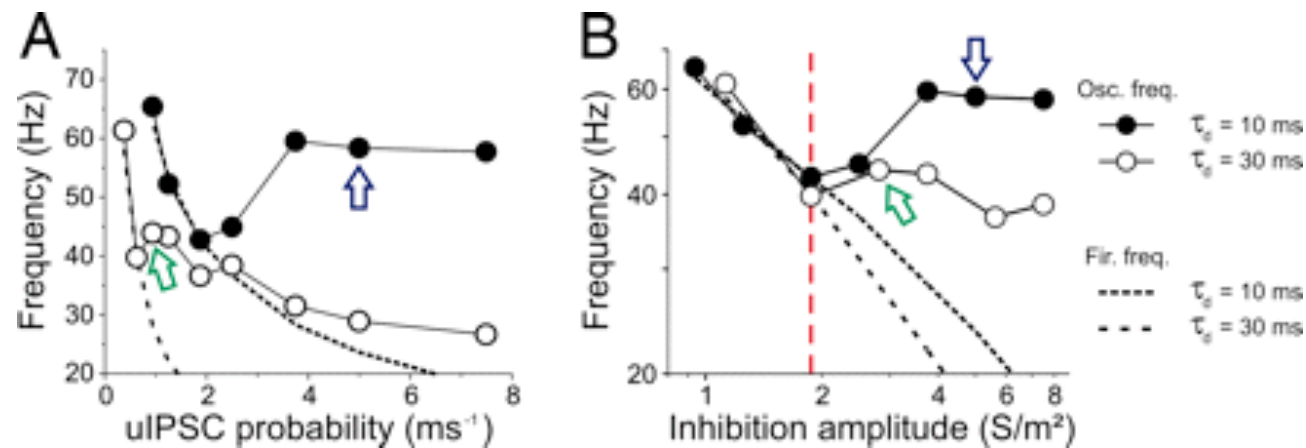


Utilisation d'un modèle informatique

- Simulation de réseau déjà proposée dans un précédent article
- Adaptation avec de nouveaux paramètres : inhibition synaptique moins fréquente, retour à l'équilibre plus long



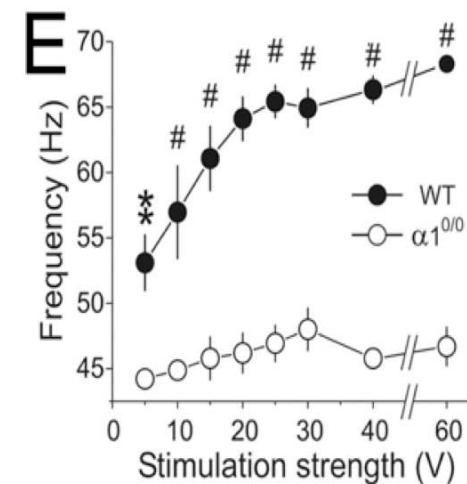
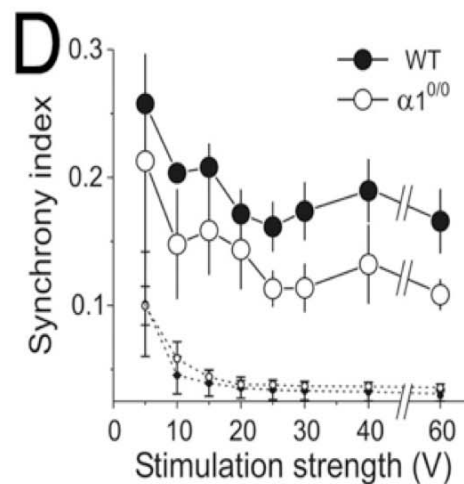
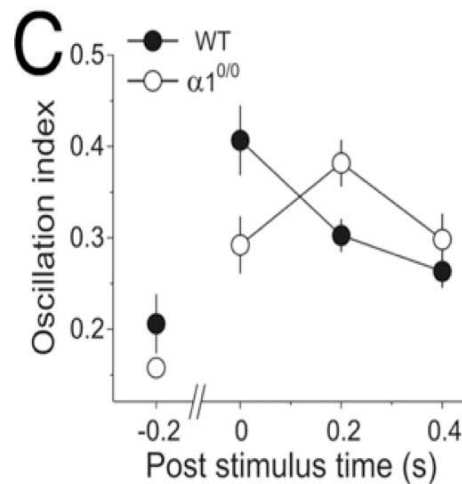
Résultats



- Le modèle est en accord avec les résultats obtenus précédemment
- Oscillations moins rapides
- Amplitude réduite de moitié

