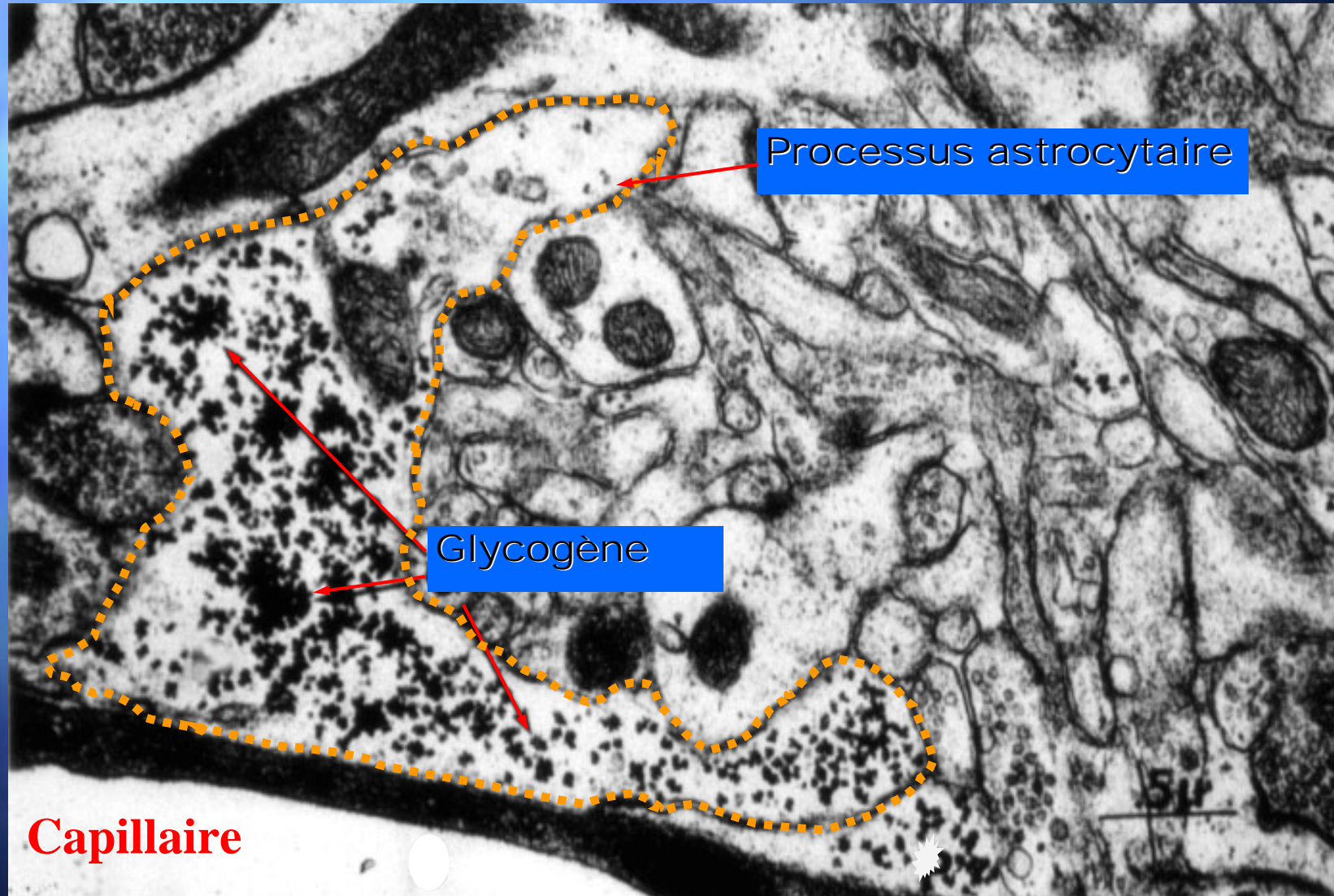
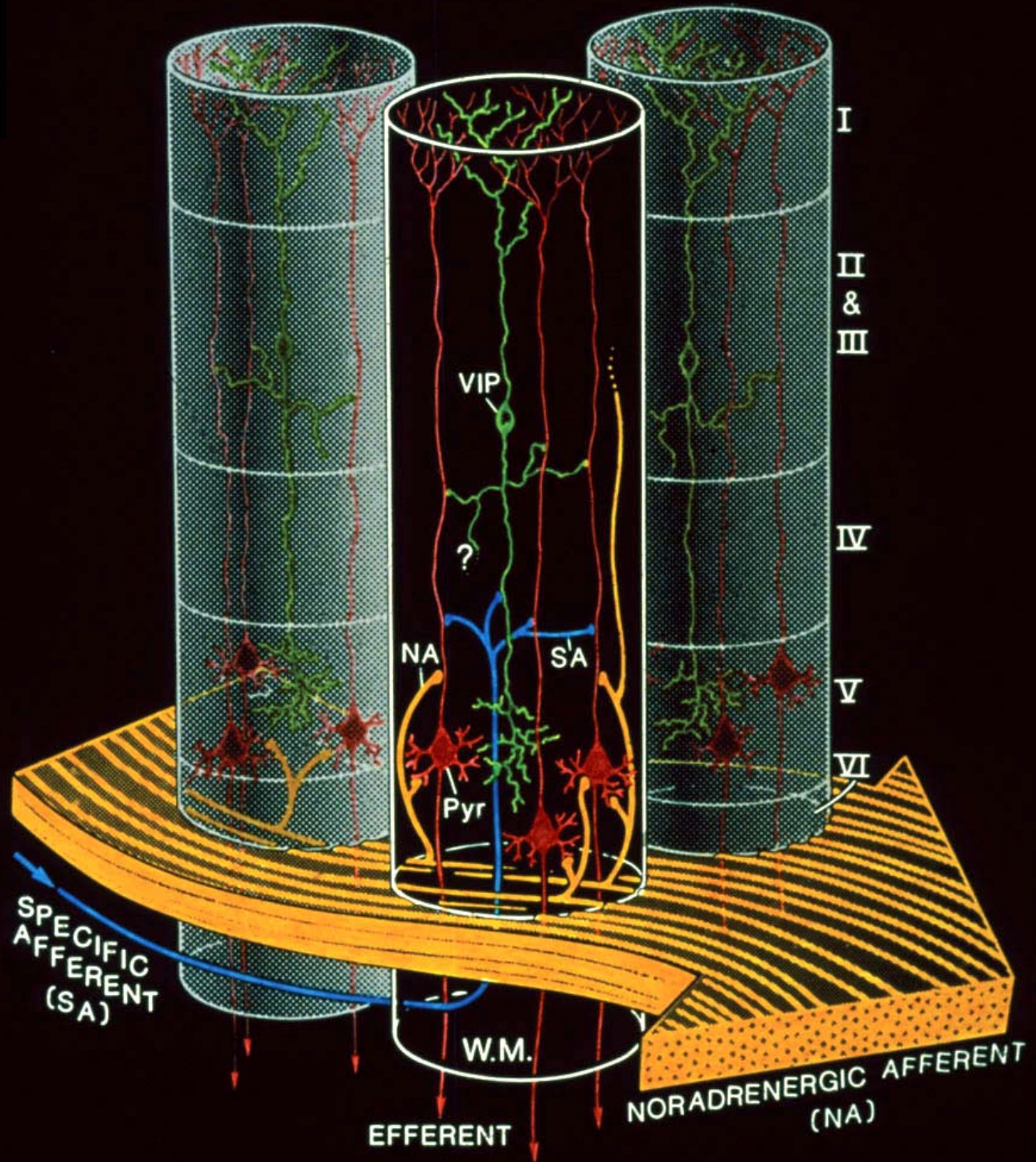


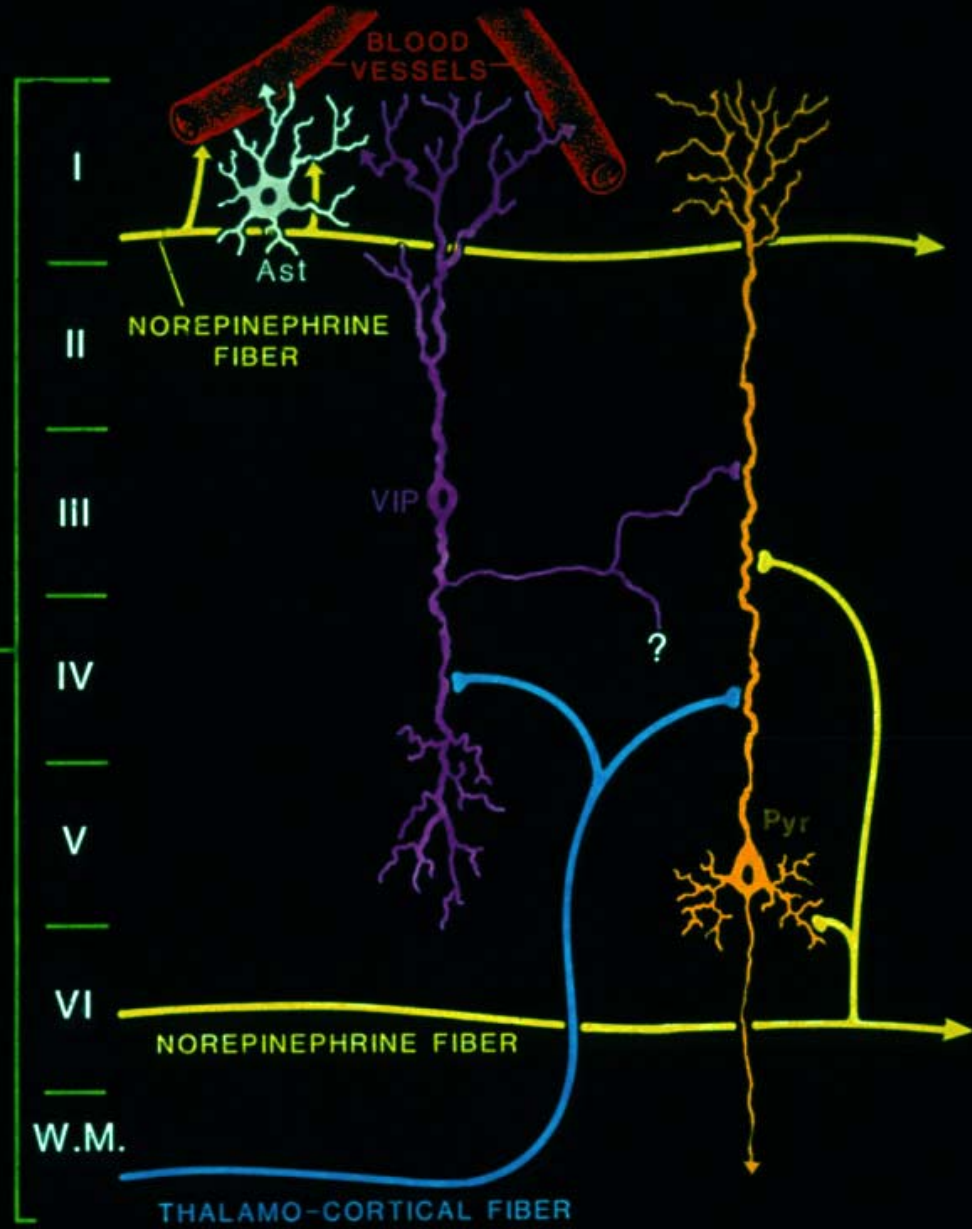
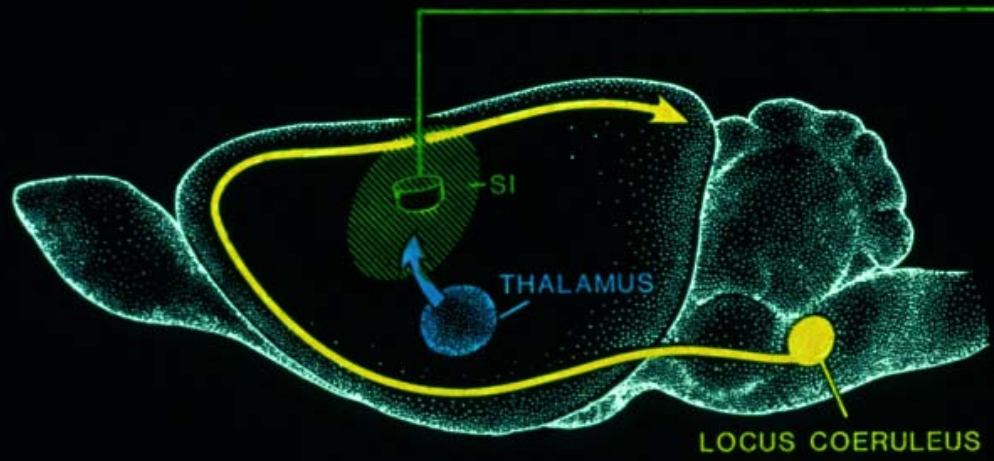
Le glycogène est presque exclusivement localisé dans les astrocytes



(modifié d'après Phelps., 1972)

Circuits à NA et à VIP



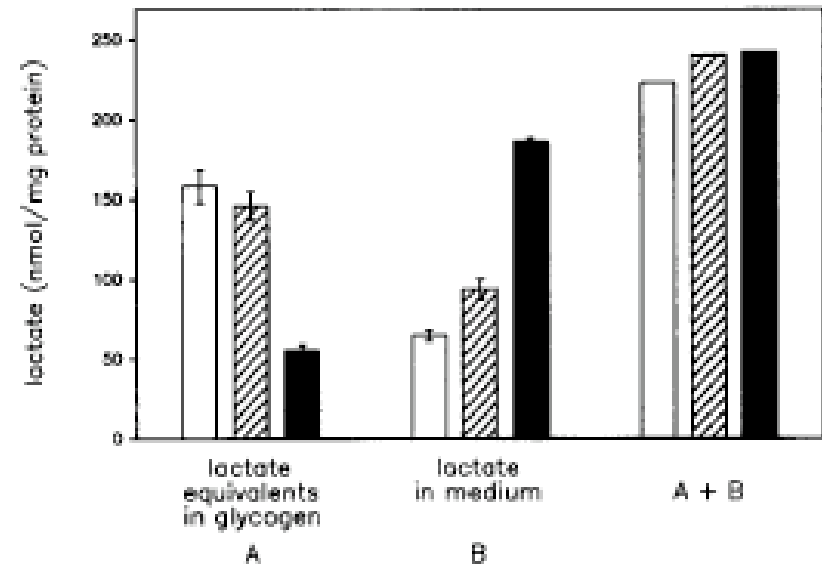
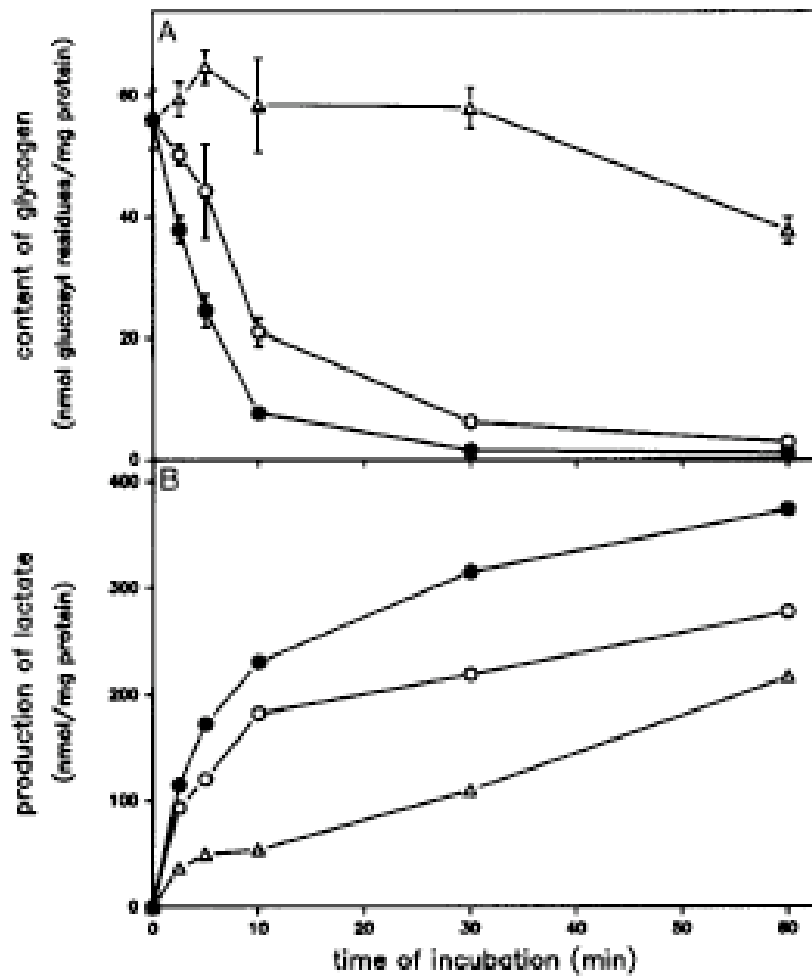


