HAL
open science

Rôle et connectivité des néo-neurones formés à l'âge adulte dans le bulbe olfactif

Anne Grelat

To cite this version:

Anne Grelat. Rôle et connectivité des néo-neurones formés à l'âge adulte dans le bulbe olfactif. Neurosciences. Sorbonne Université, 2018. Français. NNT : 2018SORUS431 . tel-02613089

HAL Id: tel-02613089

https://theses.hal.science/tel-02613089

Submitted on 19 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

SORBONNE UNIVERSITÉ

École doctorale Cerveau, Cognition, Comportement
Laboratoire Gènes, Synapses et Cognition, CNRS UMR-3571
Équipe Perception et Mémoire, Institut Pasteur

Rôle et connectivité des néo-neurones formés à l'âge adulte dans le bulbe olfactif

Par **Anne GRELAT**

THÈSE DE DOCTORAT EN NEUROSCIENCES

Dirigée par Pierre-Marie LLEDO et encadrée par Mariana ALONSO

Soutenue publiquement le 29 juin 2018 devant le jury composé de :

Dr. Alan CARLETON	Rapporteur
Pr. Martin GIURFA	Rapporteur
Dr. Claire RAMPON	Examinatrice
Dr. Isabelle CAILLE	Examinatrice
Dr. Mariana ALONSO	Examinatrice
Dr. Pierre-Marie LLEDO	Directeur de thèse

Résumé

L'olfaction est une modalité sensorielle essentielle chez les rongeurs, à l'origine de comportements fondamentaux. Lors d'un apprentissage olfactif, des valeurs peuvent être attribuées aux odeurs, comme lorsque les animaux associent une odeur à une récompense ; de multiples formes de plasticité sont alors impliquées pour permettre cet apprentissage.

Dans le bulbe olfactif, le premier relai du traitement de l'information olfactive, l'un des principaux mécanismes de plasticité est la production constante de nouveaux neurones tout au long de la vie, y compris à l'âge adulte. La majorité des cellules nouvellement générées sont des interneurones GABAergiques, appelées cellules en grain, qui s'intègrent dans les réseaux préexistants. Si ces cellules en grain formées à l'âge adulte semblent à première vue similaires à leurs homologues formées au cours du développement néonatal, elles possèdent néanmoins certaines particularités.

Le but de ce travail de thèse a donc été de mettre en évidence les propriétés spécifiques de ces néo-neurones adultes, tant d'un point de vue structural que fonctionnel.

Dans une première étude, le rôle des néo-neurones dans l'apprentissage associatif a été analysé. Nous avons montré que l'exposition aux odeurs associées à une récompense augmente spécifiquement l'activité des cellules en grain formées à l'âge adulte, mais pas celle de leurs homologues générées lors du développement. De plus, l'activation spécifique des néo-neurones adultes lors de la présentation des stimuli récompensés accélère l'apprentissage associatif, et facilite l'attribution de nouvelles valeurs aux odeurs lors d'une réversion de cet apprentissage. Ces résultats démontrent ainsi l'implication spécifique des néo-neurones adultes dans l'association entre odeur et récompense.

Dans une deuxième étude, nous avons cherché à déterminer si ce rôle fonctionnel pouvait résulter d'une connectivité particulière des cellules en grain formées à l'âge adulte. Pour cela, nous avons utilisé une technique de traçage rétrograde, permettant le marquage des partenaires présynaptiques des cellules en grain, formées à l'âge adulte ou au cours du développement. Si les deux populations de cellules reçoivent des connexions en provenance des mêmes régions corticales, nous avons cependant découvert que les fibres centrifuges contactant les cellules en grain adultes sont beaucoup plus nombreuses.

Ensemble, ces travaux démontrent que les néo-neurones bulbaires formés à l'âge adulte confèrent au système olfactif des propriétés remarquables : ils permettent de faciliter l'apprentissage associatif dès les premiers stades du traitement de l'information sensorielle, et ceci probablement grâce à une connectivité unique.