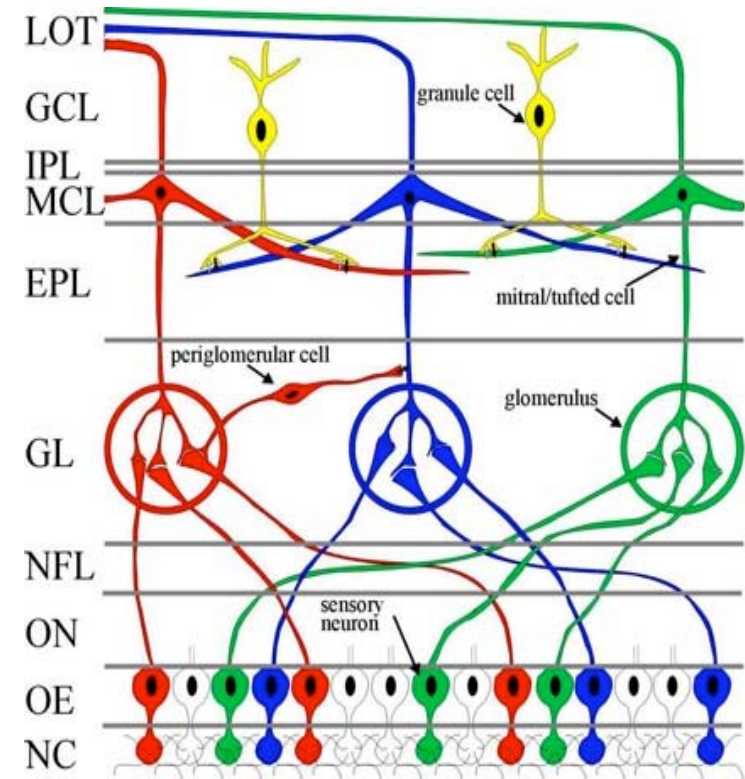
Vérification du modèle

- Le principal résultat est que la fréquence d'oscillation des LFP est bien plus basse chez les souris mutée $\alpha 1^{0/0}$



Conclusion et discussion

- Nous avons montré que la modification des récepteurs GABA ralentissait les oscillations γ dans le BO.
- Hétérogénéité des récepteurs GABA montre une complexité accrue du système
- Importance de la régulation des fréquences d'oscillation dans le BO.



TURNOVER OF NEWBORN OLFACTORY BULB NEURONS OPTIMIZES OLFACTION

Aurélie Mouret, Gabriel Lepousez, Julien Gras, Marie-Madeleine Gabellec, and Pierre-Marie Lledo

Contexte



- Bulbe olfactif (BO) :
 - ▣ Réseau de neurones
 - ▣ Excitation par les neurones sensorielles olfactifs
 - ▣ Oscillations dans la bande gamma
 - ▣ Rôle dans le traitement de l'information sensorielle
 - Plasticité du BO :
 - ▣ Intégration d'interneurones dans le BO à l'âge adulte
 - ▣ Sélection et élimination fine
- Turn-Over

Problématique



Quelle est la fonction du turn-over des neurones générés à l'âge adulte dans le traitement de l'information olfactive ?

Expérience



BUT :

Identifier le rôle des interneurones du bulbe olfactif

EXPERIENCE CHOISIE :

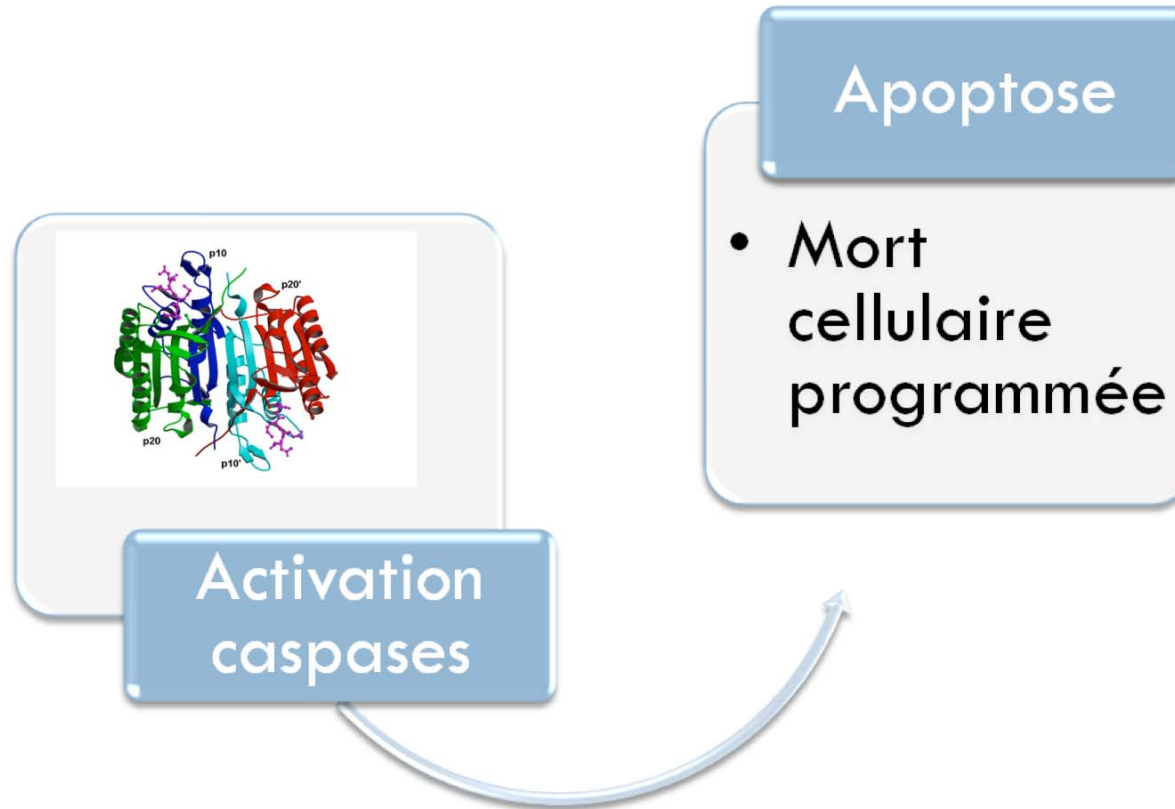
- Diminuer le taux de mort des neurones nouvellement générés
- Observer les conséquences psychophysiques