Neurotransmetteurs à action glycogénolytique au niveau des astrocytes



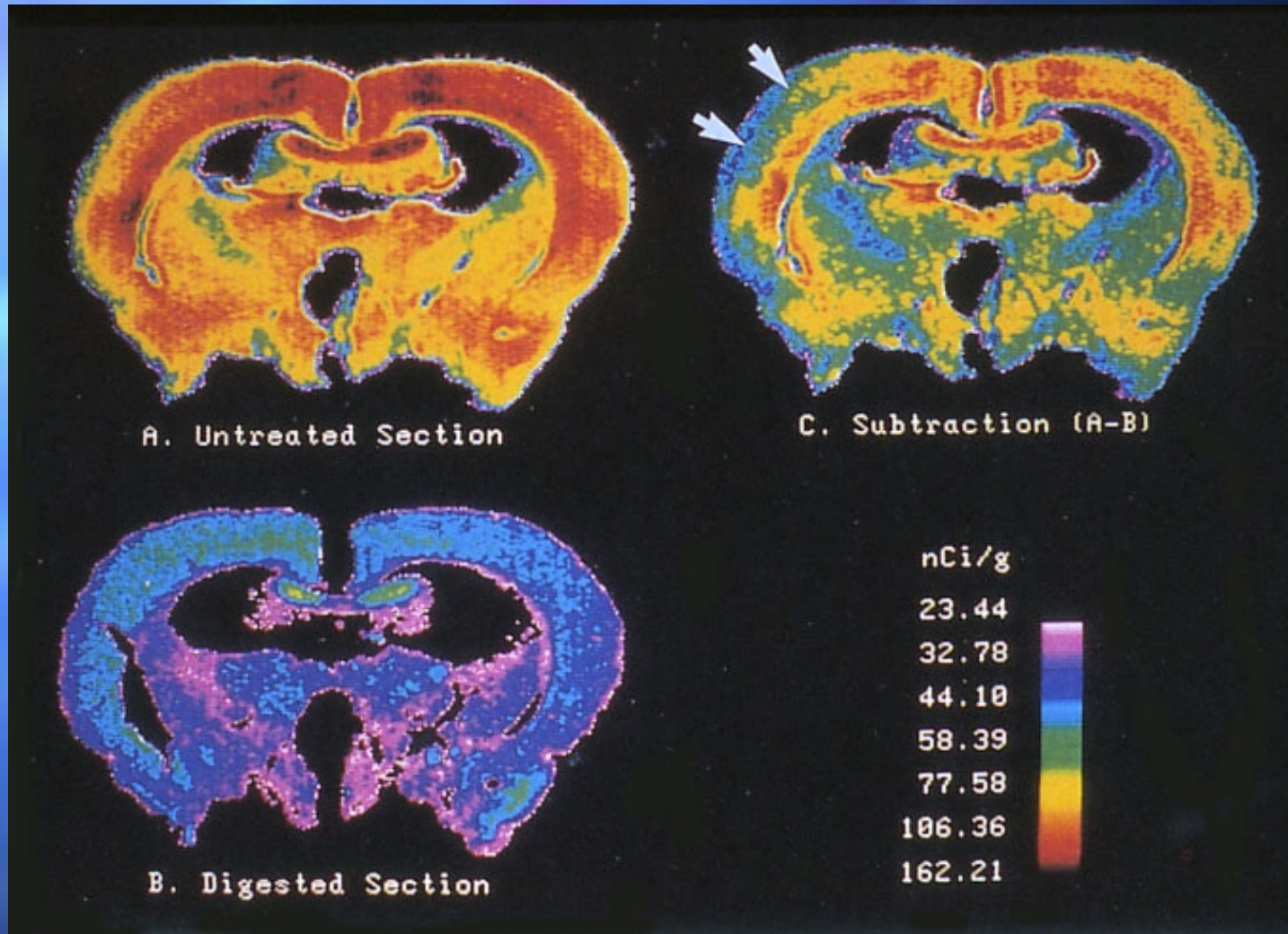
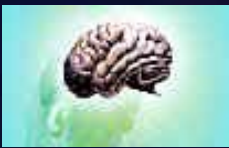
Neurotransmitter	EC ₅₀ (nM)	Receptor subtype	Transduction pathway
VIP	3	PACAP Type II	cAMP / PKA
PACAP	0.08	PACAP Type I or II ?	cAMP / PKA
Noradrenaline	20		
Isoproterenol	20	Ⓜ	cAMP / PKA
Methoxamine	600	<1	PKC ?
Adenosine	800	A ₂ ?	cAMP / PKA ?
ATP	1300	P _{2y}	Arachidonate ?

Relation entre contenu en glycogène et libération de lactate



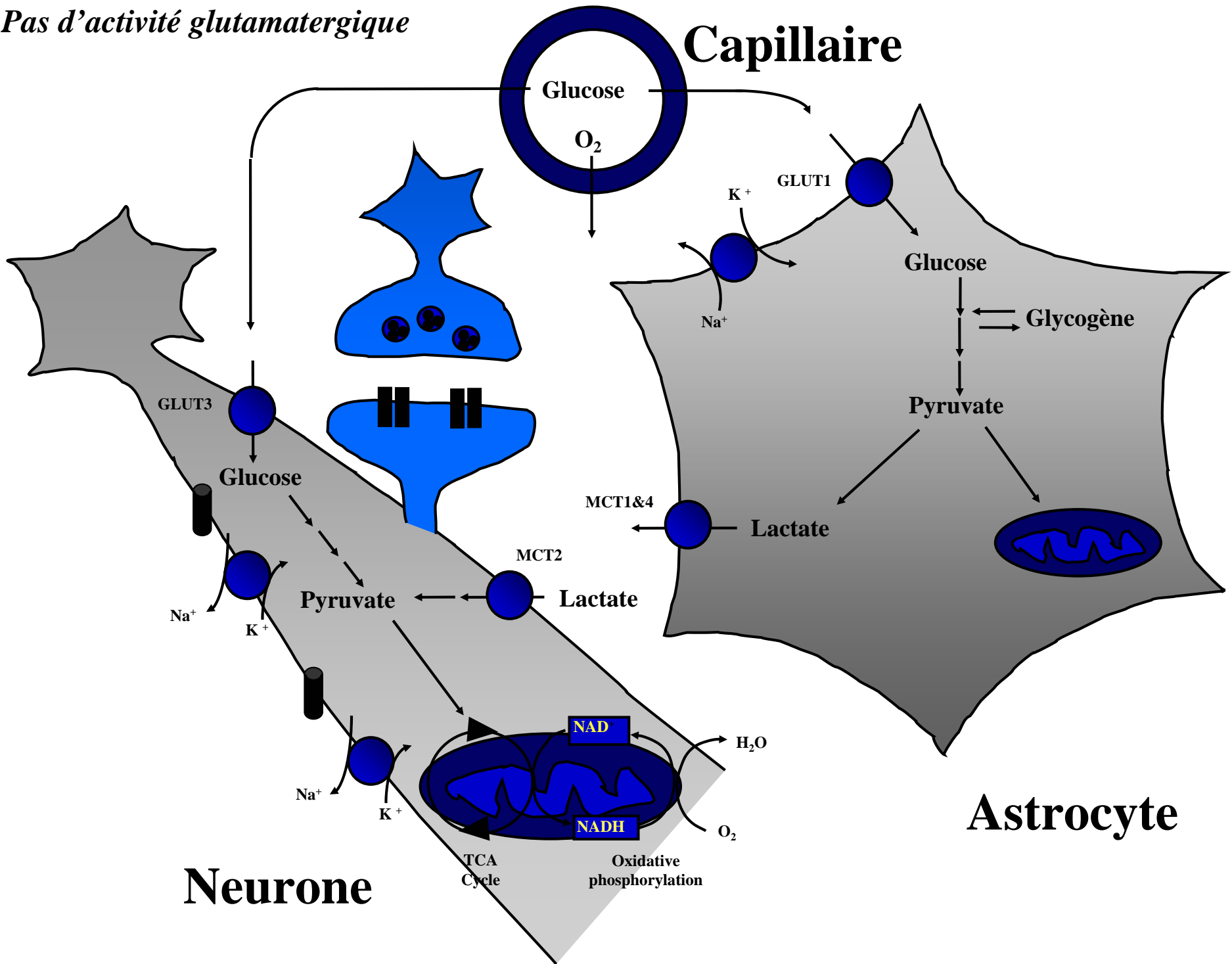
Dringen et al, 1993

Glycogenolyse suite a une stimulation sensorielle



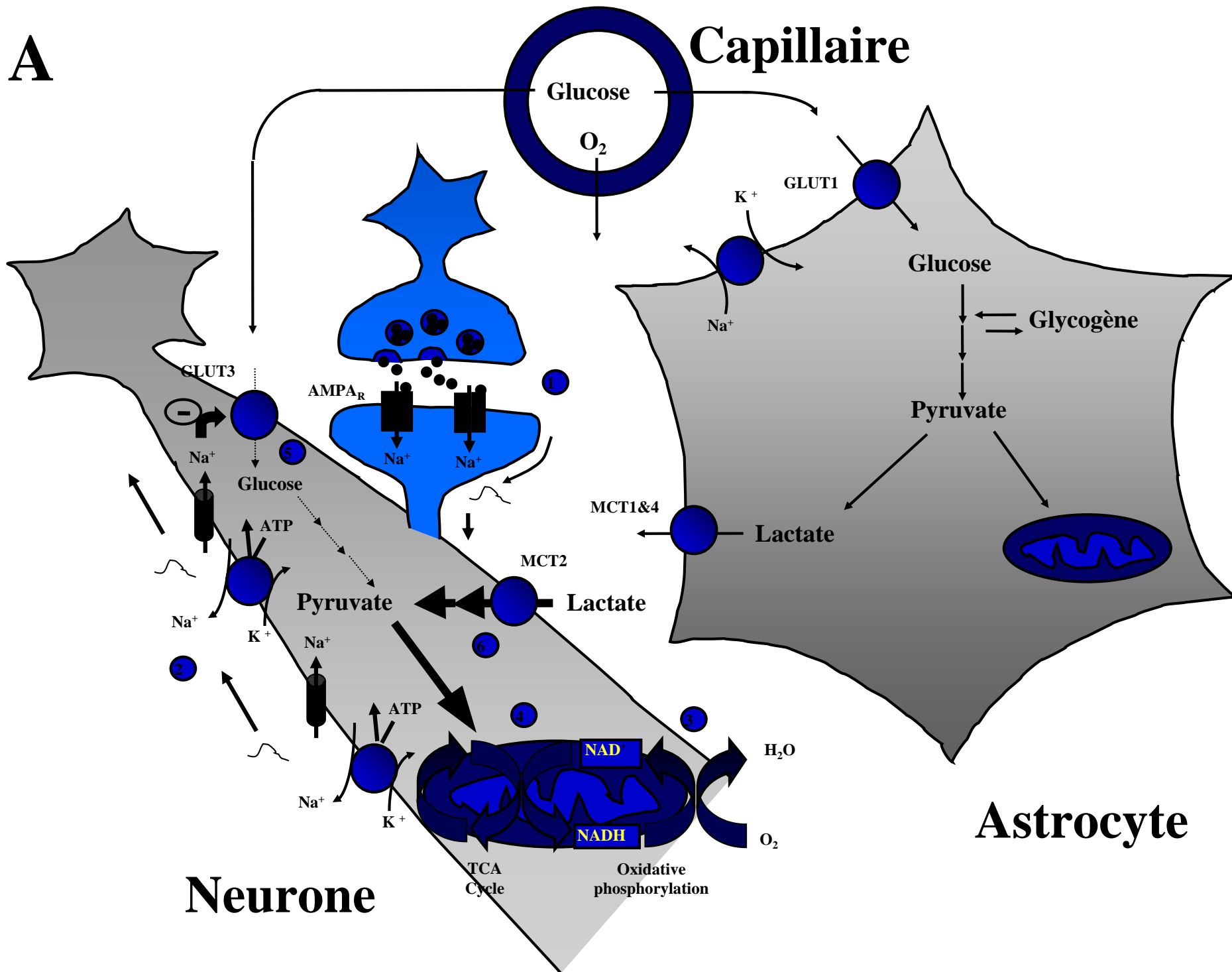
Glycogen levels decrease in somato-sensory cortex following vibrissae stimulation in the rat (from Swanson et al., 1992).