Mots clés : olfaction, bulbe olfactif, neurogenèse adulte, cellules en grain, interneurones, apprentissage associatif, récompense, connexions synaptiques, plasticité.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier sincèrement Alan Carleton et Martin Giurfa pour l'attention qu'ils ont porté à mon travail tout au long de ces trois années de thèse. Je les remercie de leur bienveillance, des conseils avisés qu'ils m'ont prodigué au cours de mes comités de suivi de thèse, et d'avoir accepté de lire ce long manuscrit. Je les remercie également, ainsi que Claire Rampon et Isabelle Caillé, de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Merci à Pierre-Marie Lledo, mon directeur de thèse, de m'avoir accueillie dans cette belle équipe, et de m'avoir suivie et conseillée durant ces trois années. Bien évidemment, merci à Mariana Alonso, sans qui cette thèse n'aurait pas pu être si agréable. Merci de m'avoir fait autant confiance, de m'avoir toujours soutenue, d'avoir été si présente et à l'écoute, que ce soit dans les moments faciles ou un peu plus difficiles... Travailler ensemble pendant toutes ces années a été pour moi un réel plaisir, et je sais que je n'aurais pas pu rêver d'une meilleure encadrante !

Je remercie chaleureusement tous les membres du laboratoire, présents et passés, pour cette fantastique ambiance de travail et pour tous ces bons moments passés ensemble, que ce soit au labo ou en dehors. Un énorme merci à Carine, pour toute l'aide qu'elle m'a apportée, mais surtout pour avoir rendu toutes ces heures de travail beaucoup plus plaisantes. Nos longues heures de discussion vont beaucoup me manquer ! Merci à mes petits stagiaires, Angèle, Sharim, Erwan et Maxime, qui ont participé avec enthousiasme aux travaux de cette thèse et ont tous été d'une aide précieuse. Merci également à tous mes co-thésards, en commençant par Marie et Camille, qui ont été pour moi des sources d'inspiration, et qui m'ont témoigné un soutien sans faille lors de l'écriture de ce manuscrit. Merci à Maud, ma chouchoute, de sa présence et de son amitié. Merci à Soham, Mathilde, Corentin, Ferdinand et Lena d'avoir partagé le temps de quelques mois ou années cette aventure avec moi, et surtout bon courage à vous pour la suite ! Merci à Antoine d'avoir su rendre mes journées au labo si joyeuses et amusantes. Merci à Gilles, mon amigo qui me donne la banane. Merci à tous les autres, à Eugenia, Lida, Eleni, Sébastien, Gaby, Damien, Aroldo, Chantal, Ilana, Françoise, Kurt, Frédérique... Merci également à tous les stagiaires de passage pour leur bonne humeur communicative, avec une mention spéciale pour mes chouchous, Alice, Claire, Elena et Enzo. Merci à tous les pasteuriens que j'ai eu la chance de côtoyer durant ces trois années, et qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse. Merci enfin à mes camarades thésards des labos d'à côté, en particulier Célia, Solène et Andréas, pour toutes ces pauses salutaires au détour d'un couloir !

Merci ensuite à tous mes amis pour leur présence et leur soutien moral, qui ont été essentiels pour survivre à ces trois années de thèse ! Merci à toute la promo des bio11 pour les innombrables bons moments passés ensemble, que ce soit à Paris ou à l'autre bout du monde, et pour tous les merveilleux souvenirs qui vont avec. Merci à Valentine, Vero, Milena, Justine, Xavier, Aurélien et Bruno, Antonin et Coralie, Pierre, Thomas, Noémie, Julia... Merci aussi à Alexis d'être si présent pour moi au quotidien. Merci à ma presque coloc' Estelle, ainsi qu'à Niima, pour toutes ces belles soirées partagées, malgré nos emplois du temps respectifs bien chargés. Merci à Clément, Antonin, Alex, Matthieu, Fossate, et tous les ulmites qui ont croisé ma route au cours de cette thèse. Merci à tous les copains de master, Clémence, Radhia, Anne-Claire, Noura, Antoine, ainsi qu'à ceux de la prépagreg, Céline, Matthieu, Bob, Mika, Julie, Anaïs, et tous les autres. Un énorme merci à mes adorables copines Marine et Lucie, pour leur soutien et leur amitié sans faille depuis toutes ces années, à mes deux instits préférées Emeline et Laura, et à Ben et Camille pour leur accueil toujours chaleureux. Merci aussi aux amies de longue date, Perrine, Camille, Amandine, toujours présentes malgré le temps et la distance.