Plan



1. Contrôle de la survie des interneurones
2. Expériences
 1. Expérience 1 : Discrimination olfactive spontanée
 2. Expérience 2 : Apprentissage et mémorisation
 3. Expérience 3 : Temps de réaction
3. Analyse

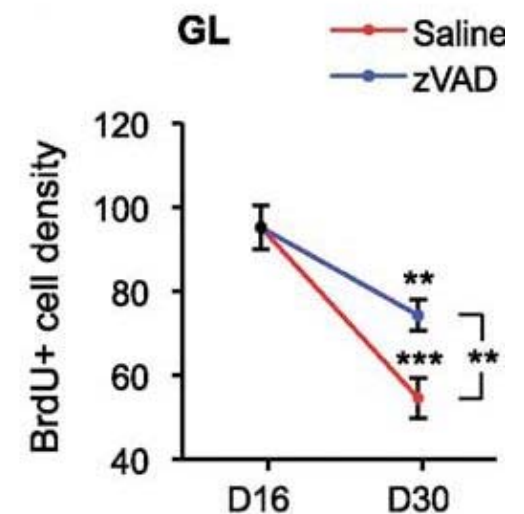
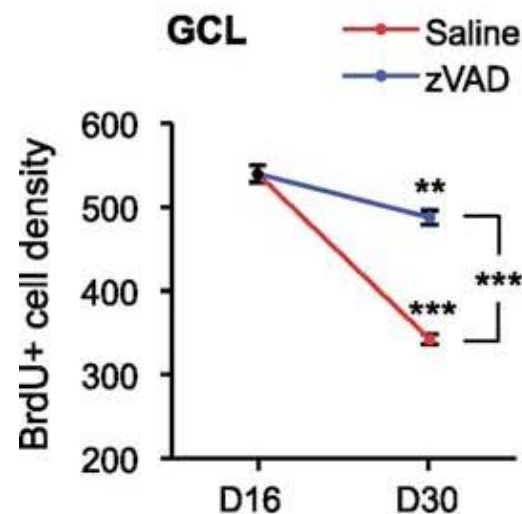
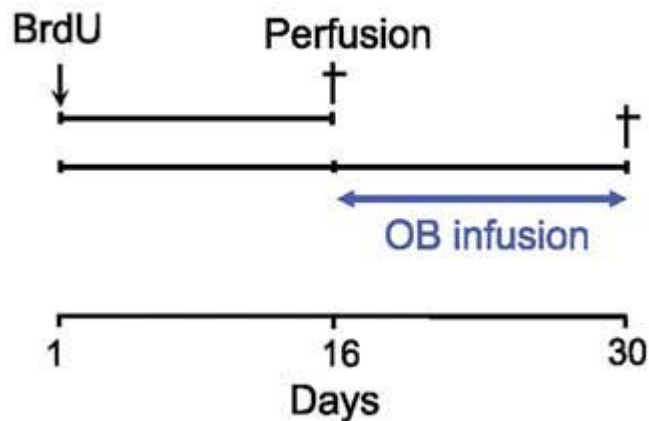
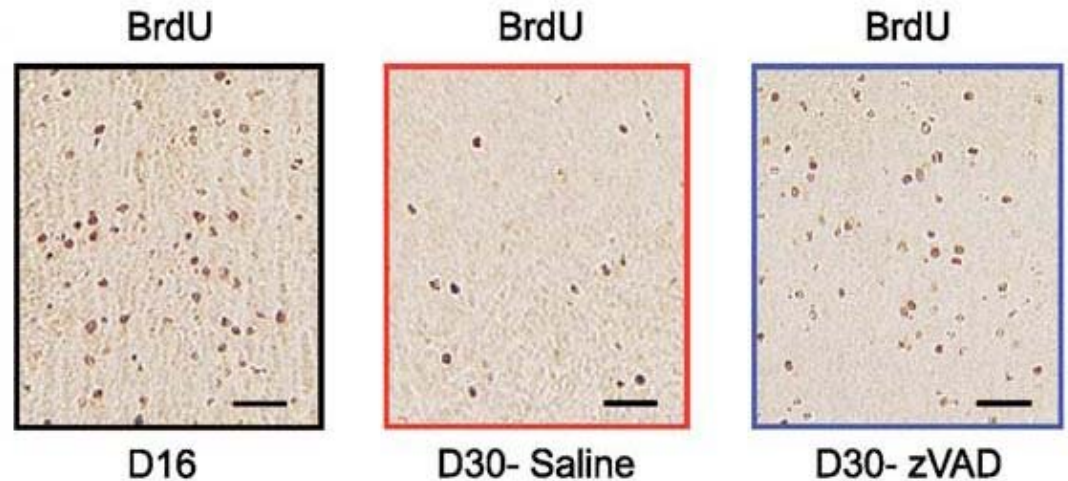
Contrôle de la survie des interneurones



- Utilisation du zVAD ➔ ~~caspases~~
- Processus d'élimination des interneurones entravé

