

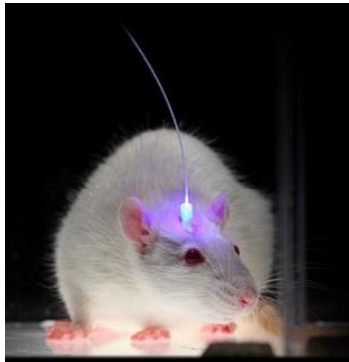
COURS DE M1

Dr C. Vilpoux

- ▶ Exemple de manipulation de la mémoire par optogénétique



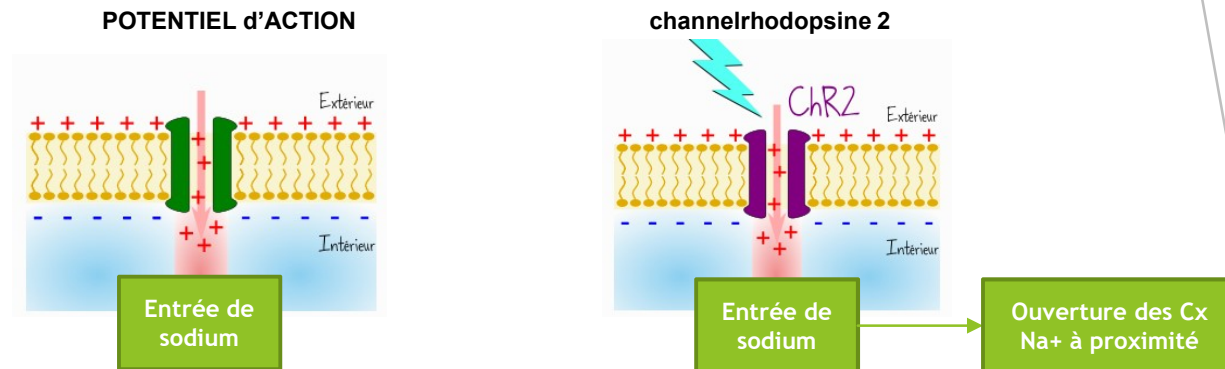
Principe de l'Optogénétique



- ▶ **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



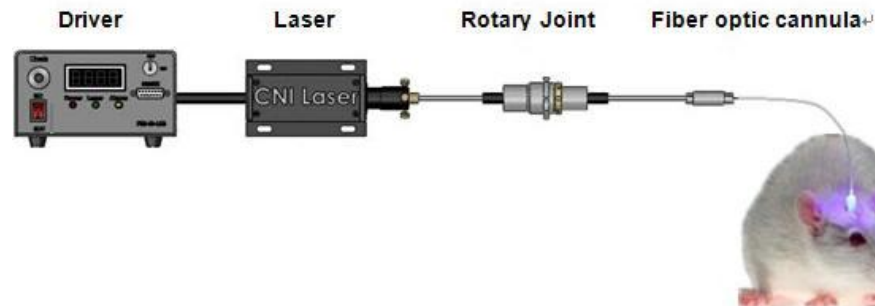
Ed Boyden



Karl Deisseroth

**Edward Boyden
Karl Deisseroth
Stanford University**

- Expérience fondatrice: 2005 à l'université de Stanford au 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?

