



Annuaire du Collège de France

Cours et travaux du Collège de France

114 | 2015
Annuaire du Collège de France 2013-2014

Communication jonctionnelle et interactions entre réseaux neuronaux et gliaux

CIRB

Christian Giaume



Édition électronique

URL : <https://journals.openedition.org/annuaire-cdf/12062>

DOI : 10.4000/annuaire-cdf.12062

ISBN : 978-2-7226-0448-3

ISSN : 2109-9227

Éditeur

Collège de France

Édition imprimée

Date de publication : 1 juillet 2015

Pagination : 1008-1011

ISBN : 978-2-7226-0414-8

ISSN : 0069-5580

Référence électronique

Christian Giaume, « Communication jonctionnelle et interactions entre réseaux neuronaux et gliaux », *L'annuaire du Collège de France* [En ligne], 114 | 2015, mis en ligne le 23 mai 2016, consulté le 08 novembre 2024. URL : <http://journals.openedition.org/annuaire-cdf/12062> ; DOI : <https://doi.org/10.4000/annuaire-cdf.12062>

Le texte et les autres éléments (illustrations, fichiers annexes importés), sont « Tous droits réservés », sauf mention contraire.

PUBLICATIONS

GAUVRIT S., PHILIPPE J., LESAGE M., TJWA M., GODIN I. et GERMAIN S., « The role of RNA interference in the developmental separation of blood and lymphatic vasculature », *Vascular Cell*, 6(1), 2014, 9, DOI : 10.1186/2045-824X-6-9.

BESNIER M., GALAUP A., NICOL L., HENRY J.-P., COQUEREL D., GUERET A., MULDER P., BRAKENHIELM E., THUILLEZ C., GERMAIN S., RICHARD V. et OUVRARD-PASCAUD A., « Enhanced angiogenesis and increased cardiac perfusion after myocardial infarction in protein tyrosine phosphatase 1B-deficient mice », *FASEB*, 28(8), 2014, 3351-3361, DOI : 10.1096/fj.13-245753.

LE GAL L., ALONSO F., WAGNER C., GERMAIN S., NARDELLI HAEFLIGER D., MEDA P. et HAEFLIGER J.-A., « Restoration of connexin 40 (cx40) in Renin-producing cells reduces the hypertension of cx40 null mice », *Hypertension*, 63(6), 2014, 1198-1204, DOI : 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02976.

BOULETI C., MATHIVET T., COQUERAN B., SERFATY J.-M., LESAGE M., BERLAND E., ARDIDIE-ROBOUANT C., KAUFFENSTEIN G., HENRION D., LAPERGUE B., MAZIGHI M., DUYNCKAERTS C., THURSTON G., VALENZUELA D.M., MURPHY A.J., YANCOPOULOS G.D., MONNOT C., MARGAILL I. et GERMAIN S., « Protective effects of angiotensin-like 4 on cerebrovascular and functional damages in ischaemic stroke », *European Heart Journal*, 34(47), 2013, 3657-3668, DOI : 10.1093/eurheartj/eh153.

BOULETI C., MATHIVET T., LAPERGUE B., MONNOT C. et GERMAIN S., « Accident vasculaire cérébral. Protection de l'intégrité vasculaire lors de la reperfusion », *Médecine/sciences*, 30(6-7), 2014, 608-610, DOI : 10.1051/medsci/20143006003.

BOUSQUET G., VARNA M., FERREIRA I., WANG L., MONGIAT-ARTUS P., LEBOEUF C., DE BAZELAIRE C., FAIVRE S., BERTHEAU P., RAYMOND E., GERMAIN S. et JANIN A., « Differential regulation of sunitinib targets predicts its tumor-type-specific effect on endothelial and/or tumor cell apoptosis », *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 72(6), 1183-1193, 2013, DOI : 10.1007/s00280-013-2300-0.

Communication jonctionnelle et interactions entre réseaux neuronaux et gliaux (CIRB)

Responsable : Christian GIAUME

Dans le système nerveux central, les connexines (Cx), protéines constituant des jonctions communicantes (JCs), ou *gap junctions*, et des hémicanaux, sont exprimées en grande quantité dans les cellules gliales, en particulier dans les astrocytes. Actuellement, les travaux de notre équipe portent sur différents aspects des propriétés et des rôles de ces protéines dans les interactions que les cellules gliales établissent avec les neurones que ce soit dans des conditions physiologiques ou pathologiques.