Je remercie également infiniment toute ma famille. Mes parents, bien évidemment, qui ont tout fait et tout donné pour que je puisse en arriver là aujourd'hui, et pour que je m'épanouisse dans mon travail et dans ma vie. Merci à mon père pour tout ce qu'il m'a appris, à ma mère d'être toujours là pour moi à n'importe quel moment du jour et de la nuit... Je vous en suis éternellement reconnaissante. Merci à mon petit frère, si grand aujourd'hui, et qui me rend chaque jour un peu plus fière. Merci à mes grands-parents, en particulier à mon papy qui a lu attentivement chaque lettre de l'Institut Pasteur pendant trois ans dans l'espoir d'y trouver mon nom : c'est finalement chose faite ! Merci à tous les cousins et cousines, à Fanny bien sûr, pour tout ce que l'on a pu partager depuis notre plus tendre enfance, à Thomas, Vincent, Lucie, Ludo, Sylvain, Marine, Justine, Florent, Amandine, Marion, Justine, et tous les cousins pyrénéens... Merci à Bruno et Nathalie, Christophe et Cynthia, Nadine et Philippe, Alain et Christine, Bernard, Philippe et Simone... Merci d'être une famille si formidable.

Et enfin, merci à toi, mon JP, pour ta présence, ton soutien et ton amour au quotidien. Merci d'avoir été si patient durant toute cette année, en particulier lors de l'écriture de ma thèse. Rien n'aurait été pareil sans toi. Merci d'être là à mes côtés, à chaque instant, et de rendre ma vie si belle et lumineuse.

Table des matières

I Introduction **1**

I Le système olfactif **3**

I.A La réception des molécules odorantes 5

I.A.1 Des molécules à l'origine de l'information olfactive 5

I.A.2 L'épithélium olfactif, capteur de molécules odorantes 9

I.B Le bulbe olfactif, premier relai de l'information 14

I.B.1 La réception de l'information au niveau des glomérules 15

I.B.2 Le transfert de l'information par les cellules principales 19

I.B.3 La modulation de l'activité bulbaire par les interneurones 23

I.B.4 La génération des rythmes oscillatoires bulbaires 34

I.C Échanges d'informations entre bulbe et cortex 36

I.C.1 Les connexions centripètes du bulbe vers le cortex 36

I.C.2 Les connexions centrifuges du cortex vers le bulbe 41

I.D Rôles fonctionnels des structures olfactives 48

I.D.1 Les réponses comportementales aux odeurs 49

I.D.2 L'importance fonctionnelle des différentes structures 51

II La neurogenèse adulte **59**

II.A La découverte de la neurogenèse adulte 59

II.A.1 Historique de la découverte 59

II.A.2 Une neurogenèse adulte dans des régions spécifiques 60

II.B La production des néo-neurones adultes 63

II.B.1 Le développement embryonnaire et néonatal du bulbe 64

II.B.2 La prolifération cellulaire et la formation de neuroblastes 65

II.B.3 La migration des neuroblastes jusqu'au bulbe olfactif 72

II.C L'intégration des néo-neurones adultes 76

II.C.1 La différenciation des neuroblastes en neurones 76

II.C.2 La sélection et l'intégration des néo-neurones 80

II.D Des propriétés spécifiques des néo-neurones 84
II.D.1 Des caractéristiques structurelles et synaptiques 84
II.D.2 Le rôle des néo-neurones dans les fonctions olfactives 86

III Problématique générale 91

II Résultats 93

I Le rôle des néo-neurones adultes dans l'apprentissage associatif 95
I.A Contexte de l'étude 95
I.B Méthodologie utilisée 96
I.B.1 Tests comportementaux 96
I.B.2 Analyses immunohistochimiques 98
I.B.3 Méthodes optogénétiques 98
I.C Résultats obtenus 99
I.D Article publié 100

