

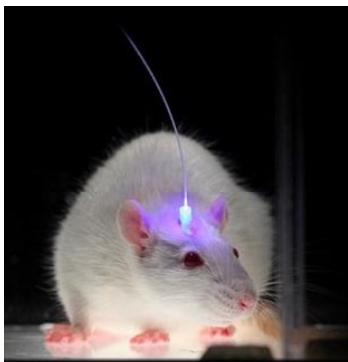
# *COURS DE M1*

Dr C. Vilpoux

- ▶ Exemple de manipulation de la mémoire par optogénétique

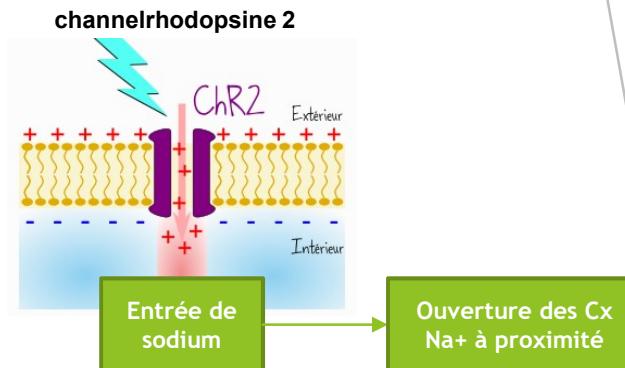
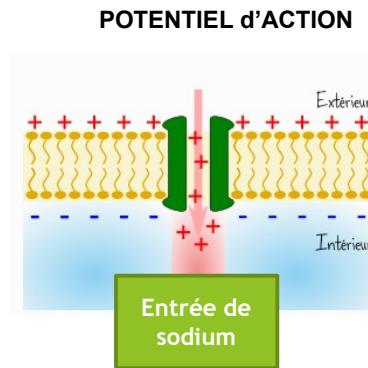
# Principe de l'Optogénétique

- ▶ L'optogénétique:
  - ▶ un gène d'une protéine sensible à la lumière
  - ▶ Channel-rhodopsine (ChR2) : protéine-canal sensible à la lumière
  - ▶ Optogène est implanté dans un type précis de cellules du cerveau.
- ▶ L'activité des neurones peut être contrôlée précisément grâce à une exposition à la lumière.
- ▶ L'optogénétique a révolutionné les neurosciences. Elle a permis d'utiliser la lumière pour activer des neurones et de mieux comprendre les rôles de différents types neuronaux



# Méthodes

- ▶ Découverte de la channelrhodopsine 2 (ChR2), issue d'une algue unicellulaire (2002)
- ▶ Protéine-canal activée par la lumière



- ▶ Expression de la ChR2 dans des cellules de mammifère
- ▶ Adénovirus = Capside + ADN; encapsuler dans un virus la séquence ADN de l'optogène
- ▶ Infection de la cellule de mammifère par ce virus
- ▶ La cellule de mammifère devient sensible à la lumière

# Méthodes



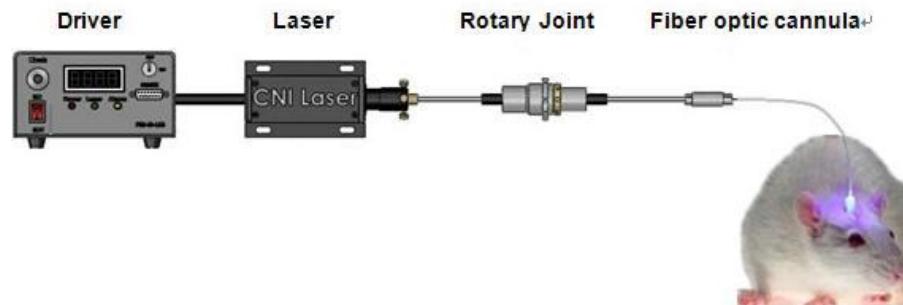
Ed Boyden



Karl Deisseroth

Edward Boyden  
Karl Deisseroth  
Stanford University

- ▶ **Expérience fondatrice:** 2005 à l'université de Stanford aux Etats-Unis. Deisseroth et collaborateurs ont cultivé dans une boîte de Pétri des neurones dans lesquels ils ont implanté la protéine ChR2. Les neurones se mettaient à décharger des potentiels d'action quand on les éclairait avec de la lumière bleue.
- ▶ Génie génétique (utilisation de promoteurs...), on peut faire en sorte que seuls certains types de neurones produisent effectivement la ChR2 à partir de l'ADN injecté.
- ▶ la ChR2 ne se retrouve que dans les neurones d'intérêt
- ▶ **Implantation d'une sonde pour illuminer la région cérébrale**



# La manipulation de la mémoire:

Comment amener un rongeur à se rappeler de faux souvenirs?