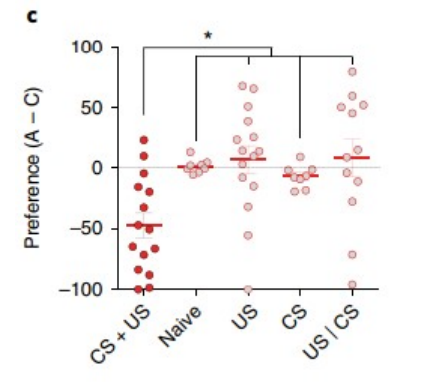
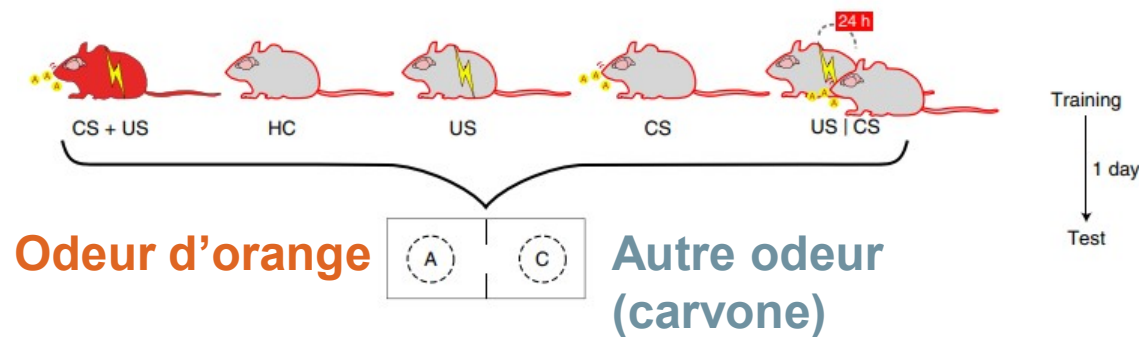
Memory Formation in the Absence of Experience
Vetere et al., 2019 Jun;22(6):933-940.

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



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

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

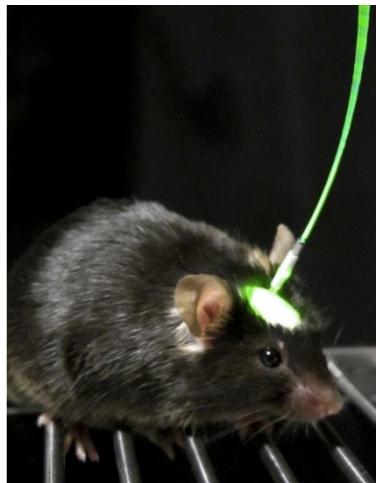
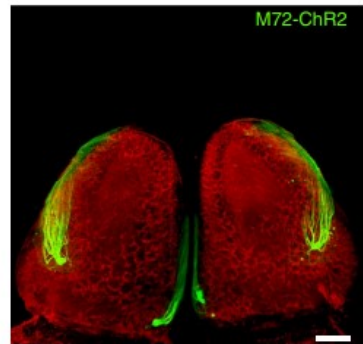


Image credit NSF, Inbal Goshen, Karl Deisseroth

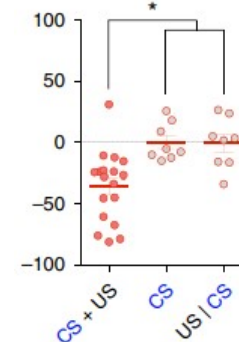
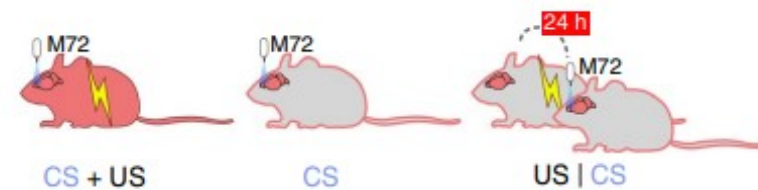


En vert: sous-région du bulbe olfactif réactive à l'odeur d'orange (recepteur olfactif M72) et portant la ChR2

Odeur d'orange



Autre odeur



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

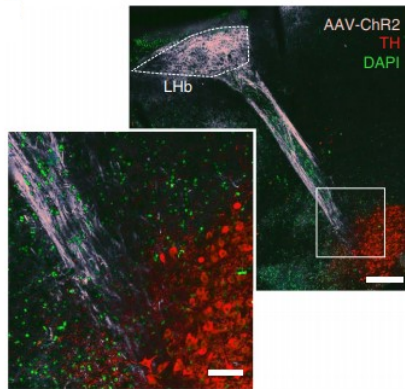
Souris avec optogène:

Adenovirus porteur de la channelrhodopsine dans les cellules du glomerule olfactif sensible à l'odeur d'orange

+ Adenovirus porteur de la channelrhodopsine injecté dans l'habénula latérale



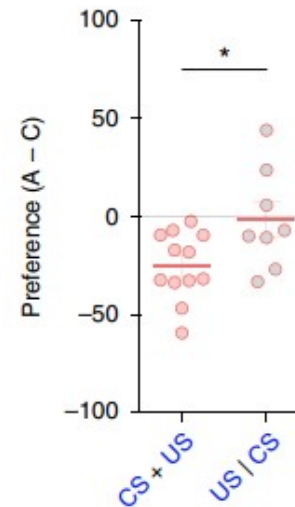
Projection entre Habénula Latérale et VTA
Médiation de l'aversion



Odeur d'orange



Autre odeur



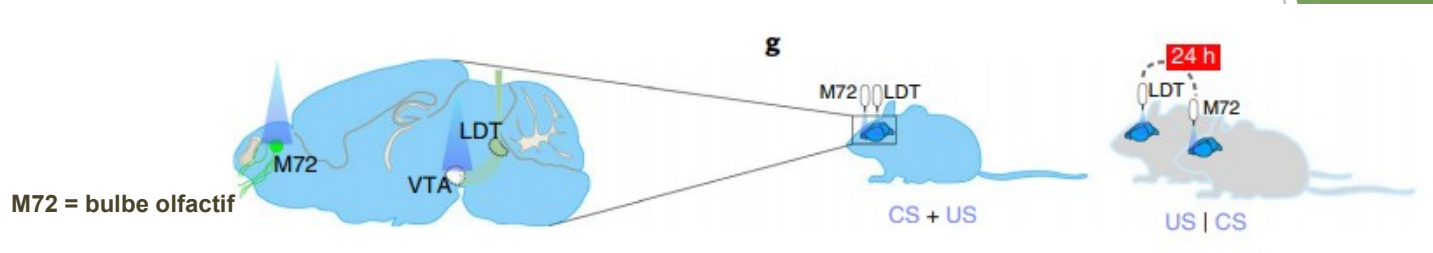
Aversion pour
une odeur que la
souris n'a jamais
senti

Comportement
d'évitement d'un
événement
déplaisant mais
jamais
expérimenté

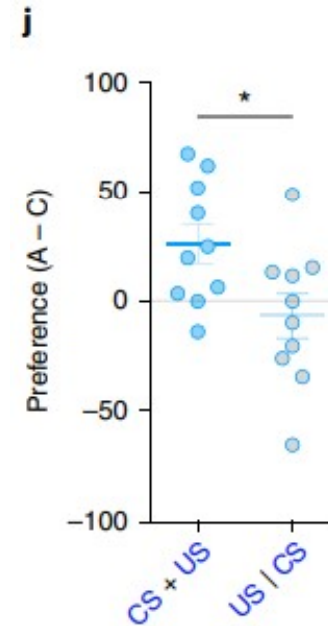
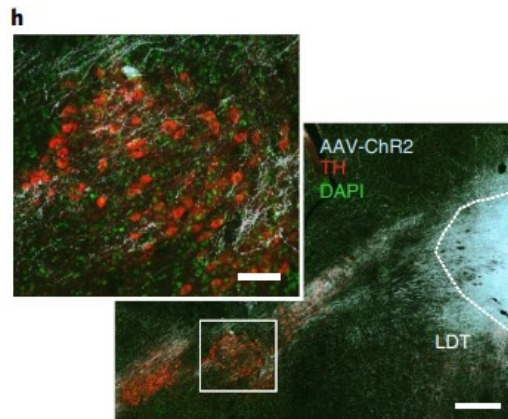
Souris avec optogène:

Adenovirus porteur de la channelrhodopsine dans les cellules du glomerule olfactif sensible à l'odeur d'orange

+ Adenovirus porteur de la channelrhodopsine injecté dans la LDT 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....