II La connectivité des néo-neurones adultes et le rôle de ces connexions 119
II.A Contexte de l'étude 119
II.B Méthodologie utilisée 120
II.B.1 Traçage transsynaptique rétrograde 120
II.B.2 Tests comportementaux 122
II.B.3 Analyses immunohistochimiques 122
II.B.4 Acquisition d'images et méthodes de quantification 123
II.C Résultats obtenus 124
II.C.1 La connectivité des néo-neurones en conditions basales 124
II.C.2 La connectivité des néo-neurones après l'apprentissage 129

III Discussion 133

I Le codage de la valeur des odeurs dans le bulbe olfactif 135
I.A Les néo-neurones, à l'origine de l'association ? 136
I.A.1 Les mécanismes facilitant l'association odeur-récompense 136
I.A.2 Les interactions entre néo-neurones et cellules principales 136
I.A.3 La nécessité des néo-neurones dans le codage de la valeur ? 138
I.B Une implication dans des réponses spécifiques ? 139

I.B.1 Le rôle des néo-neurones dans les réponses acquises et innées . . . 139
I.B.2 Le rôle des néo-neurones dans les réponses attractives et aversives 140
I.B.3 Le rôle des cellules périglomérulaires adultes ? 141
I.C Les néo-neurones, support d'une plasticité à long terme ? 142
I.D Un transfert spécifique d'informations ? 144
I.D.1 Le circuit de la récompense et l'apprentissage associatif 144
I.D.2 Les néo-neurones, cibles privilégiées des fibres centrifuges ? 145

II La connectivité des néo-neurones adultes du bulbe olfactif 147
II.A Une connectivité unique des néo-neurones ? 147
II.A.1 Les causes potentielles de la différence de connectivité 147
II.A.2 Les limitations de la méthode utilisée 148
II.B Des liens entre apprentissage et connectivité ? 150
II.B.1 Une modification de la connectivité par l'apprentissage ? 150
II.B.2 Des connexions impliquées dans le codage de la valeur ? 152

III Une neurogenèse adulte chez l'humain ? 155

Première partie

Introduction

Chapitre I

Le système olfactif

La connaissance du monde extérieur, essentielle pour la survie et la mise en place de comportements adaptés, est possible grâce aux informations transmises par les systèmes sensoriels. La perception sensorielle constitue ainsi le premier lien entre un individu et son environnement : elle permet de recueillir des signaux externes, mais également de les traiter, les interpréter, et les convertir en représentations mentales conscientes ou non. Parmi les différents systèmes sensoriels, certains perçoivent des signaux de nature physique, comme la vue, l'ouïe ou le toucher, tandis que d'autres détectent des substances chimiques, comme le goût ou l'olfaction.

L'olfaction, ou odorat, est un sens qui reste encore assez méconnu. Comme son nom l'indique, il permet de détecter des odeurs, émanant de molécules chimiques véhiculées par l'air et présentes par millions dans notre environnement. D'un point de vue évolutif, les sens chimiques tels que l'olfaction constituent la modalité sensorielle la plus ancestrale ; ils ont émergé avec l'apparition de la membrane cellulaire. Les chimiorécepteurs, des récepteurs permettant la détection et la réaction adaptée à des molécules chimiques, sont présents chez tous les êtres vivants, y compris chez les bactéries [Adler (1969)]. Dans le cas des organismes unicellulaires telles que les bactéries, on ne peut cependant pas parler d'olfaction au sens strict, du fait de l'absence d'organes spécialisés ; il s'agit plutôt dans ce cas d'une chimioréception. En revanche, on observe un véritable système olfactif chez de nombreux organismes, comme le ver de la famille des nématodes *Caenorhabditis elegans*, les insectes, ou encore les vertébrés, en particulier les mammifères [Li, Liberles (2015)]. Il existe une importante similarité entre les systèmes olfactifs de ces différentes familles : leurs récepteurs olfactifs sont semblables, tout comme les processus de transduction du signal et l'organisation de leurs structures centrales dédiées à l'olfaction [Ache, Young (2005)]. De plus, chez toutes ces espèces, l'olfaction permet la réalisation de fonctions primordiales à la survie des individus, comme la recherche de nourriture, la reproduction, ainsi que la reconnaissance de prédateurs ou de pathogènes [Li, Liberles (2015)].