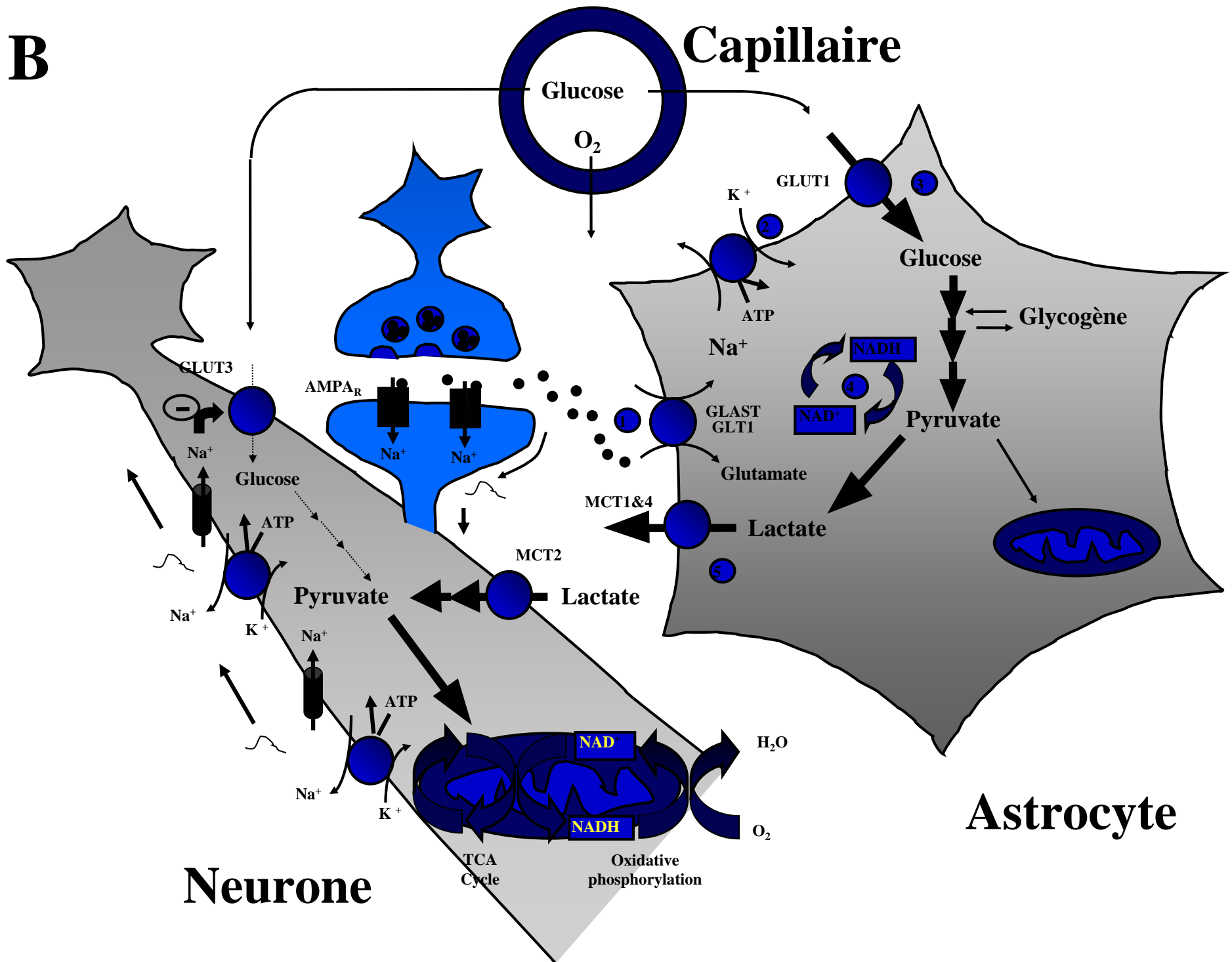
Pas d'activité glutamatergique

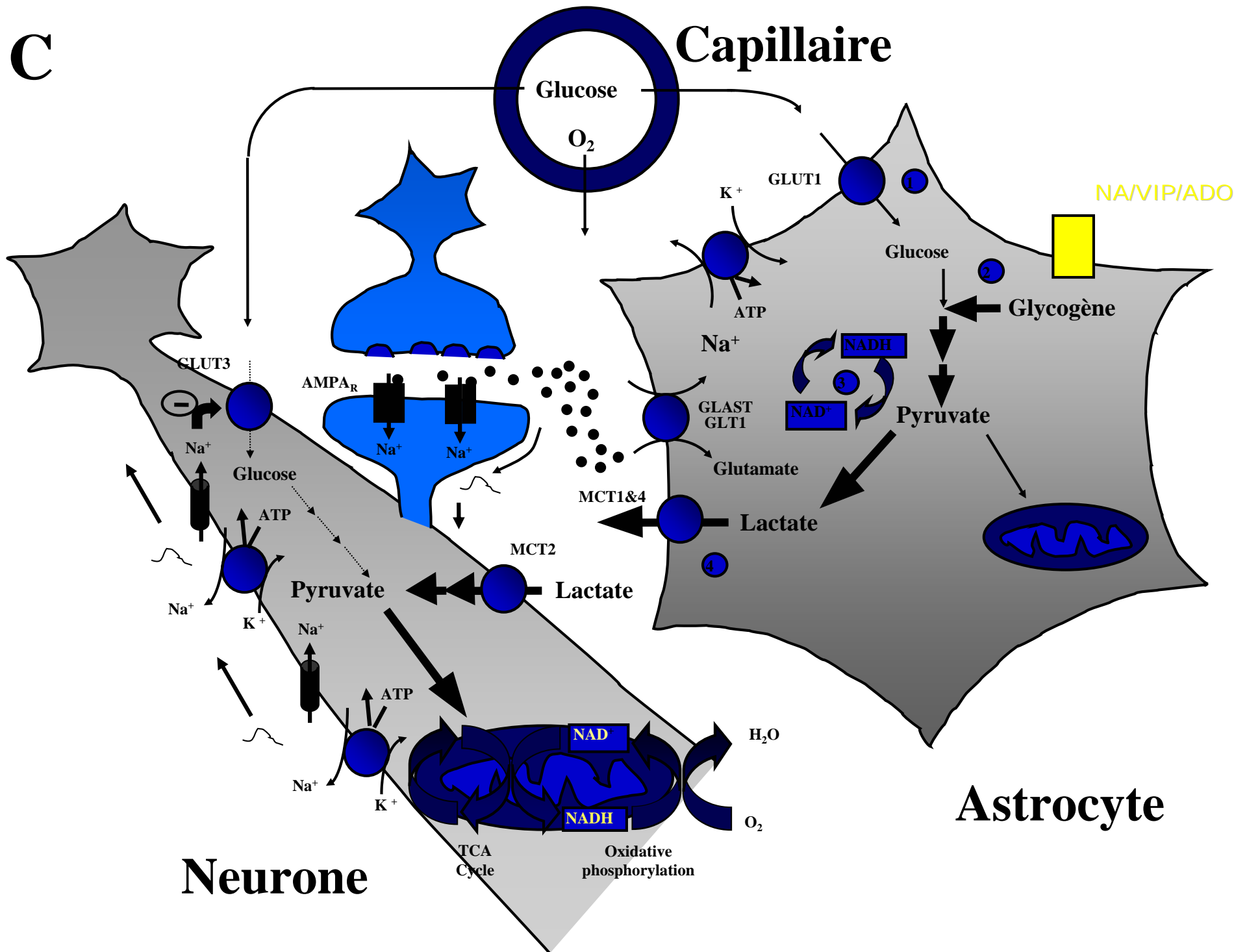


Neurone

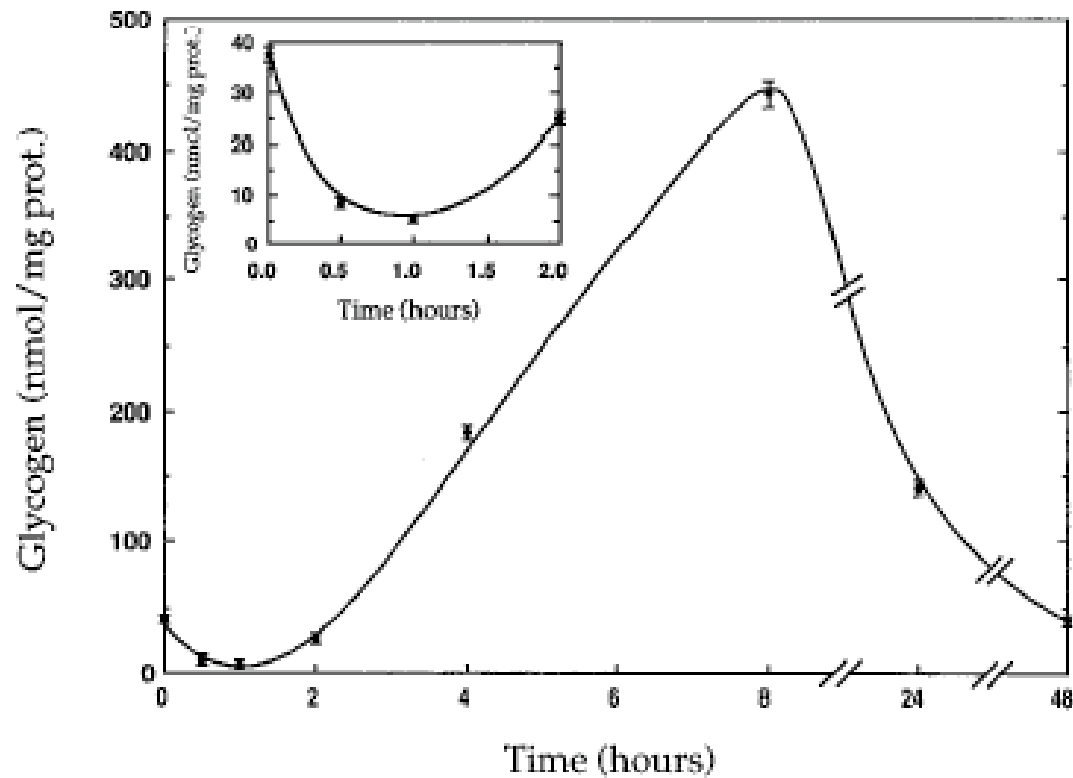
Astrocyte

A

B

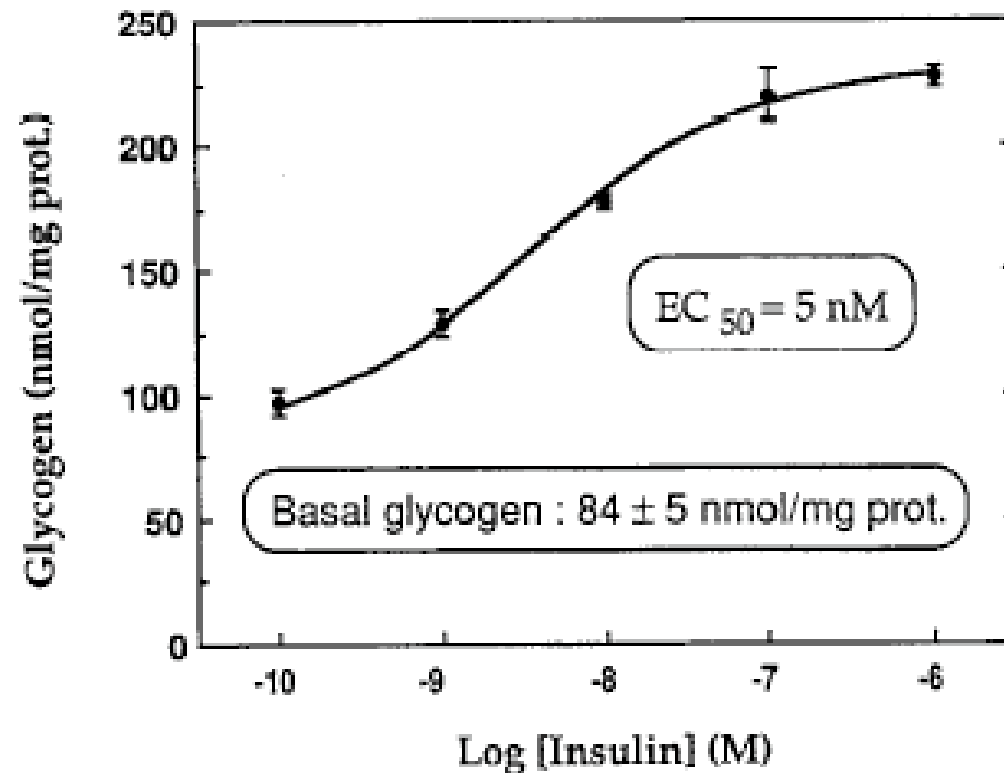
C

Effet biphasique du VIP sur les niveaux de glycogène astrocytaire

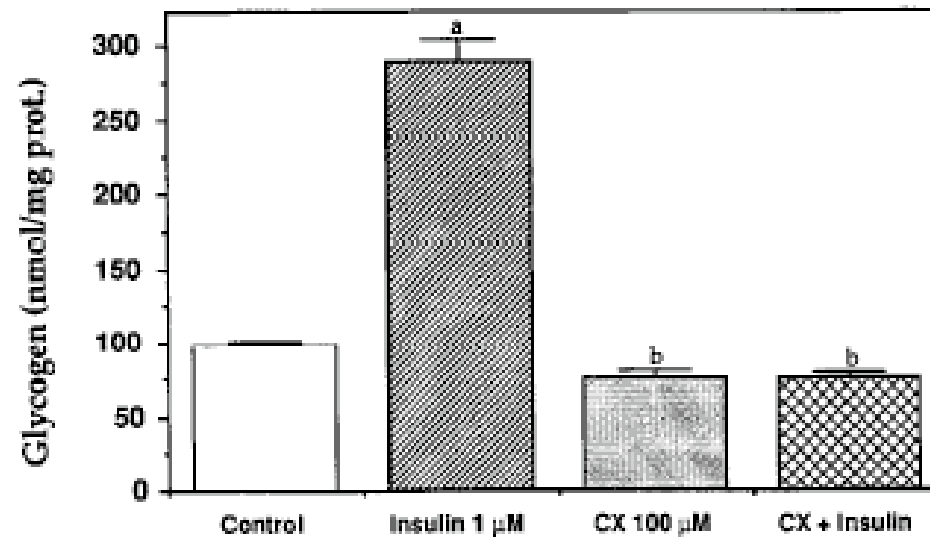
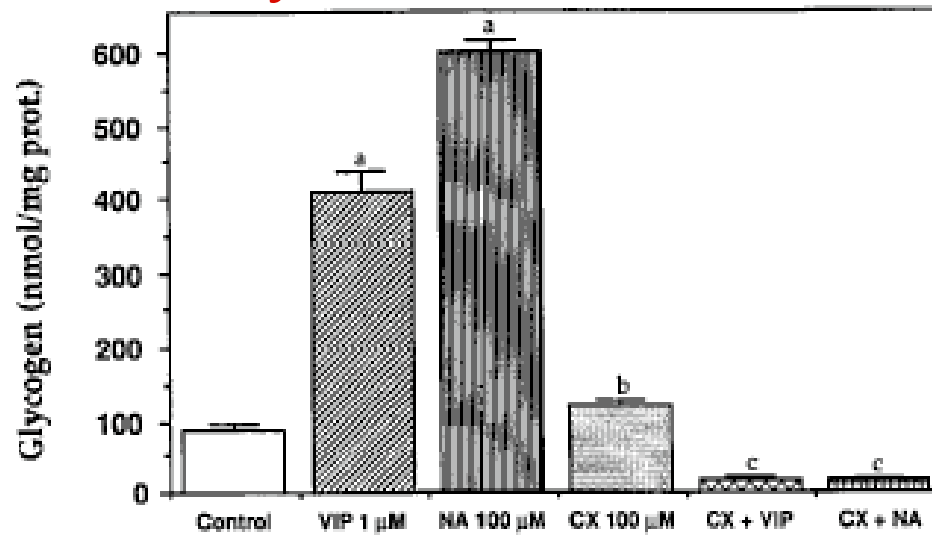