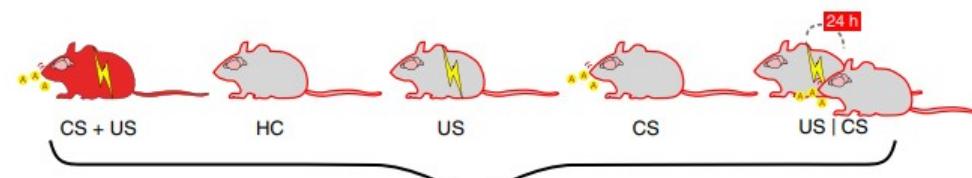
*Memory Formation in the Absence of Experience*  
Vetere et al., 2019 Jun;22(6):933-940.

**Stimulus conditionné: ex Conditionnement olfactif: Odeur d'Orange (CS)**

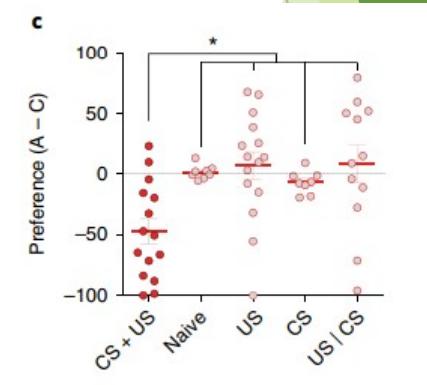
+ **Stimulus non conditionné. Ex choc électrique sur les pattes (US)**



**Aversion pour cette odeur  
Comportement: évitement de cette odeur**



Training  
↓  
1 day  
Test

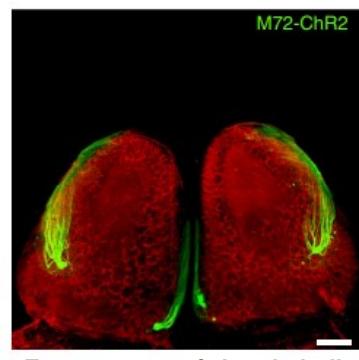


**Stimulus conditionné: ex Conditionnement olfactif: Odeur d'Orange (CS)**

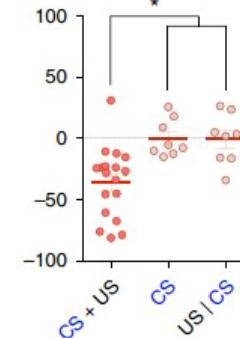
**Remplacement du Stimulus conditionné: Stimulation optogénétique d'une sous-région du bulbe olfactif**



Image credit NSF, Inbal Goshen, Karl Deisseroth



En vert: sous-région du bulbe olfactif réactive à l'odeur d'orange (récepteur olfactif M72) et portant la ChR2



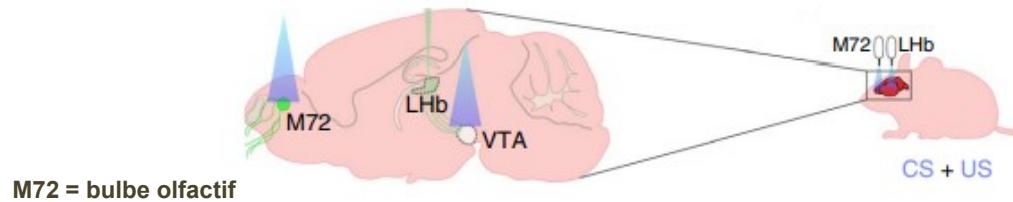
**Aversion pour une odeur que la souris n'a jamais senti**

Odeur d'orange

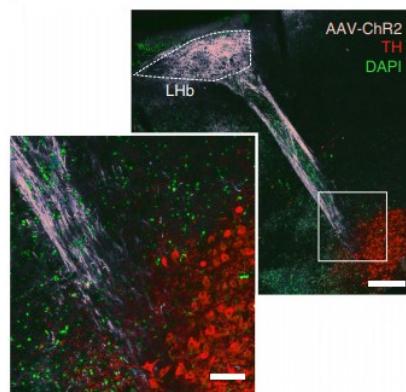


Autre odeur

**Souris avec optogène:**  
 Adenovirus porteur de la channelrhodosine dans les cellules du glomérule olfactif sensible à l'odeur d'orange  
 + Adenovirus porteur de la channelrhodosine injecté dans l'habénula latérale