Chez l'humain, l'olfaction n'est *a priori* plus indispensable à la survie des individus, et une partie des fonctionnalités olfactives semblent avoir été perdues au cours de son évolution. L'acquisition de la bipédie aurait plutôt favorisé l'amélioration des capacités visuelles, avec le perfectionnement de la vision des couleurs au détriment des fonctions olfactives [Gilad et al. (2004)]. Cependant, l'olfaction reste une modalité sensorielle non négligeable chez l'humain [Sarafoleanu et al. (2009)]. Si ses capacités olfactives ont longtemps été considérées comme peu développées, de nombreuses études montrent qu'elles sont beaucoup plus importantes qu'on ne le pensait [Shepherd (2004); Bushdid et al. (2014); McGann (2017)], bien que certains aspects restent encore en débat [Gerkin, Castro (2015); Meister (2015)]. Les odeurs jouent un rôle important et apportent des informations sur les éléments de notre environnement, les personnes qui nous entourent, les aliments que nous ingérons... Elles peuvent être associées à des sensations plaisantes ou non, et induire respectivement des phénomènes d'attraction ou de répulsion. L'appréciation des aliments constitue un bon exemple d'association entre odeurs et valeurs hédoniques : on croit classiquement que la gustation est le seul sens impliqué, mais c'est en réalité de la voie olfactive rétronasale, allant de l'arrière du palais à la cavité nasale, que provient la plus grande partie des sensations dites gustatives. Le système olfactif a donc un rôle majeur dans la détection des arômes et des saveurs, et dans l'attribution potentielle d'une valeur positive aux aliments [Shepherd (2006)]. A l'inverse, une perte des fonctions olfactives, que l'on nomme anosmie lorsque cette perte est totale, peut souvent s'accompagner d'un état de morosité, voire même dans certains cas d'une dépression [Song, Leonard (2005); Croy et al. (2014); Kohli et al. (2016)]. La perception olfactive est en effet étroitement reliée aux émotions et aux souvenirs. L'exemple le plus connu est sans conteste celui de la madeleine de Proust, décrit dans son ouvrage *À la recherche du temps perdu* ; depuis, des études ont montré que les signaux olfactifs étaient en effet particulièrement propices au rappel des souvenirs autobiographiques [De Bruijn, Bender (2018)].

La compréhension des mécanismes de la perception olfactive constitue donc un enjeu important ; leur étude chez l'humain est cependant limitée par des considérations éthiques, et il s'avère alors nécessaire d'utiliser des modèles animaux. Bien que différents sur certains points, les systèmes olfactifs humain et murin partagent de nombreuses caractéristiques : leur organisation anatomique générale est semblable, ainsi que les principaux mécanismes cellulaires et moléculaires permettant la transmission de l'information olfactive [Ache, Young (2005)]. Le système olfactif murin constitue en cela un bon modèle d'étude, d'autant plus que l'olfaction est une modalité sensorielle centrale chez les rongeurs. On s'intéressera donc principalement ici à l'organisation du système olfactif de ces espèces, en particulier chez la souris, ainsi qu'aux processus permettant le traitement de l'information sensorielle. En effet, pour donner lieu à une représentation mentale, le signal porté par les molécules odorantes doit d'abord être reçu puis analysé au sein des différentes structures du système olfactif. Ces différentes étapes seront détaillées dans la première partie de cette introduction.

I.A La réception des molécules odorantes

I.A.1 Des molécules à l'origine de l'information olfactive

Qu'est-ce qu'une odeur ? Selon la définition de l'Académie Française, il s'agit d'une sensation que produisent, sur l'odorat, les émanations de nombreuses substances d'origine animale, végétale, minérale, ou de parfums synthétiques. Si l'on peut également décrire les odeurs grâce à différents attributs, il est néanmoins très difficile de définir ce qu'est une odeur en se basant uniquement sur des caractères moléculaires. En effet, la structure chimique d'une molécule ne peut permettre à elle seule de prédire si celle-ci sera odorante ou non.