Sorg et Magistretti, 1992

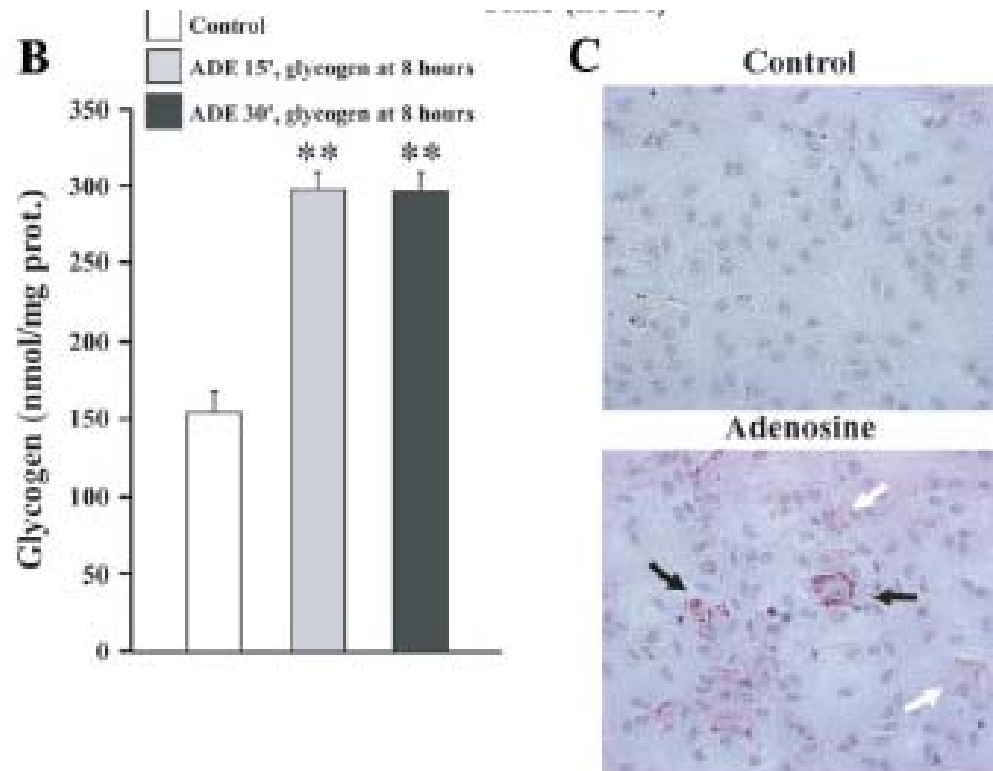
Effet de l'insuline sur la resynthèse de glycogène astrocytaire



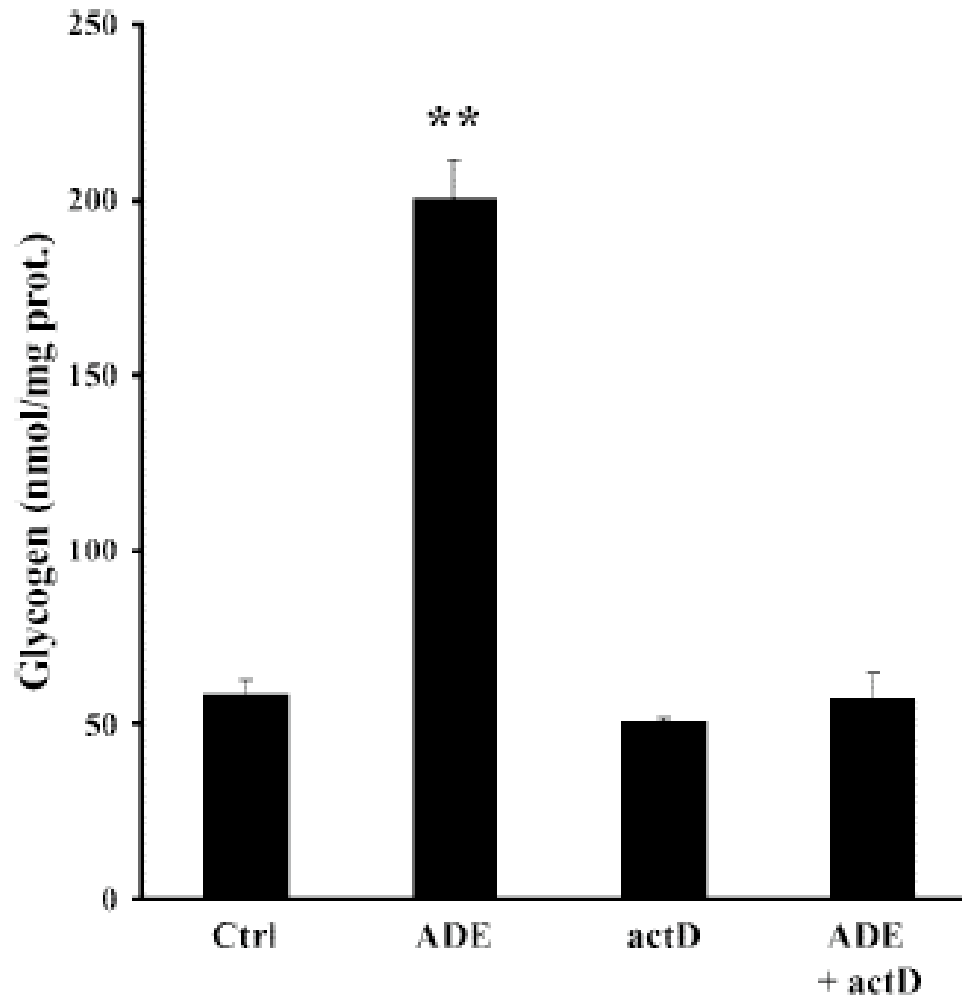
Inhibition de l'effet de la NA et de l'insuline par la cycloheximide



Resynthèse de glycogène induite par l'adénosine

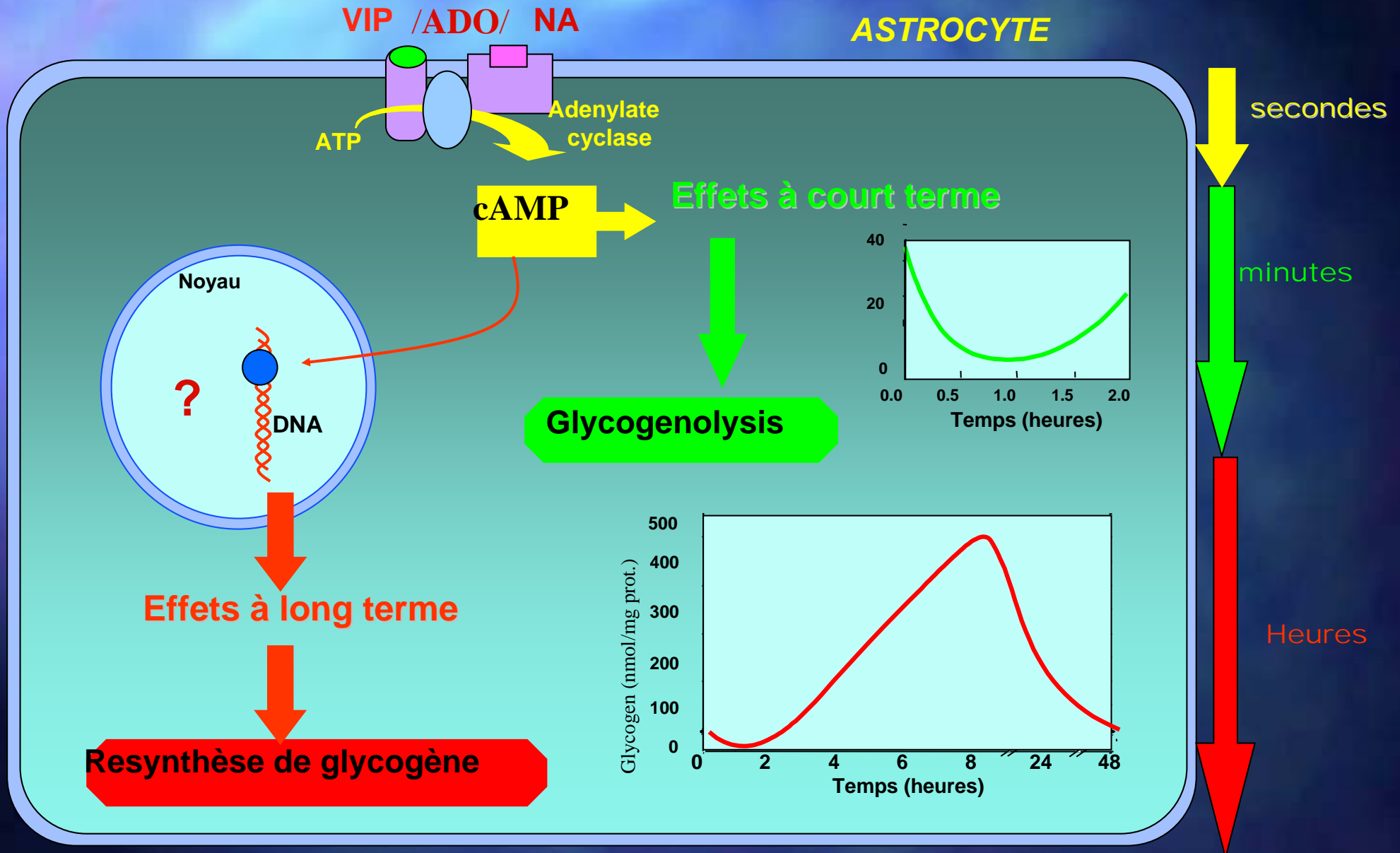
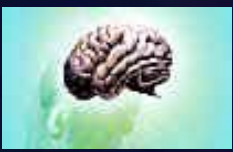


Inhibition par l'actinomycine D de l'effet de l'adénosine



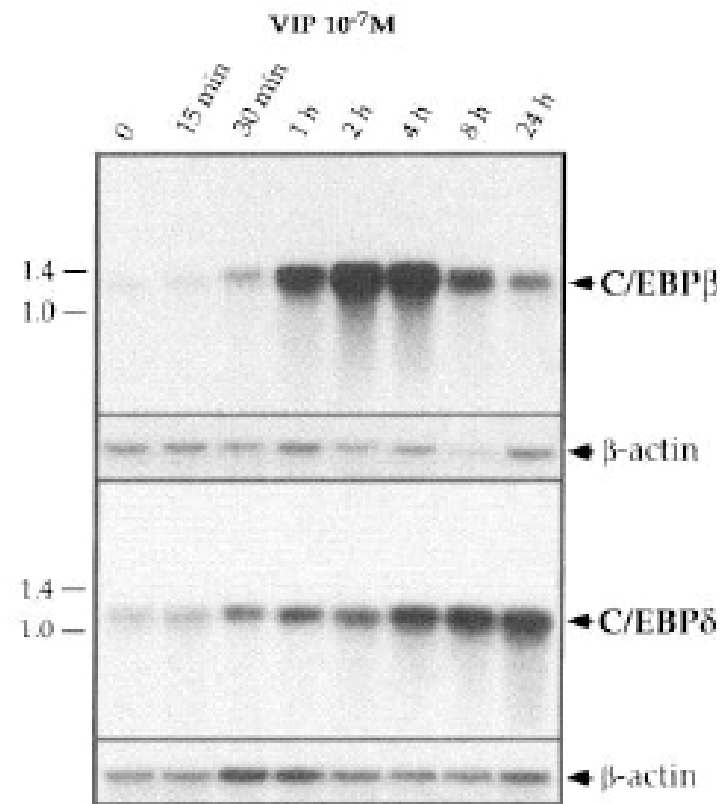
Allaman et al 2003

La NA, l'adénosine et le VIP exercent un effet biphasique sur les niveaux de glycogène astrocytaire

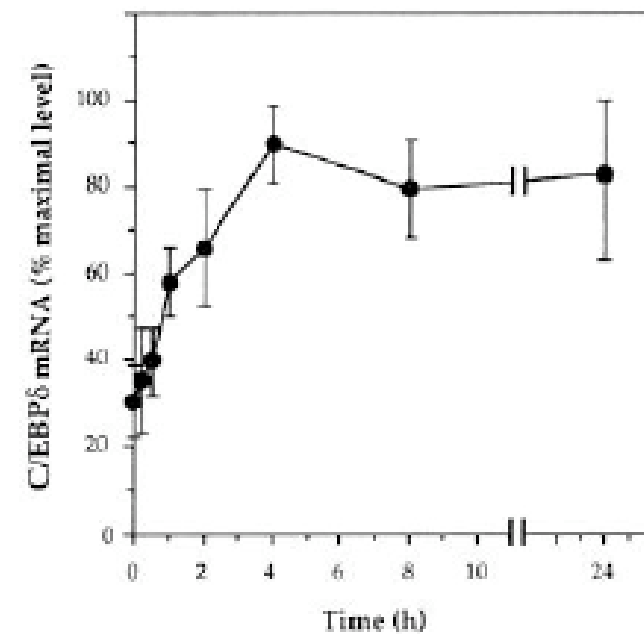
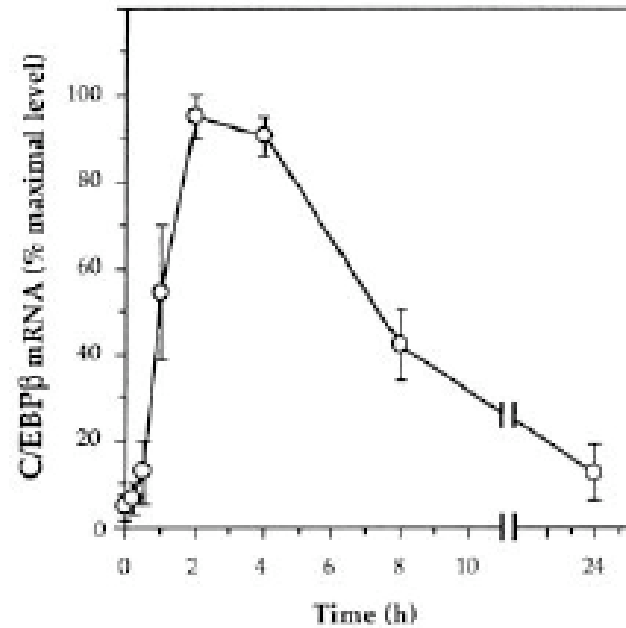