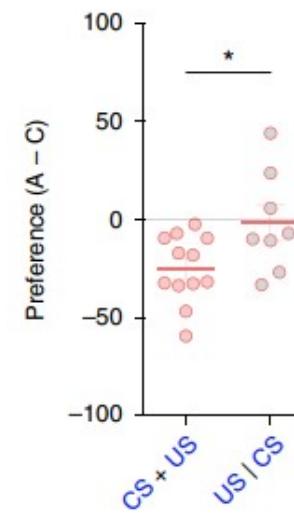
Projection entre Habénula Latérale et VTA  
 Médiation de l'aversion



Odeur d'orange



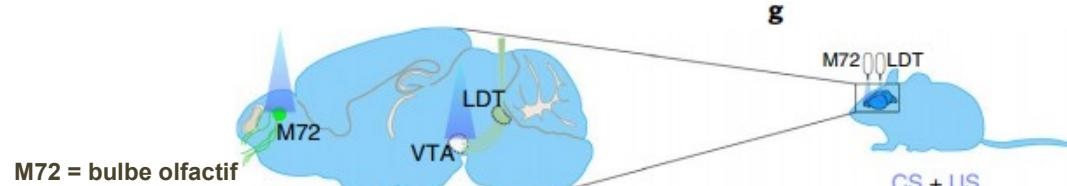
Autre odeur



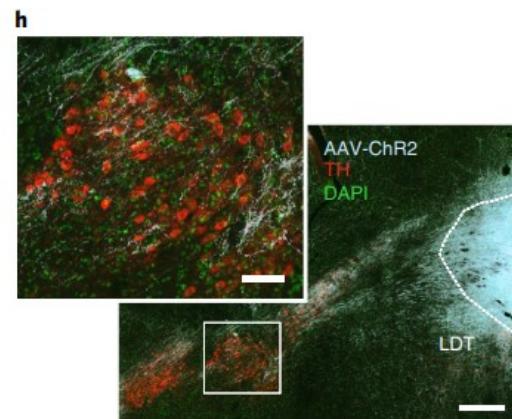
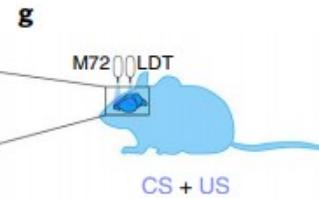
**Aversion pour une odeur que la souris n'a jamais senti**

**Comportement d'évitement d'un évènement déplaisant mais jamais expérimenté**

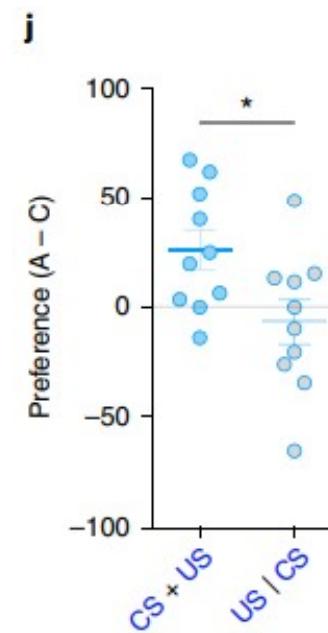
**Souris avec optogène:**  
 Adenovirus porteur de la channelrhodosine dans les cellules du glomérule olfactif sensible à l'odeur d'orange  
 + Adenovirus porteur de la channelrhodosine injecté dans la LTD laterodorsal tegmental nucleus (LDT)



Projection entre laterodorsal tegmental nucleus (LDT) et VTA  
 Médiation de la récompense



Odeur d'orange      Autre odeur



**Préférence pour une odeur d'orange que la souris n'a jamais senti**

**Comportement de préférence pour une expérience agréable qui n'a jamais été vécue**

# Conclusion

- ▶ Intérêt dans l'identification des régions cérébrales impliquées dans de très nombreuses fonctions comportementales, cognitives...etc
- ▶ Possibilité de manipulation de souvenirs....
- ▶ Intérêt thérapeutique dans les états de stress post-traumatique, d'addiction, d'hyper-anxiété, d'addiction....