RECHERCHE

Régulation de l'expression et de la fonction des connexines astrocytaires lors de perturbations du cycle veille-sommeil

(Xinhe Liu, Pascal Ezan, Ester Gangozo ; collaboration avec P. Magistretti et Jean-Marie Petit, EPFL Lausanne)

Il a été récemment montré que les astrocytes contribuent à la régulation du cycle veille-sommeil par l'intermédiaire d'une libération vésiculaire d'ATP qui agit sous forme d'adénosine sur l'activité des neurones. D'autre part, en plus des interactions entre neurones et astrocytes au niveau cellulaire, ces deux populations cellulaires peuvent également interagir à un niveau plus intégré entre circuits neuronaux et réseaux astrocytaires, ces derniers reposant sur l'expression d'un grand nombre de JCs entre ces cellules gliales composés par les Cx43 et Cx30. Nous avons observé que l'expression des ARNm codant pour la Cx30, mais pas la Cx43, était augmentée dans l'hippocampe et le cortex de la souris après six heures de privation de sommeil. La communication jonctionnelle est également augmentée chez les souris sauvages mais pas chez les souris dont le gène codant pour la Cx30 a été invalidé (KO Cx30). Nous avons ensuite étudié le rôle de cette Cx dans la régulation du cycle veille-sommeil chez ces deux types de souris. Nous avons observé que : i) chez la souris n'exprimant pas la Cx30, l'activité locomotrice spontanée était diminuée de 27 % pendant la période d'obscurité et de 38 % pendant la période d'éclaircissement ; ii) le nombre de stimulations nécessaires pour maintenir la souris éveillée pendant une période de six heures (mesuré en ajoutant des objets nouveaux dans la cage) est augmenté de 49 % chez le KO Cx30 ; iii) la période de sommeil à onde lente enregistrée par électroencéphalographie et électromyographie est augmentée de 50 % chez cette souris lors d'une privation de sommeil de six heures. Afin d'identifier les mécanismes moléculaires responsables du phénotype de la souris KO Cx30, nous avons étudié les niveaux d'expression des ARNm des gènes associés au métabolisme énergétique cérébral, aux neurotransmetteurs et aux systèmes impliqués dans la régulation du cycle veille-sommeil. Nous avons observé une diminution d'expression des gènes suivants : - 12 % pour le transporteur mono carboxylate neuronal (MCT2), - 20 % pour le lactate déshydrogénase, - 16 % pour la glycogène phosphorylase et - 21 % pour la *protein targeting to glycogen*. Ces résultats suggèrent que la Cx30 joue un rôle important dans le contrôle de l'éveil dans des périodes de forte pression de sommeil, probablement en permettant de répondre à une demande énergétique accrue.

Activation différentielle des hémicanaux connexine 43 et pannexine 1 dans les astrocytes étudiée chez un modèle murin de la maladie d'Alzheimer

(Chendju Yi, Edwige Amigou, Annette Koulakoff)

Nous avons précédemment montré que l'expression des connexines astrocytaires, qui forment les canaux jonctionnels et les hémicanaux, était augmentée dans les astrocytes directement associés aux plaques amyloïdes dans le cortex et l'hippocampe de patients Alzheimer ainsi que dans un modèle murin de cette pathologie neurodégénérative, la souris APP_{swE}/PS1_{dE9}. Dans une étude *in vitro* récente, nous

avons observé qu'un traitement aigu avec le peptide amyloïde induit une activation des hémicanaux dans les astrocytes, ce qui déclenche une mort neuronale. Par conséquent, nous avons étudié les propriétés des hémicanaux astrocytaires dans la souris APP_{swe}/PS1_{dE9} à un âge où des plaques amyloïdes sont présentes dans le cortex et l'hippocampe. La contribution respective de la Cx43 et de la pannexine 1 (Panx1) à l'activité hémicanale a été mesurée par capture de bromure d'éthidium dans les astrocytes identifiés par un marqueur de ces cellules, la GFAP, en utilisant des agents pharmacologiques spécifiques pour chacune de ces protéines membranaires. Nous avons observé qu'une activité hémicanal était présente dans tous les astrocytes de l'hippocampe, avec un niveau de capture plus élevée dans les astrocytes directement en contact avec les plaques amyloïdes. La Cx43 est l'élément majeur de cette activité hémicanal avec cependant une composante mineure Panx1 dans les astrocytes associés aux plaques. Les voies de signalisation responsables de l'activation des hémicanaux ont ensuite été identifiées. Nous avons observé que l'inflammation déclenche l'activité des hémicanaux composés à partir de la Panx1, pas de la Cx43, puisque celle-ci est bloquée par la minocycline, un inhibiteur de l'activation microgliale, ainsi que par des antagonistes de cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL1 β). Par contre, l'activation des hémicanaux Cx43 dépend des élévations de la concentration intracellulaire de calcium dans les astrocytes. Lorsqu'on réduit cette concentration au niveau de contrôle des astrocytes de la souris sauvage, en bloquant soit les récepteurs membranaires mGluR1 du glutamate, soit les récepteurs IP3/RyR du réticulum endoplasmique, l'activité hémicanal Cx43 est supprimée sans que l'activité Panx1 soit affectée. Ces activités permettent la libération de « gliotransmetteurs » (ATP, glutamate, D-sérine) qui ont des effets délétères sur les neurones. Pris dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que les hémicanaux pourraient être en partie responsables des dommages neuronaux caractéristiques de la souris APP_{swe}/PS1_{dE9}. Par conséquent, le ciblage de l'activité des hémicanaux des astrocytes pourrait représenter une stratégie alternative d'intervention thérapeutique qui, au lieu d'agir directement sur les neurones, ciblerait leurs partenaires, les astrocytes.