Contrôle de la survie des interneurones

- Utilisation du zVAD
- ➔ Augmentation du taux de survie
- Projections neurosensorielles sur l'OE conservées
- Innervation glomerulaire



Expérience 1 : Discrimination olfactive spontanée



Expérience 1 : Discrimination olfactive spontanée



BUT :

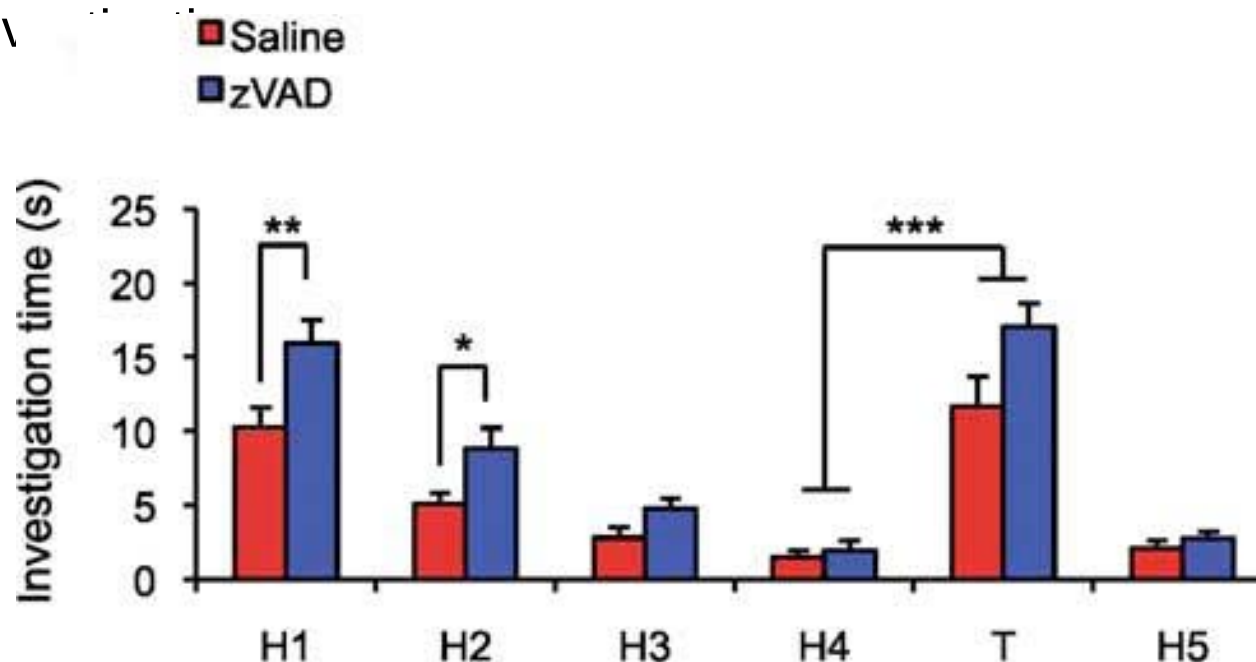
Etudes des processus d'habituation et de deshabituations

= Mesurer la perception de nouvelles odeurs

Expérience 1 : Discrimination olfactive spontanée

PROTOCOLE :

- La souris présentée : 4x avec odeur H, 1x avec odeur test T, puis 1x avec odeur H
- Mesurer la durée de reniflement → Temps d'inv



Expérience 1 : Discrimination olfactive spontanée



RESULTAT :

Bloquer l'élimination de nouveaux neurones

- Augmentation du temps d'investigation olfactive spontanée
- Pas de modification de la faculté de perception

Expérience 2 : Apprentissage et mémoire



Expérience 2 : Apprentissage et mémoire



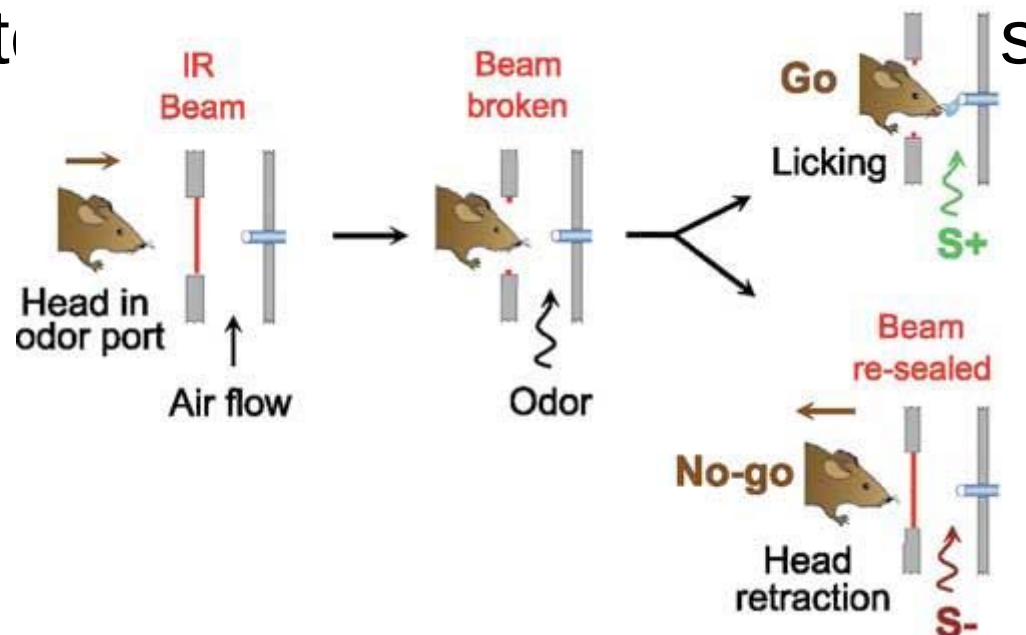
BUT :