I.A.1.a La structure des molécules odorantes

Une molécule possédant des propriétés odorantes est typiquement un composé organique volatile, c'est-à-dire ayant un faible poids moléculaire ; cela lui assure de se trouver dans l'air, et donc de pouvoir atteindre la cavité nasale. Les molécules odorantes peuvent être aromatiques (présence d'un cycle aromatique) ou aliphatiques (absence de cycle aromatique), saturées (présence uniquement de liaisons simples) ou insaturées (présence des liaisons doubles ou triples), posséder ou non un ou des groupements polaires... Elles ont donc des fonctions chimiques très variées. Cependant, de nombreuses molécules répondant à ces critères ne possèdent pas de propriétés odorantes, ni pour l'humain, ni pour d'autres espèces animales.

L'odeur d'une molécule n'est que peu déterminée par sa structure moléculaire. Les liens entre famille chimique et nature de l'odeur ressentie sont quasi inexistants, même si la présence de certains groupes chimiques peut conférer aux molécules une odeur spécifique : c'est le cas notamment du groupement thiol S-H et de son odeur soufrée si caractéristique. De plus, une similarité de structure entre des molécules n'implique pas nécessairement des odeurs ressenties semblables. Les stéréo-isomères, et en particulier les énantiomères, en sont un bon exemple. Ces molécules possèdent des structures chimiques identiques, et ne diffèrent que par leur conformation dans l'espace. Malgré ces propriétés, certains énantiomères peuvent avoir des odeurs ressenties similaires, comme le Limonène-(+) (odeur d'orange) et le Limonène-(-) (odeur de citron), ou très différentes, comme la Carvone-(+) (odeur d'aneth ou de carvi) et la Carvone-(-) (odeur de menthe verte) [Laska, Teubner (1999)]. Réciproquement, des molécules structurellement éloignées peuvent avoir des odeurs similaires : c'est le cas des molécules à odeur de musc, comme la Muscone ou le Musc cétone [Figure I.1].

Depuis des décennies, de nombreux chercheurs ont tenté de définir des critères de classification permettant de relier la structure chimique et l'odeur d'une molécule, souvent

sans résultat probant. Récemment, plusieurs études, utilisant des techniques différentes, ont apporté de nouveaux éléments de réponse. Dans l'une de ces études, l'utilisation de modèles informatiques a mis en évidence des corrélations entre des caractéristiques structurales et des propriétés sensorielles attribuées aux odeurs par un panel d'individus [Keller et al. (2017)]. Cependant, les descripteurs utilisés dans ces modèles peuvent être considérés comme subjectifs ; de plus, la classification des odeurs se basant seulement sur des critères chimiques structuraux n'est pas forcément pertinente biologiquement. D'autres études se basent quant à elles sur des concepts de chimie médicinale, et analysent les liens entre la structure des molécules chimiques et leur potentiel thérapeutique, en mettant l'accent sur leur fonction biologique. Les chercheurs ont ainsi déterminé quelles caractéristiques moléculaires étaient réellement importantes pour la discrimination olfactive, en analysant notamment les réponses biologiques des neurones sensoriels à des odeurs données [Poivet et al. (2016, 2018)]. Il est d'ailleurs intéressant de noter que les propriétés moléculaires importantes biologiquement ne sont pas forcément celles prédites structurellement.