PUBLICATIONS

ABUDARA V., BECHBERGER J., FREITAS-ANDRADE M., DE BOCK M., WANG N., BULTYNCK G., NAUS C.C., LEYBAERT L. et GIAUME C., « The connexin43 mimetic peptide Gap19 inhibits hemichannels without altering gap junctional communication in astrocytes », *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, 2014, 306, DOI : 10.3389/fncel.2014.00306.

LI T., GIAUME C. et XIAO L., « Connexins-mediated glia networking impacts myelination and remyelination in the central nervous system », *Molecular Neurobiology*, 49(3), 2014, 1460-1471, DOI : 10.1007/s12035-013-8625-1.

LIU X., PETIT J.-M., EZAN P., GYGER J., MAGISTRETTI P. et GIAUME C., « The psychostimulant modafinil enhances gap junctional communication in cortical astrocytes », *Neuropharmacology*, 75, 2013, 533-538, DOI : 10.1016/j.neuropharm.2013.04.019.

ALLARD C., CARNEIRO L., GRALL S., CLINE B.H., FIORAMONTI X., CHRÉTIEN C., BABA-AISSA F., GIAUME C., PÉNICAUD L. et LELOUP C., « Hypothalamic astroglial connexins are required for brain glucose sensing-induced insulin secretion », *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(2), 2014, 339-346, DOI : 10.1038/jcbfm.2013.206.

SHRIVASTAVA A.N., KOWALEWSKI J.M., RENNER M., BOUSSET L., KOULAKOFF A., MELKI R., GIAUME C. et TRILLER A., « B-amyloid and ATP-induced diffusional trapping of astrocyte and neuronal metabotropic glutamate type-5 receptors », *Glia*, 2013, 61(10), 1673-1686, DOI : 10.1002/glia.22548.

Biologie cellulaire des homéoprotéines (2013) Homéoprotéines et plasticité cellulaire (2014) (CIRB)

Responsable : Alain JOLIOT

Mécanismes du transfert intercellulaire des homéoprotéines

Au cours de cette année, l'analyse approfondie de lipides spécifiques, les PIP2, dans le transfert intercellulaire des homéoprotéines nous permet de proposer un rôle central de la membrane plasmique dans la répartition des homéoprotéines entre milieu intra- et extracellulaire. En effet, la modulation spécifique de ces lipides au niveau de la membrane plasmique perturbe aussi bien la sécrétion que l'internalisation des homéoprotéines. L'importance de l'interaction homéoprotéine/lipide pour le passage de membranes biologiques est confortée par la mise en évidence de modifications conformationnelles significatives de la protéine au contact d'un environnement hydrophobe, réalisée en collaboration avec l'équipe d'Olivier Lequin (UPMC). Par fractionnement subcellulaire, nous avons montré que l'interaction entre les homéoprotéines et les PIP2 ne se limite pas à la membrane plasmique mais est aussi observée au sein du noyau. Ces lipides pourraient donc réguler des étapes plus précoces de la sécrétion des homéoprotéines, en facilitant l'adressage du pool nucléaire d'homéoprotéines vers la voie de sécrétion.

Les glycosaminoglycanes (GAGs), longues chaînes de carbohydrates extracellulaires associées à la membrane des cellules, sont des partenaires maintenant bien décrits pour les homéoprotéines, tant par leur interaction directe que pour leur capacité à moduler la spécificité d'internalisation des homéoprotéines *in vivo*. En culture cellulaire, nous avons démontré que l'absence totale de GAGs inhibe fortement l'internalisation des homéoprotéines. Étonnamment, la surexpression de GAGs, bien que favorisant l'accumulation de l'homéoprotéine à la surface des cellules, n'a que peu d'effet sur l'efficacité du processus d'internalisation.

Rôle de la protéine *Engrailed* (En) dans la formation de la frontière mésencéphale / diencéphale.

Suite à la fusion de notre équipe avec celle de Sophie Vrizz, nous avons initié de nouveaux projets alliant analyse cellulaire et fonctionnelle de l'activité paracrine des homéoprotéines à l'étude du développement et de la régénération chez le poisson zèbre. Ce projet est présenté ci-dessous.