Tester si les facultés d'apprentissage et de mémorisation des odeurs sont altérées

Expérience 2 : Apprentissage et mémoire

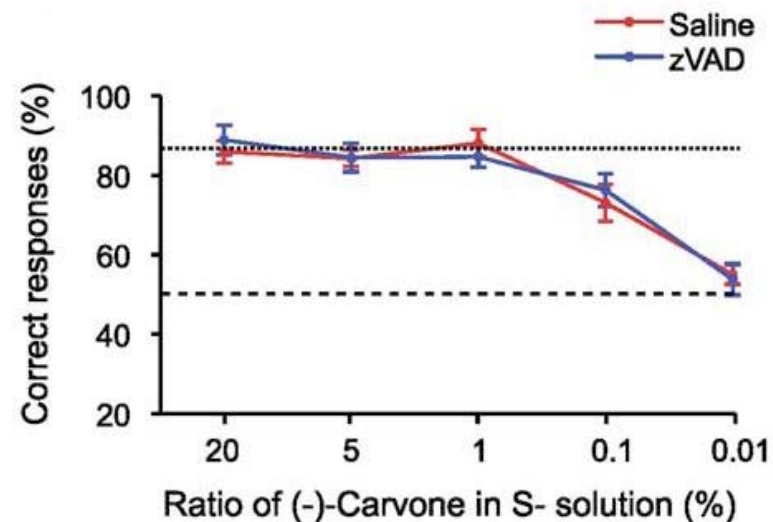
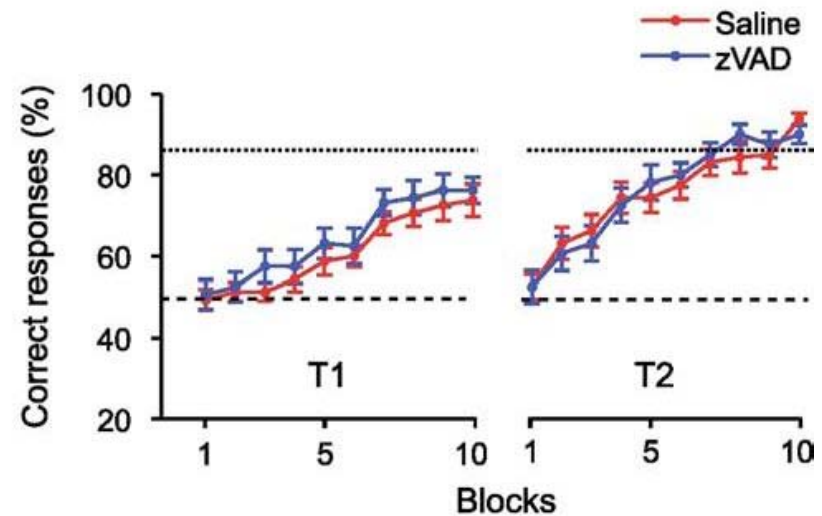
PROTOCOLE 1 :

- Présenter la souris à un signal S+ et un signal S-
- Récompense si la souris se présente lors S+
- Compt



Expérience 2 : Apprentissage et mémoire

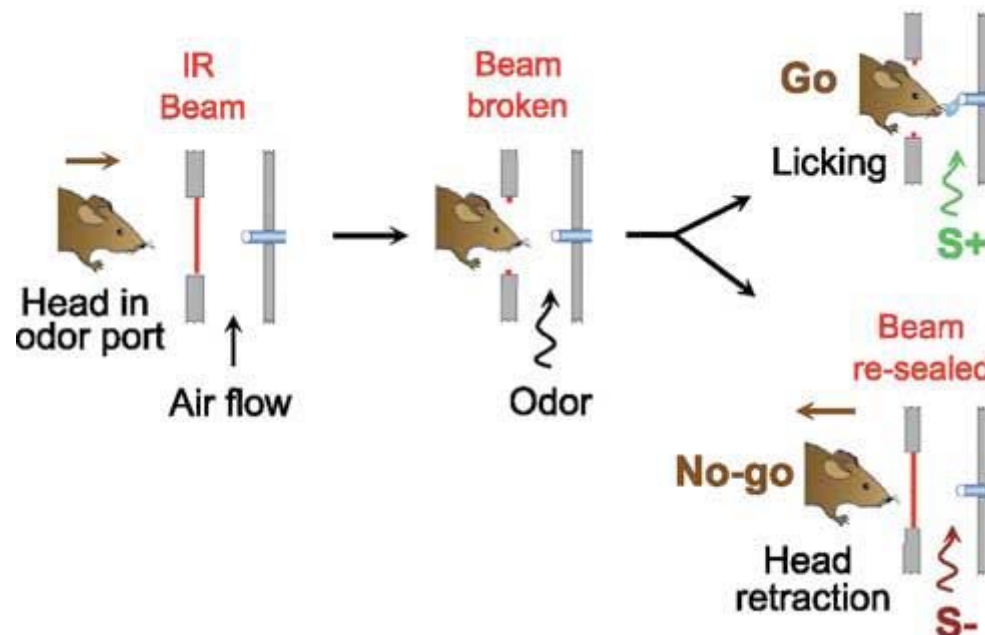
RESULTAT 1 :
Pas d'effet sur les
performances de
discrimination olfactive