Stimulation de l'expression du facteur transcriptionnel C/EBP par le VIP

A

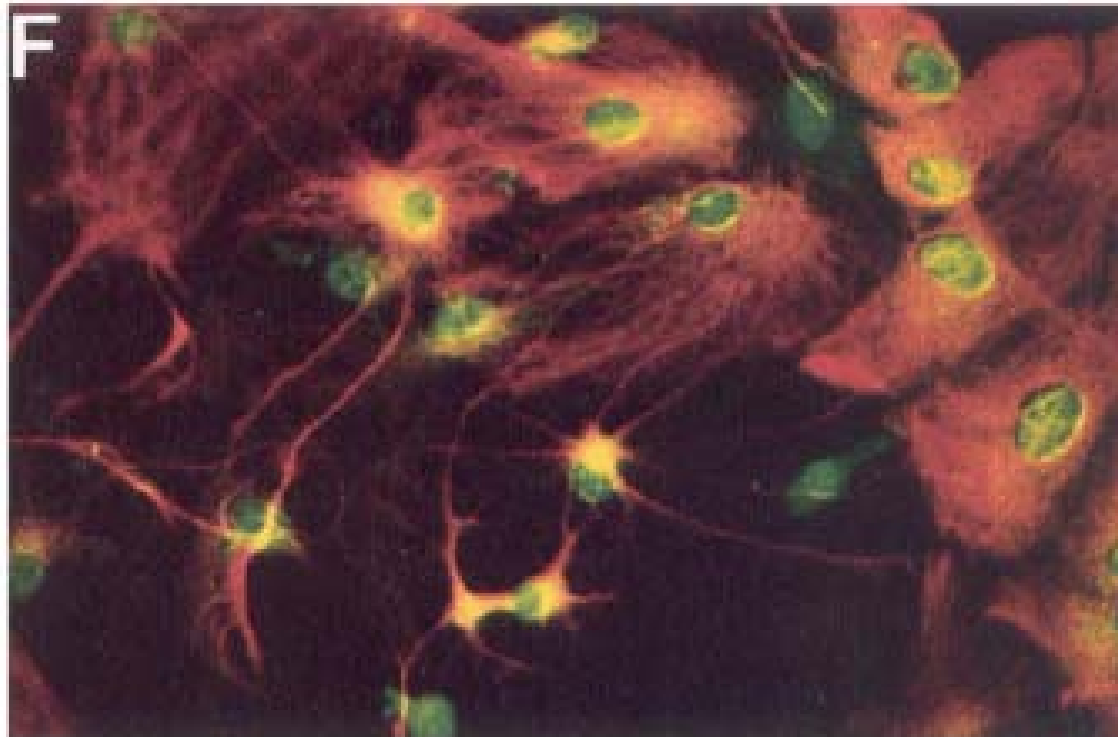


B



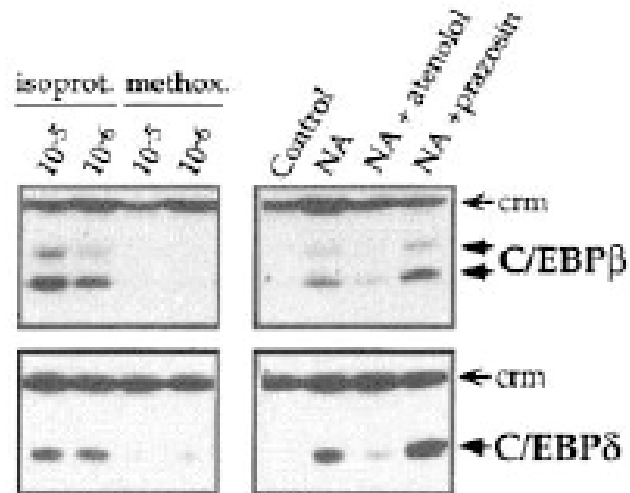
Cardinaux et Magistretti, 1996

Localisation nucléaire de C/EBP beta



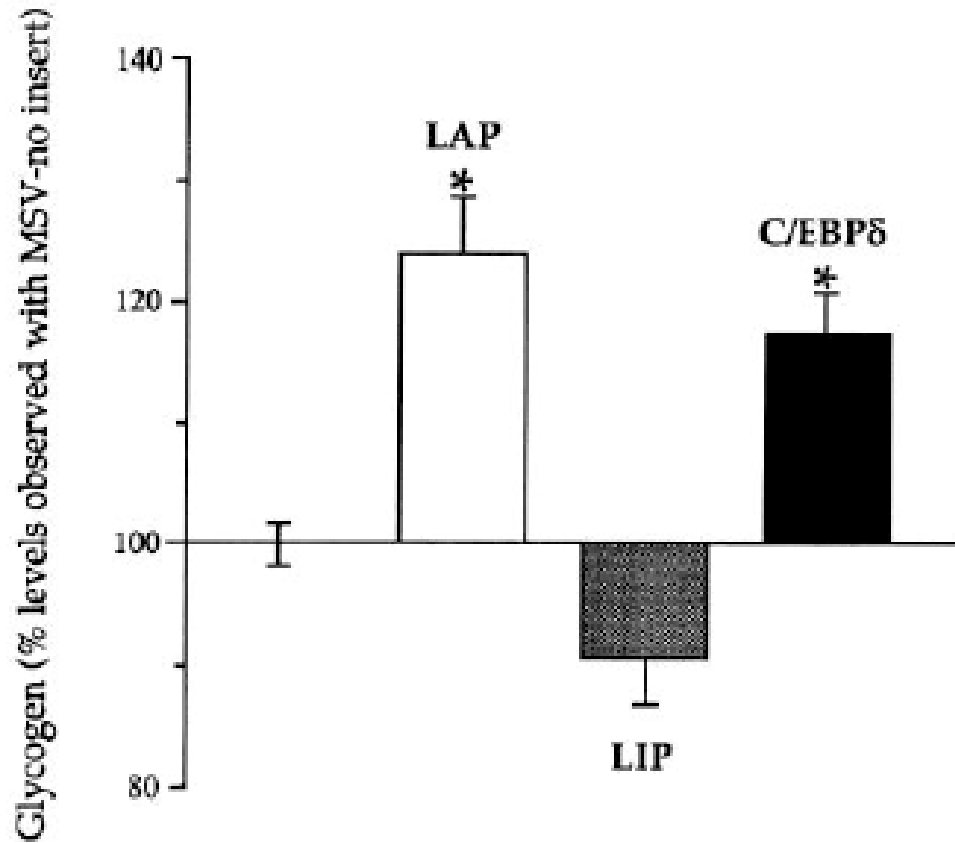
Cardinaux et Magistretti, 1996

Effet de la NA sur l'expression de C/EBP

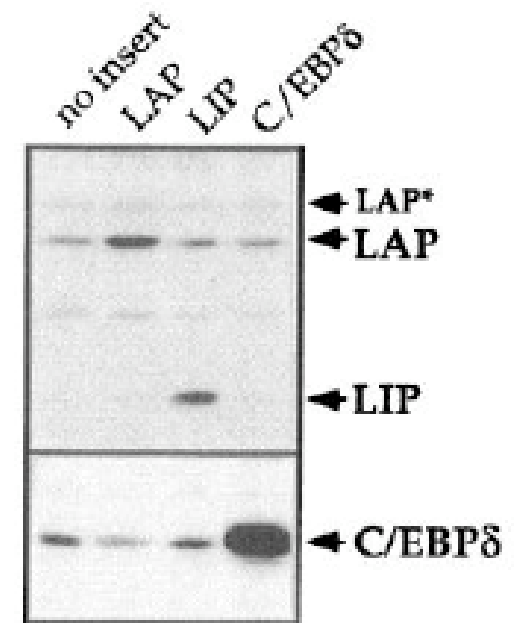


Effet des formes transcriptionnellement active (LAP) ou inactive (LIP) de C/EBP delta

A



B

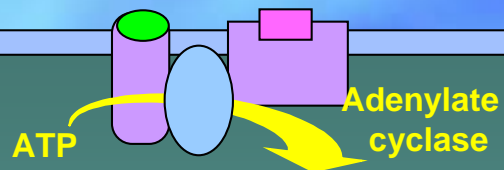


La NA, de l'adénosine et le VIP exercent un effet biphasique sur les niveaux de glycogène astrocytaire



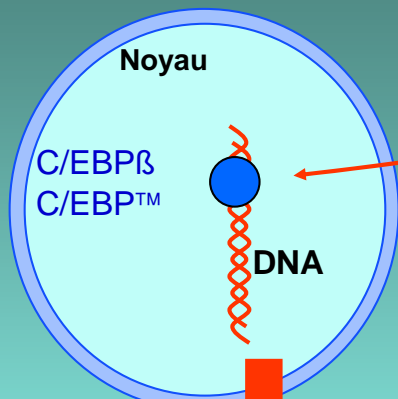
VIP / ADO / NA

ASTROCYTE



cAMP

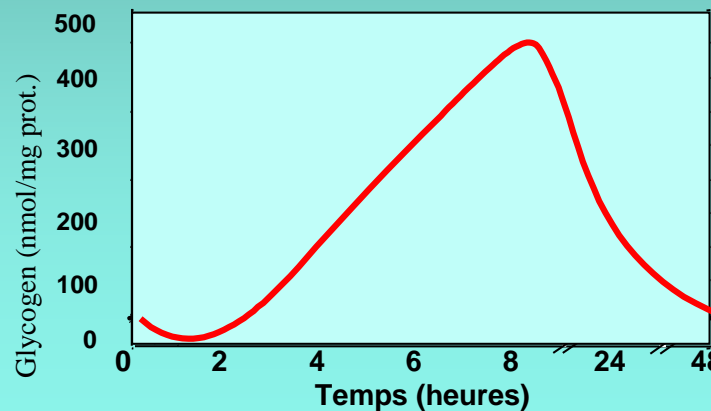
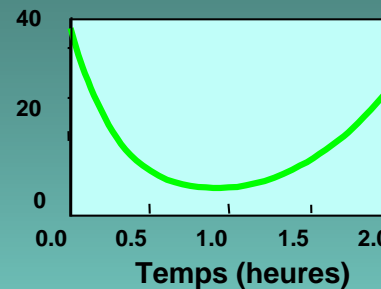
Effets à court terme



Effets à long terme

Resynthèse de glycogène

Glycogenolysis



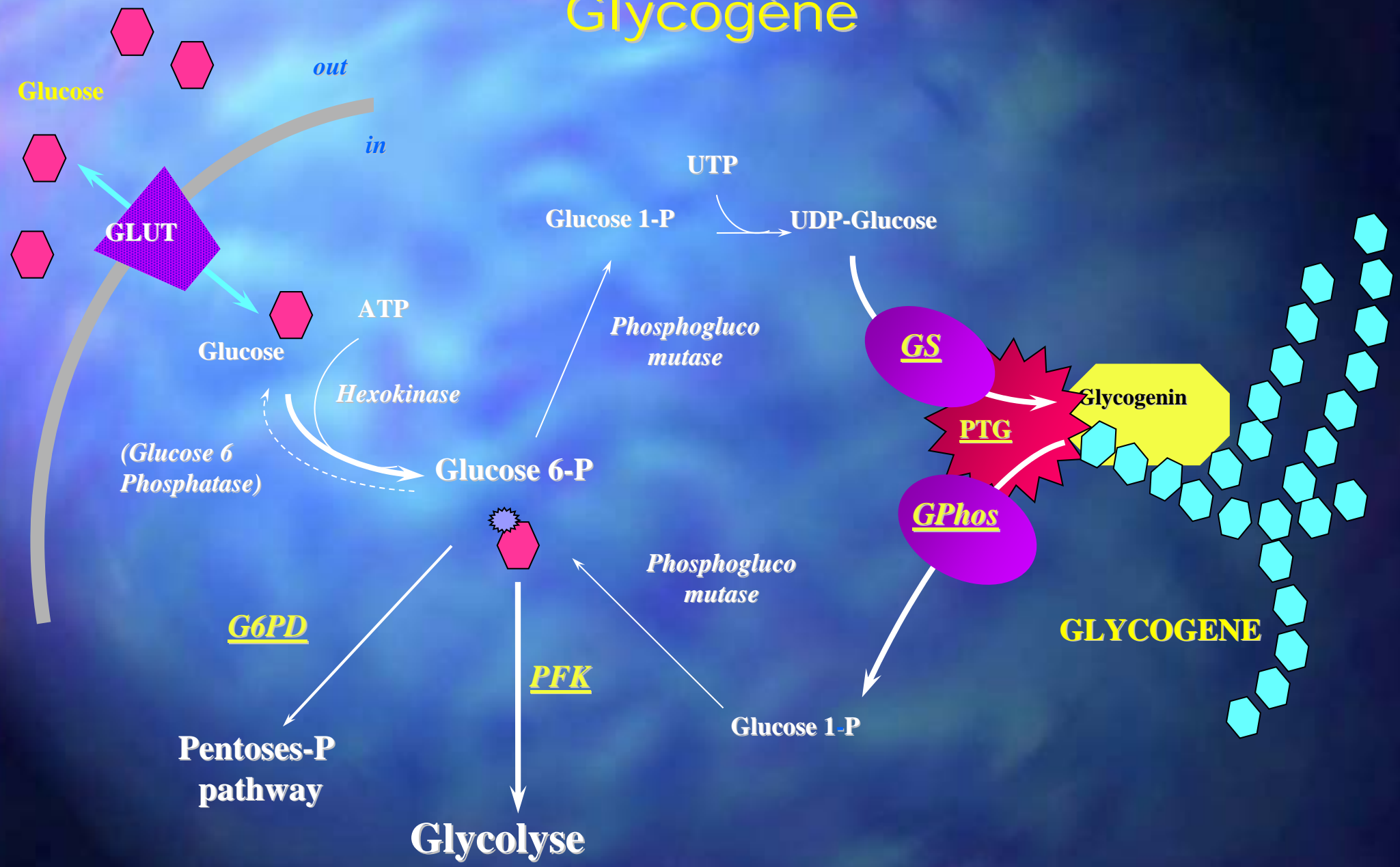
secondes

minutes

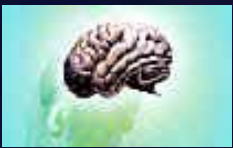
Heures



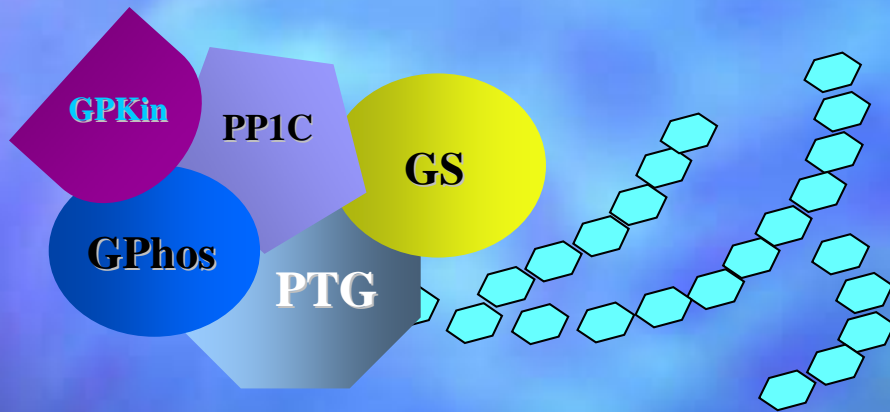
Metabolisme du Glycogène



Protein Targeting to Glycogen (PTG)



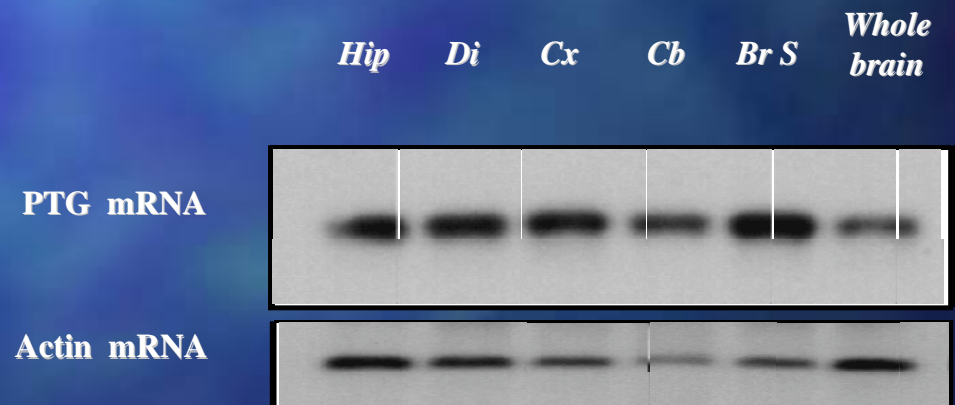
- La sous-unité catalytique de la Proteine Phosphatase 1 (PP1C) déphosphoryle les enzymes impliqués dans le métabolisme du glycogène