Expérience 2 : Apprentissage et mémoire

PROTOCOLE 2 :

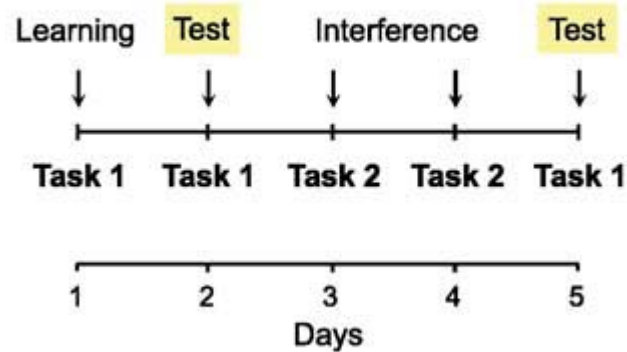
- Apprendre à la souris à reconnaître S+ et S–
- Test à court terme
- Test à long terme



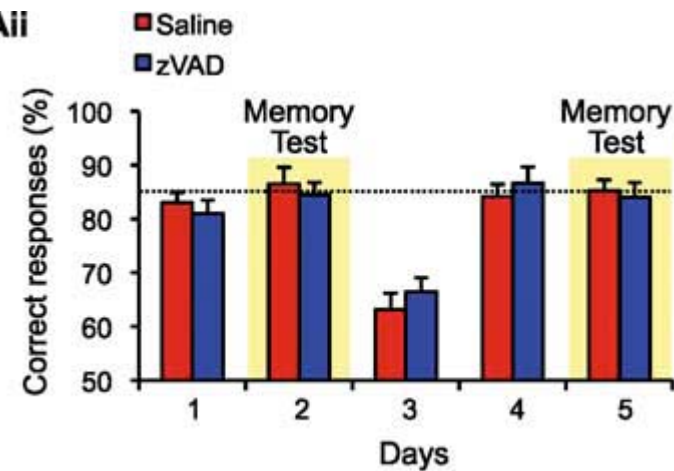
Expérience 2 : Apprentissage et mémoire

RESULTAT 2 :

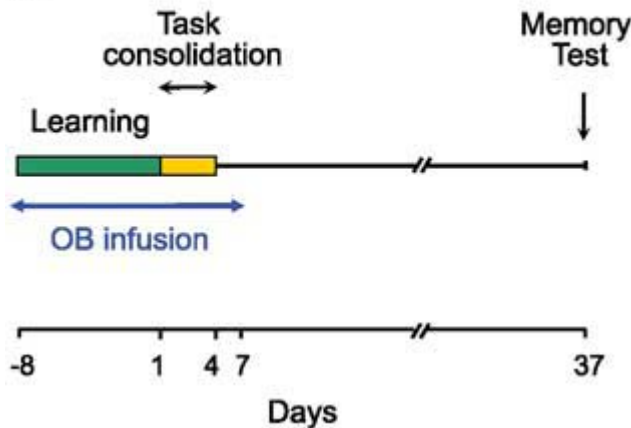
Ai



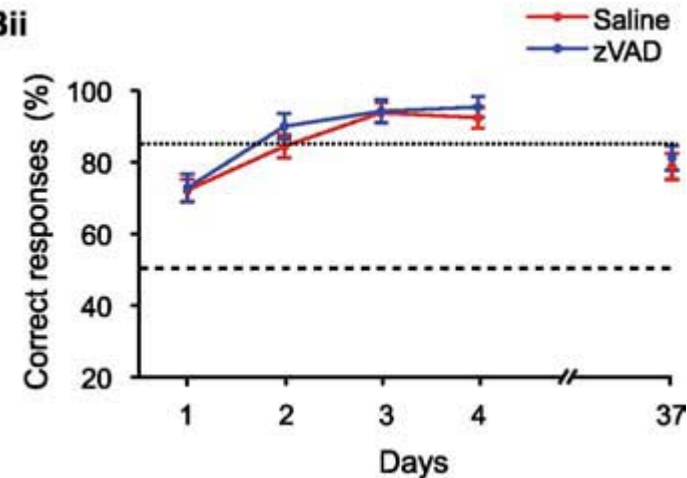
Aii



Bi



Bii



Expérience 2 : Apprentissage et mémoire



RESULTAT 2 :

Le blocage de l'apoptose neuronale n'a :

- Pas d'effet sur la mémorisation court-terme
- Pas d'effet sur la mémorisation long-terme

Expérience 3 : Temps de réaction



Expérience 3 : Temps de réaction



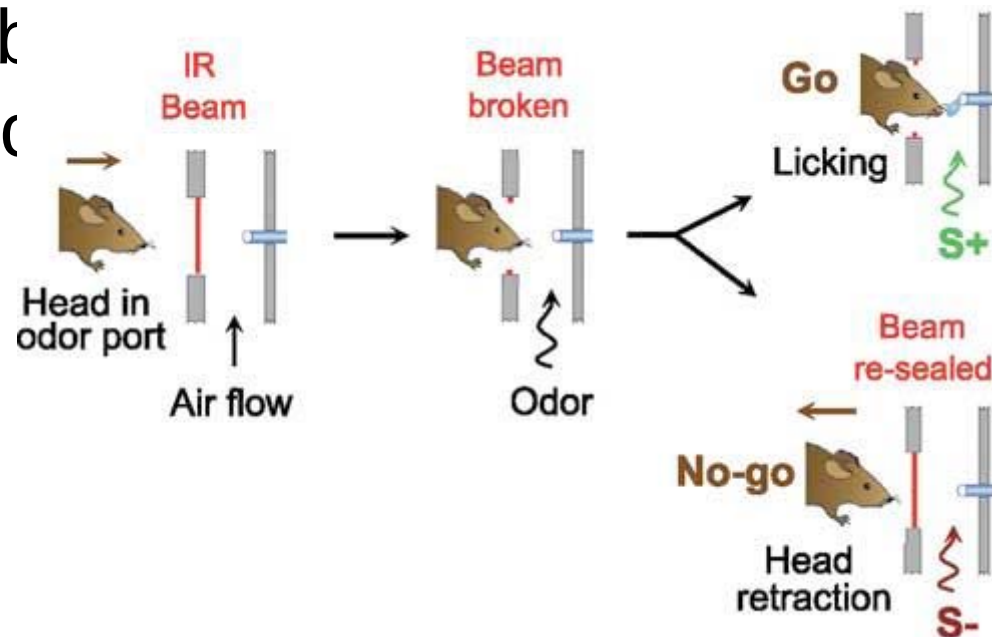
BUT :

Evaluer le temps de réaction pour discriminer 2 odeurs

Expérience 3 : Temps de réaction

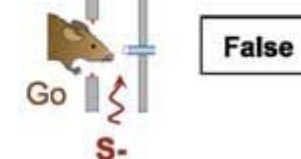
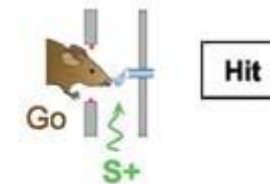
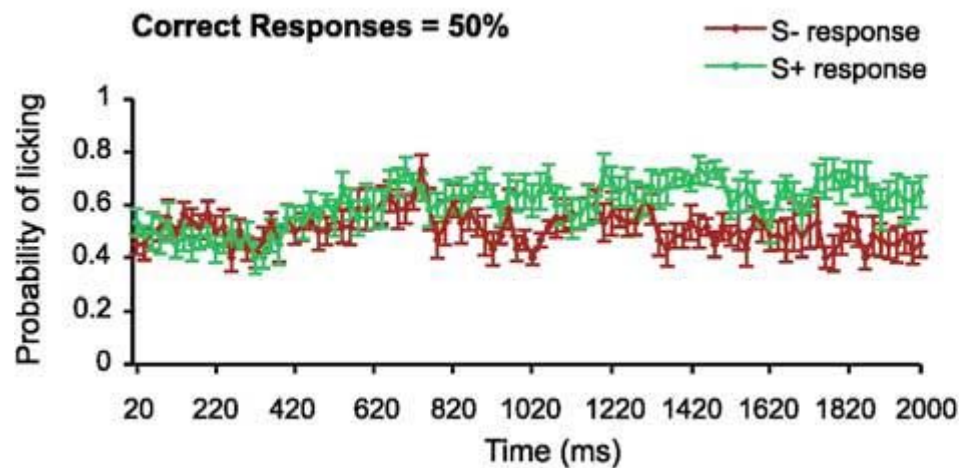
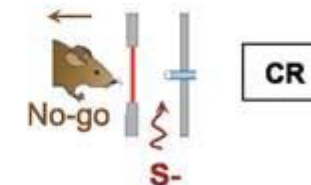
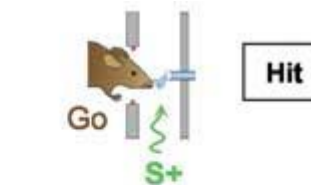
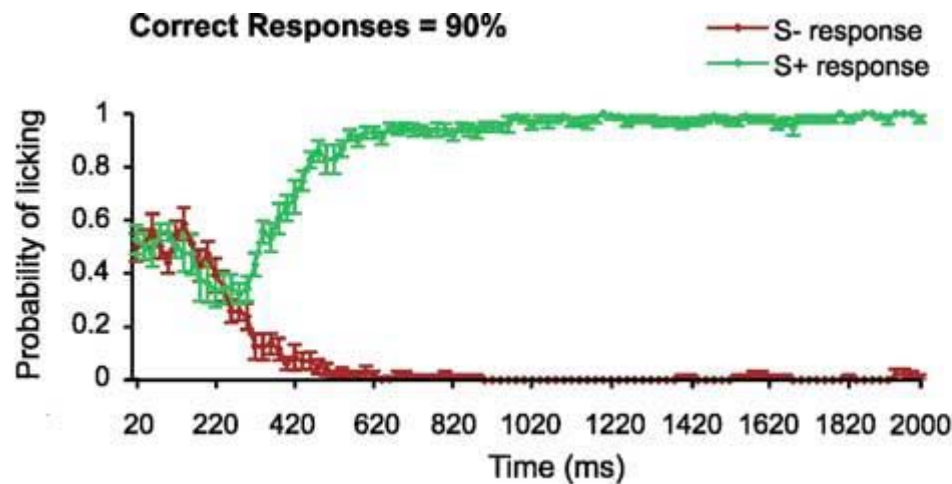
PROTOCOLE :