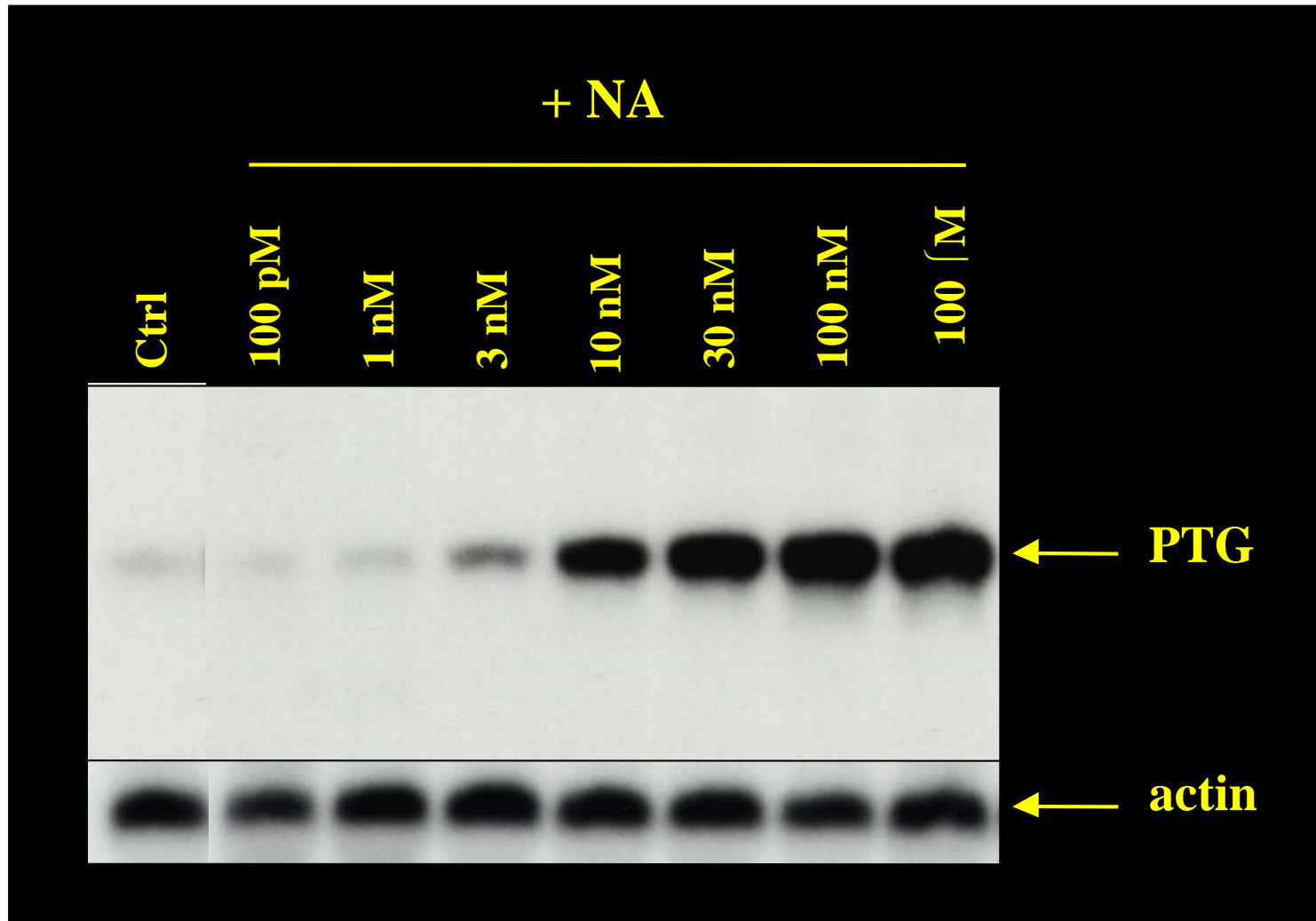
- La PTG est une protéine de 33kD qui favorise l'association de PP1C avec les particules de glycogène. Elle forme également un complexe spécifique avec les autres enzymes régulées par PP1C qui contrôlent le métabolisme du glycogène (Printen *et al.*, 1997).

« PTG agit comme un “échafaudage moléculaire (molecular scaffold)” »

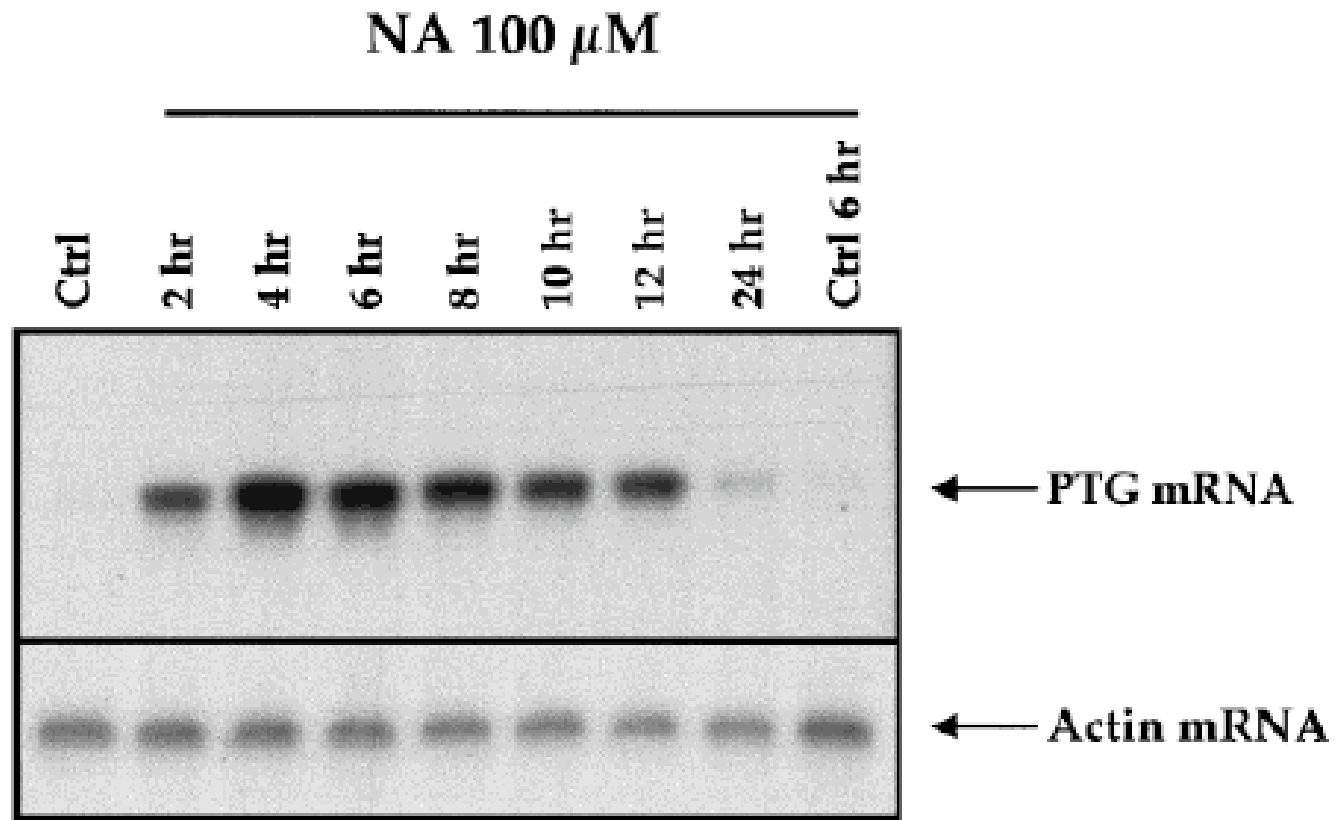
- Le RNAm codant pour PTG est exprimée dans diverses sous-régions du cerveau de souris



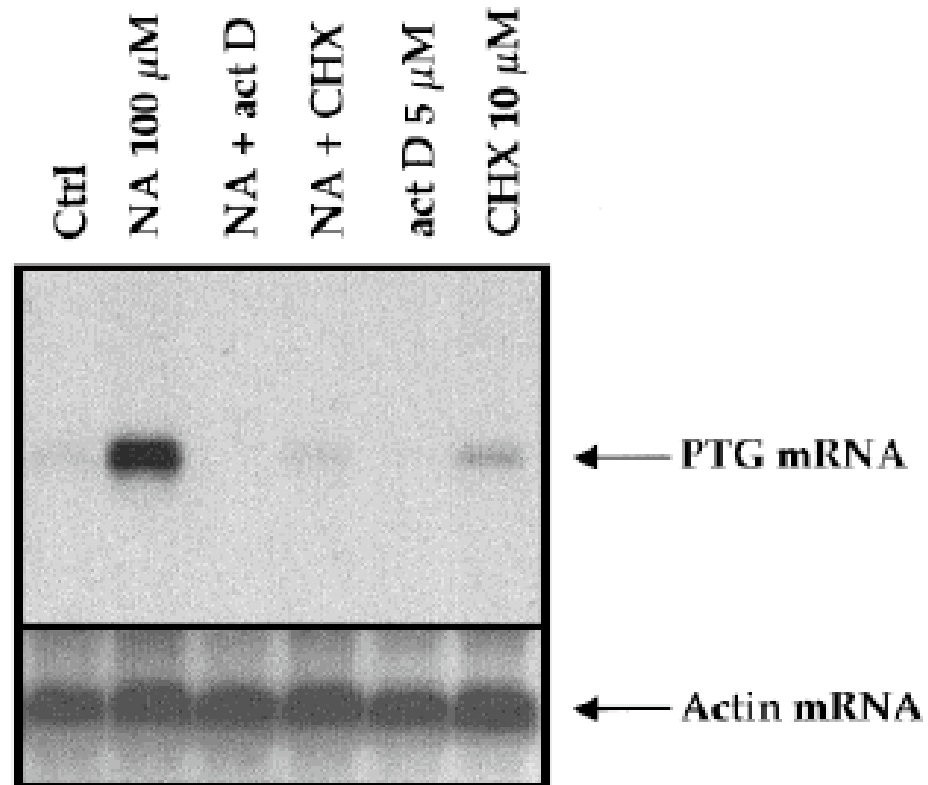
Effet de la NA sur l'expression de mRNA codant pour PTG



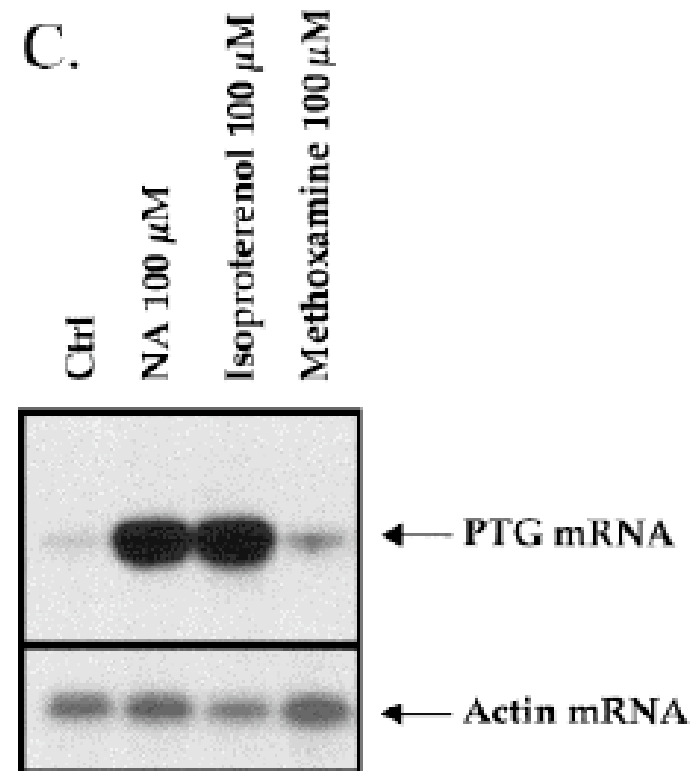
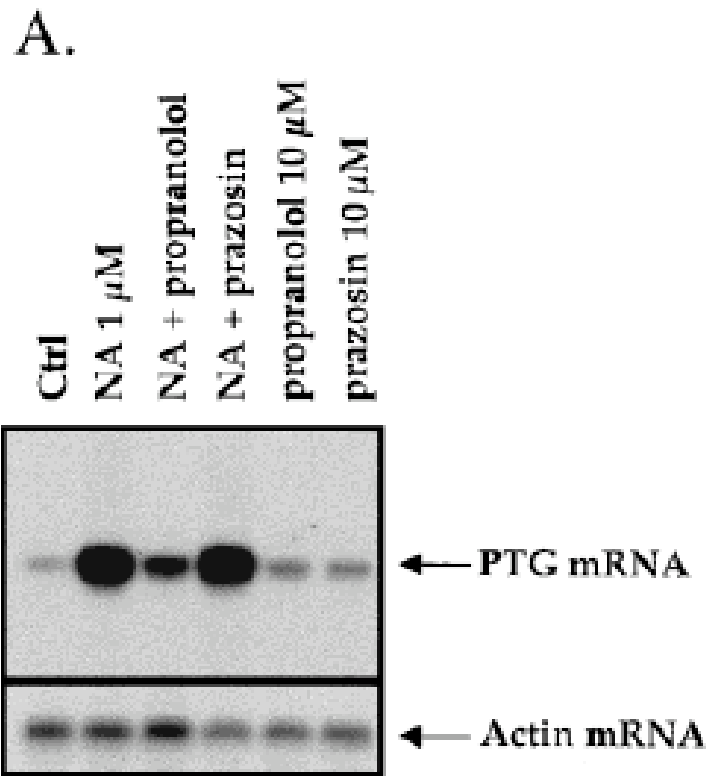
Induction de PTG par la noradrénaline



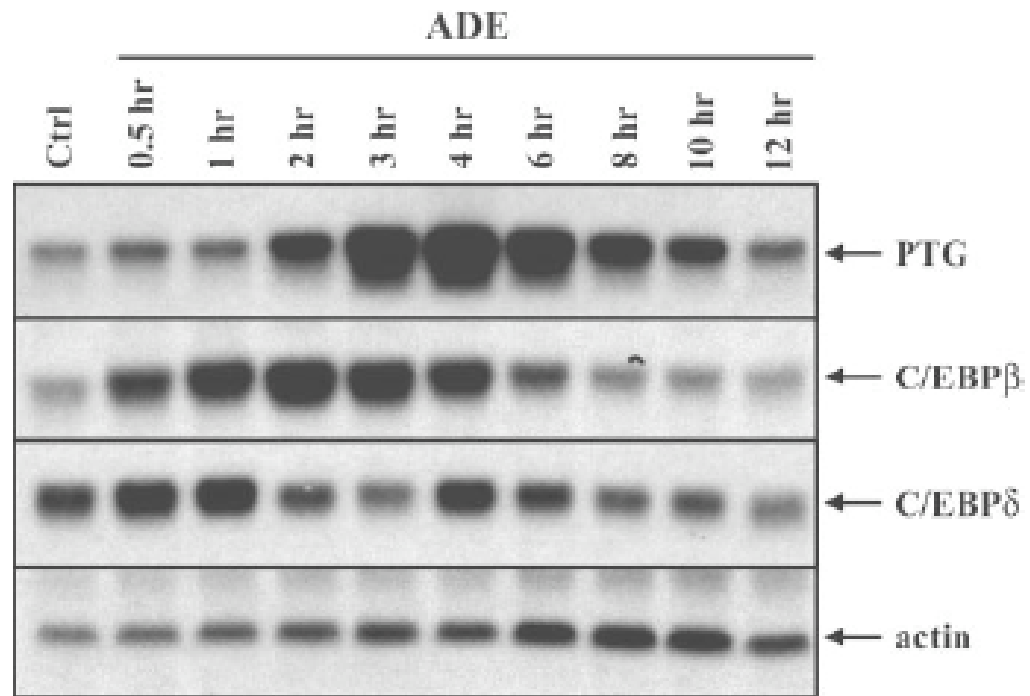
Régulation transcriptionnelle de l'induction de PTG par NA