- Soumettre la souris à S+/S- pendant 2 secondes
- Récompense pendant cette durée lorsque S+
- Analyser la probabilité que la souris lèche



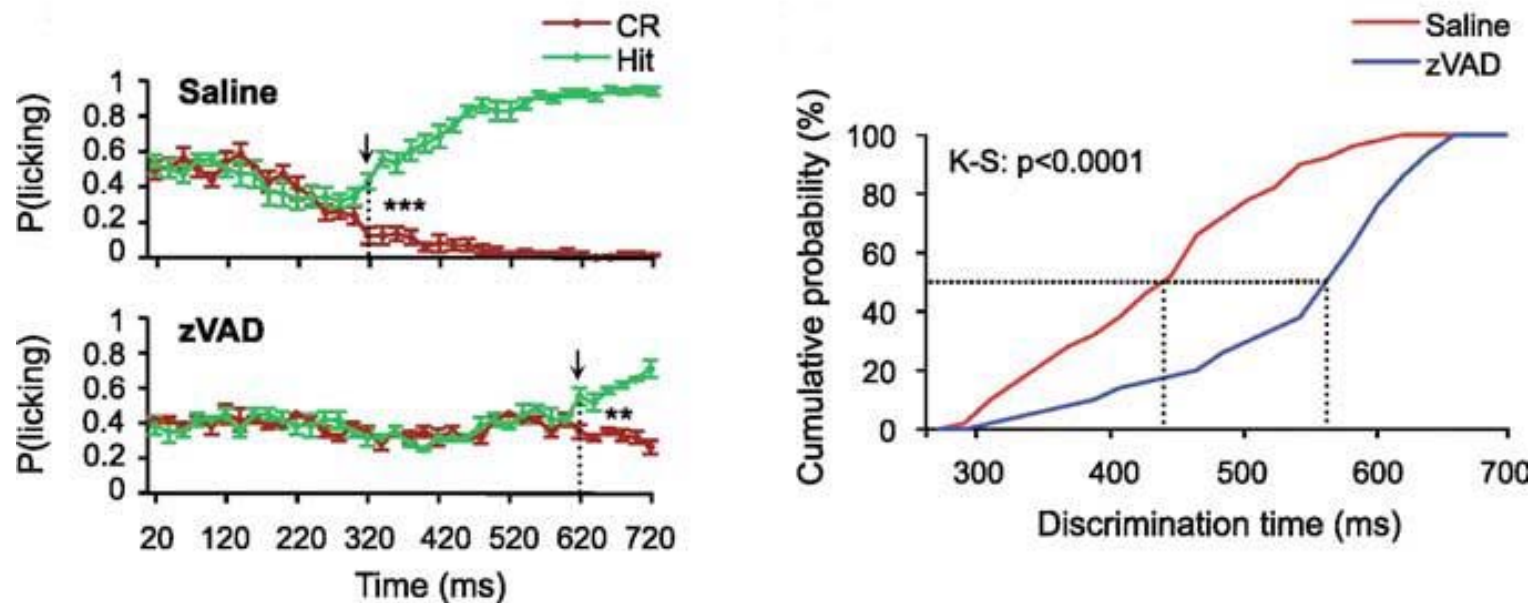
Expérience 3 : Temps de réaction

RESULTAT :



Expérience 3 : Temps de réaction

RESULTAT :



Augmentation du temps de réaction pour
discriminer
les 2 odeurs

Résultats des expériences



- Pas d'effet sur les performances de discrimination
- Temps d'investigation augmenté
- Effet sur le temps de discrimination

Analyse



Analyse



- Fonction de la neurogénèse adulte
 - ▣ Ajout, Sélection et Elimination des nouveaux neurones
 - ▣ Modification complexe de circuits neuronaux

Analyse



- Rôle de la sélection neuronale
 - ▣ Survie dépendante de l'activité neuronale
 - ▣ Régulation fine des facultés olfactives par **l'expérience**
 - ▣ Modification des dynamiques bulbales permettant de décorreler les signaux sensoriels en entrée
 - ▣ Amélioration de la discrimination

Analyse



- Modélisation du traitement de l'information olfactive
 - ▣ Augmentation du temps de discrimination correspond à
Temps de traitement plus long
 - ▣ Bloquer la sélection neuronale induit une désorganisation du réseau de traitement du signal sensoriel

Conclusion:

Cellules à
projection:

Potentiel excitateur: par libération de glutamate



Interneurones

Oscillation

Réponse d'inhibition **GABAergique**

Conclusion



- Etude de **synapses** en affectant les récepteurs GABA : **1^{er} Article**
- Etude du turnover des **interneurones** impliqués dans ces synapses: **2ème Article**
- Réseau OB en constante réorganisation
- Cette réorganisation est essentiel pour la perception du signal olfactif

Conclusion



- Extrême plasticité avec intégration de nouveau neurone chez l'adulte
- Rare dans le reste du système nerveux

Merci de votre attention.