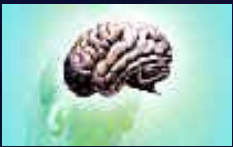


Pharmacologie de l'effet de la NA sur l'expression de PTG

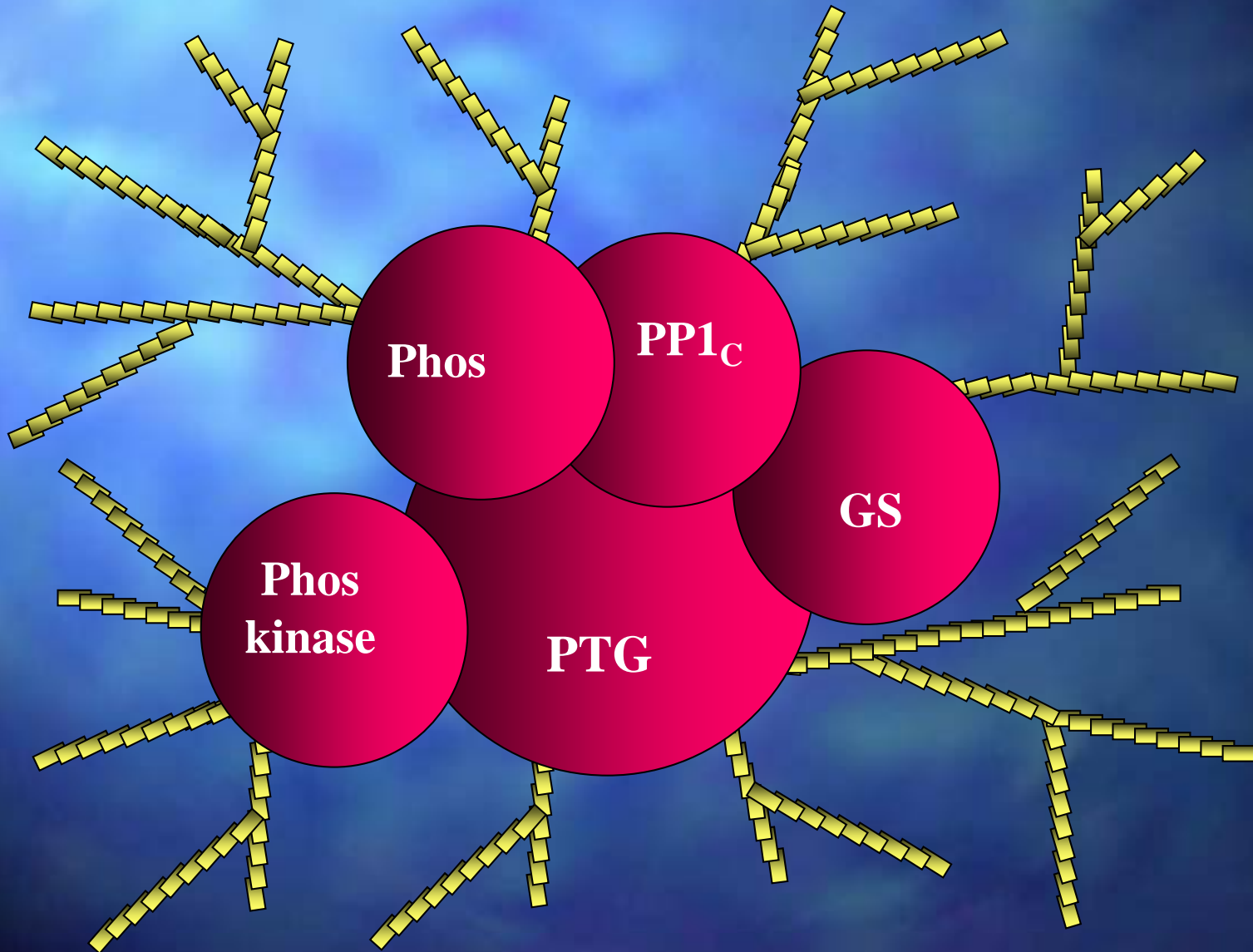


Induction de PTG et de C/EBP par l'adénosine



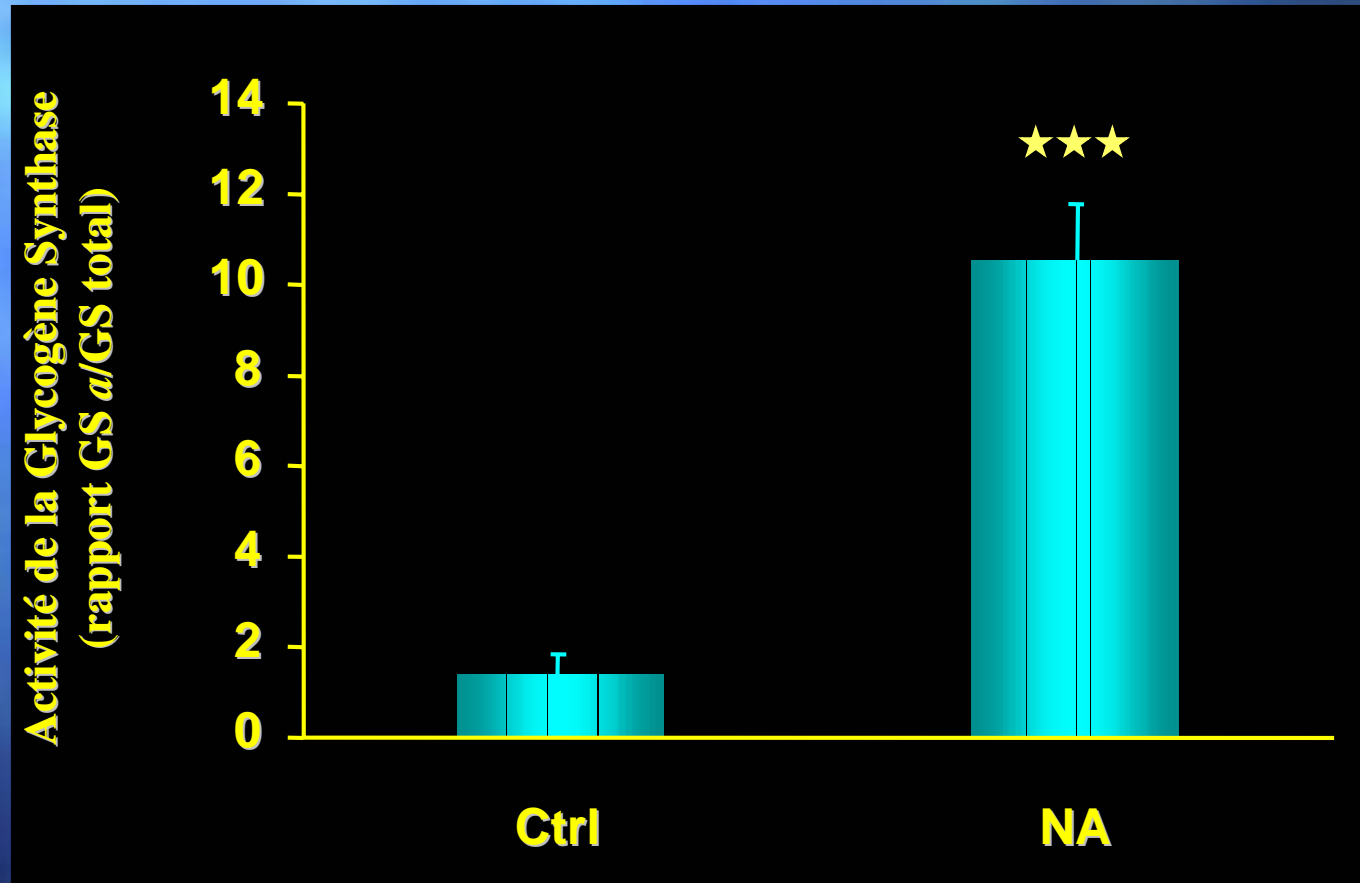


Protéines associées à PTG

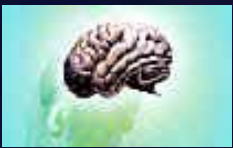




Activité de la glycogène synthase induite par la NA

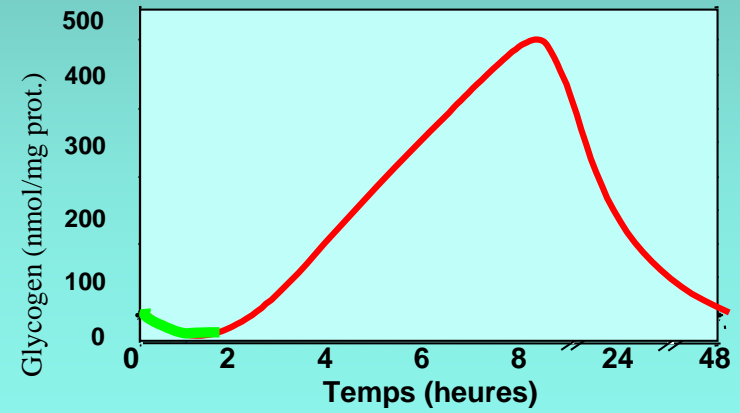
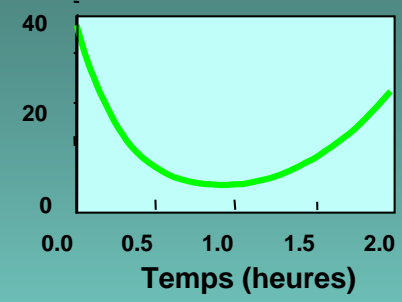
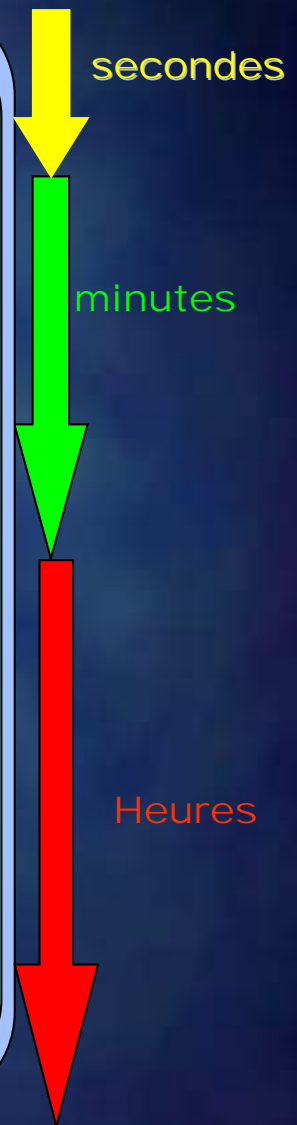
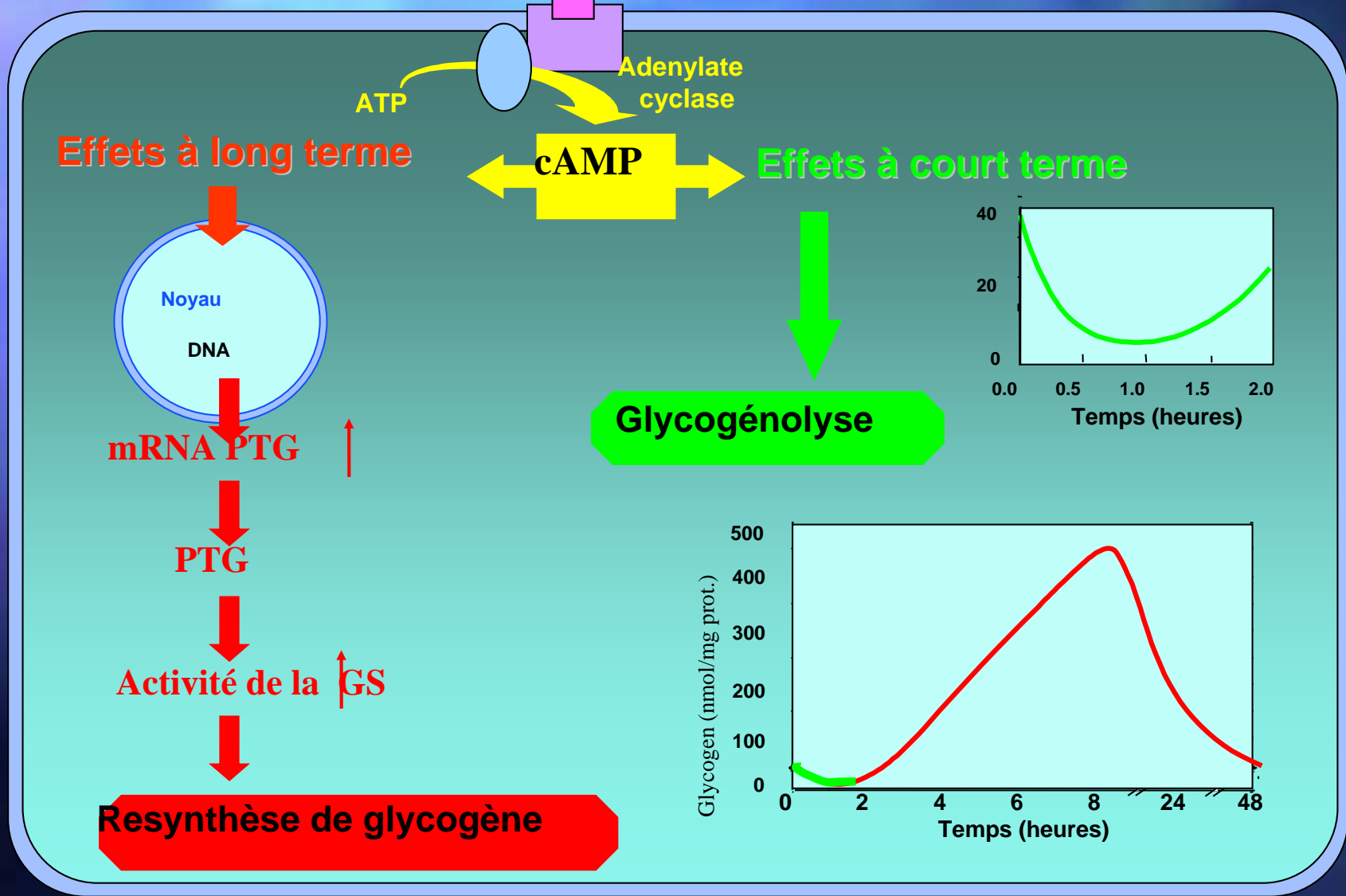


Effets bisphasiques de NA/VIP/ADO sur les niveaux de glycogène astrocytaire



VIP/NA/ADO

ASTROCYTE



“Hypothèse anabolique”

(Bennington et Heller)

“Hypothèse homéostatique”



Libération de NA, ADO, VIP, ...

Glycogénolyse à court terme

Déficit énergétique transitoire

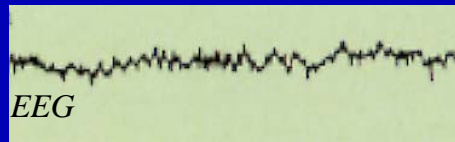
Augmentation de la libération d' Adénosine

Stimulation de récepteurs A1
Augmentation d'une gK^+ dans les neurones de nœuds de relais sensoriels thalamiques

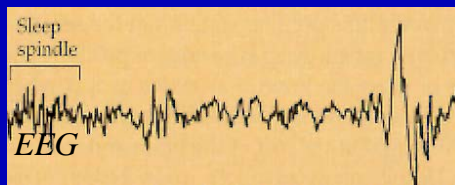
Synchronisation EEG

Rétablissement des stocks de glycogène

EVEIL



SOMMEIL



Glycogénolyse à court terme

ET

Activation de la synthèse de glycogène à long terme
(Régulation transcriptionnelle)

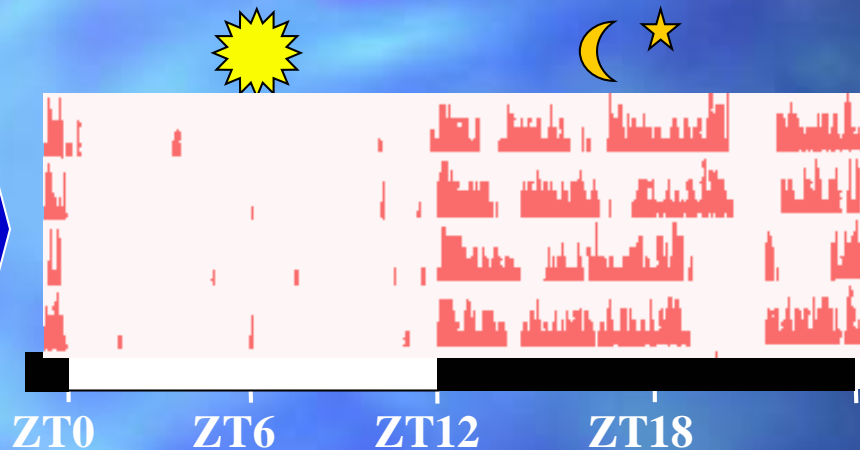
*Plasticité du flux de glucose astrocytaire vers le glycogène.
Conditions énergétiques favorables pour l'induction de sommeil*

Synchronisation EEG

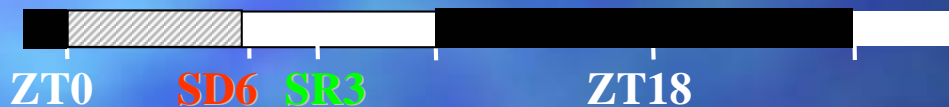
Protocole expérimental



Actimétrie enregistrée
chez les souris
OF1 (infrarouge)



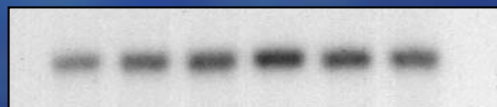
Animaux sacrifiés à
quatre points durant le
cycle lumière-obscurité



Sacrifice après 6h de
privation de sommeil (SD6)
ou après 3 hr de
récupération (SR3)



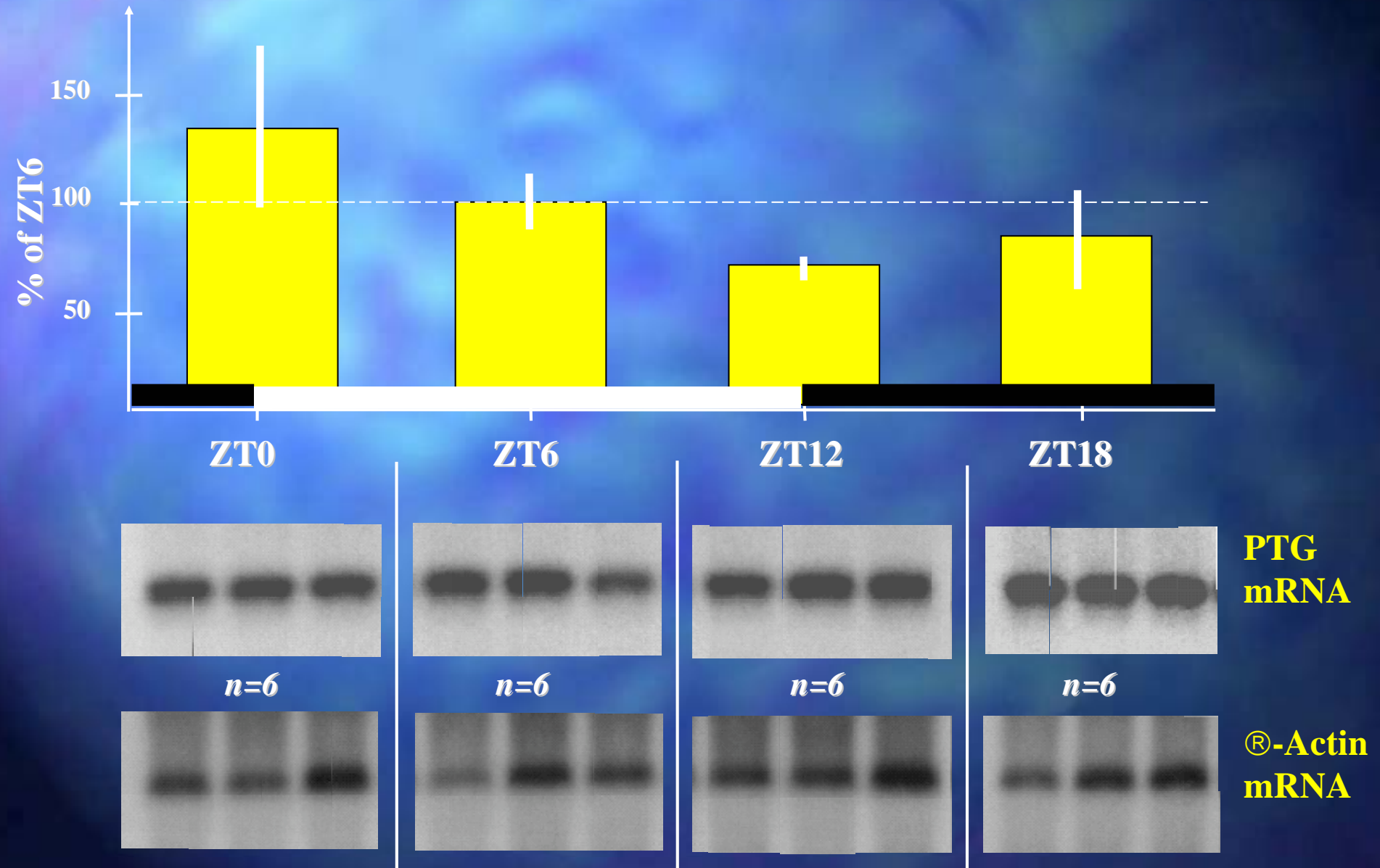
Microdissection
du cortex cérébral

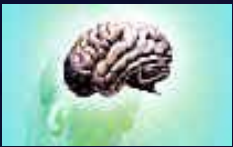


Northern-blots hybridization and analysis



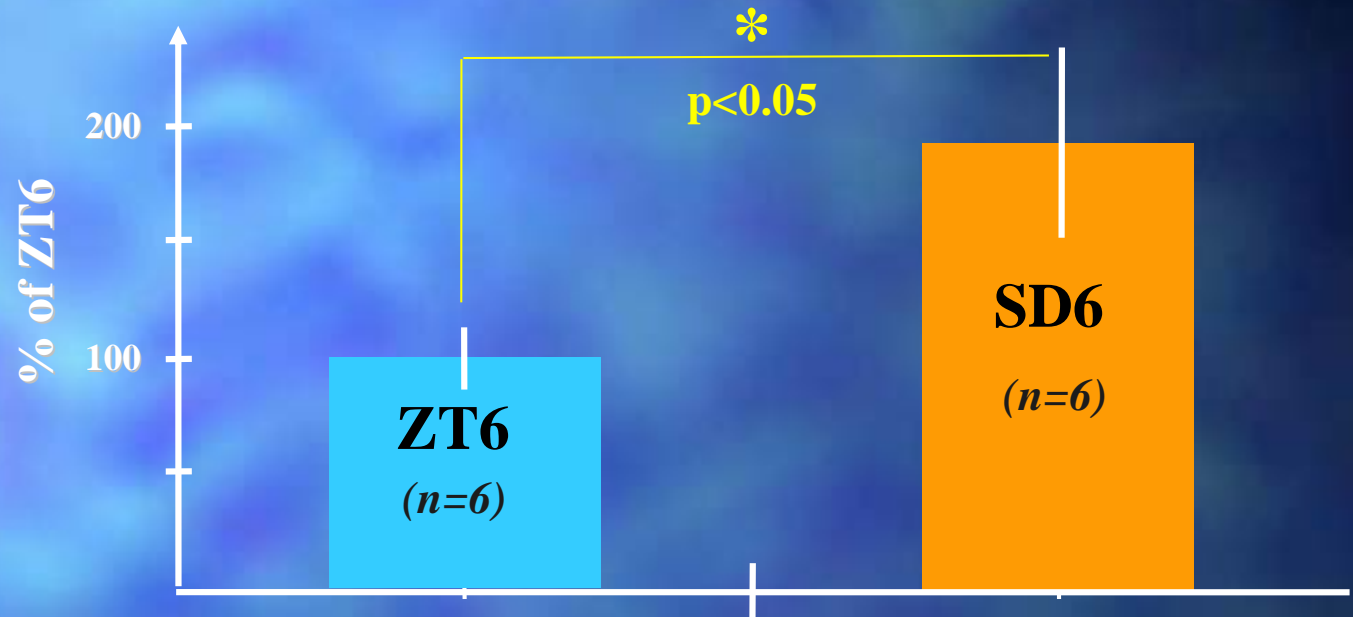
Variations circadiennes des niveaux d'ARNm codant pour PTG



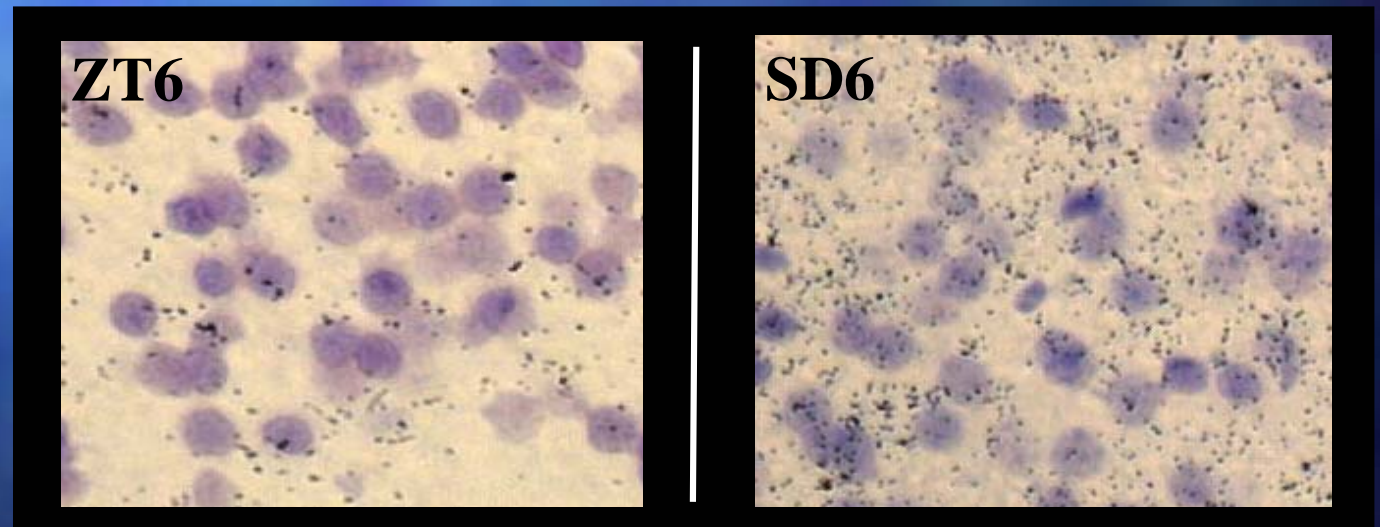


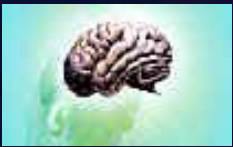
Niveaux d'ARNm codant pour PTG à la suite de 6 heures de privation de sommeil

•Northern-blot

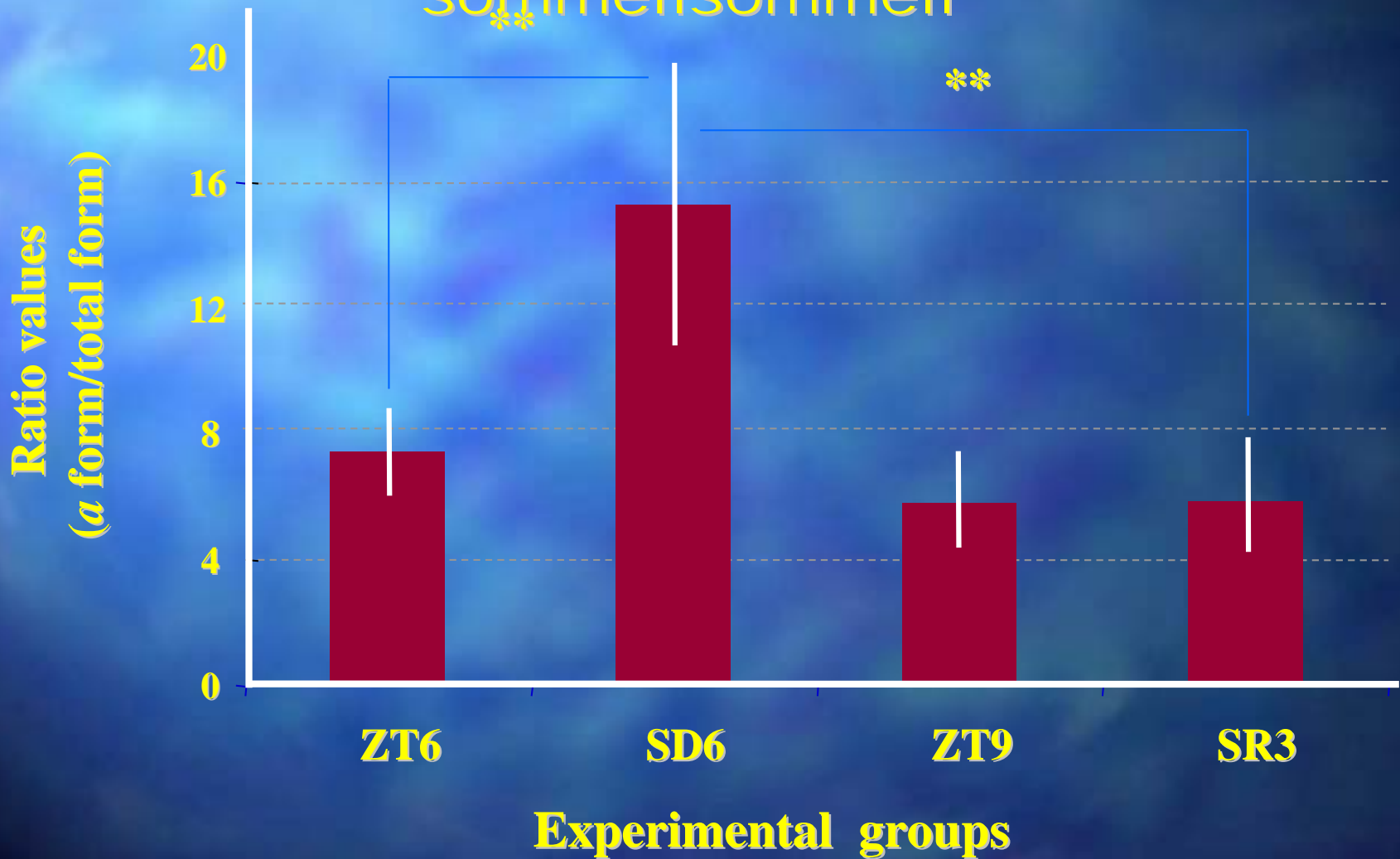


•Hybridization *in situ* de PTG dans la couche III du cortex somato-sensoriel





Activité de la glycogène synthase à la suite de 6 heures de privation de sommeil suivies de récupération



Main Metabolic Pathways of Glucose