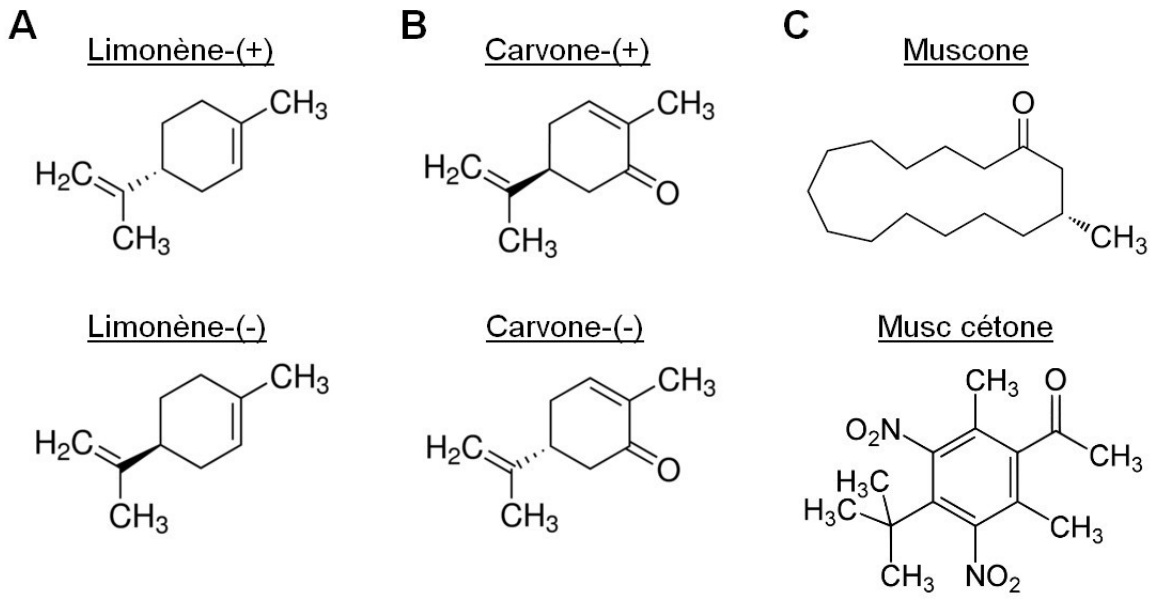

FIGURE I.1 – **Exemples de molécules odorantes**
(A) Les Limonène (+) et (-) ont des structures et des odeurs similaires. (B) Les Carvone (+) et (-) ont des structures similaires mais des odeurs différentes. (C) La Muscone et le Musc cétone ont des structures différentes mais des odeurs similaires.

I.A.1.b Les attributs des molécules odorantes

S'il est encore difficile de catégoriser les molécules odorantes selon leurs propriétés chimiques structurales, il est néanmoins possible de les décrire grâce à différents attributs.

Les molécules odorantes peuvent, en premier lieu, être classées et discriminées selon leur qualité, c'est-à-dire ce qui donne leur identité. Les qualités des odeurs sont souvent

catégorisées en différents « types » : sucrées, épicées, boisées, florales... Les odeurs peuvent être des signaux de nature alimentaire, mais également de nature sociale, ces derniers étant primordiaux chez certaines espèces d'animaux ; c'est notamment le cas de certaines phéromones. Les phéromones ont été initialement étudiées chez les insectes, et le terme de phéromone a été défini en 1959 par le biochimiste Peter Karlson et l'entomologiste Martin Lüscher, à partir des racines grecques « *pherein* » (transporter) et « *hormon* » (exciter) [Karlson, Luscher (1959)]. De nombreuses phéromones sont des substances chimiques volatiles, et sont donc perçues par le système olfactif. Lorsqu'elles sont émises par un animal dans le milieu extérieur, elles peuvent provoquer chez un congénère des réactions comportementales spécifiques, et jouer un rôle notamment dans l'attraction sexuelle [Roberts et al. (2010); Haga et al. (2010)].

Outre leur qualité, les odeurs peuvent être également décrites par leur intensité, qui est d'autant plus forte que la concentration en molécules odorantes augmente. Il existe deux seuils de concentration : le seuil de détection, à partir duquel on distingue la présence d'une molécule odorante, et le seuil d'identification, à partir duquel il est possible de déterminer sa qualité.

Enfin, le troisième attribut des odeurs est la valeur hédonique, c'est-à-dire l'ensemble des émotions agréables ou non, des sentiments positifs ou négatifs engendrés par cette odeur. Le caractère plaisant d'une odeur peut être déterminé par sa structure moléculaire [Khan et al. (2007)] et sa qualité [Kermen et al. (2011)], mais il dépend également de son intensité [Doty (1975)]. En effet, les odeurs considérées comme désagréables le sont encore davantage à forte intensité ; pour les odeurs agréables, le caractère plaisant présente souvent un optimum, et ne fait que décroitre de part et d'autre. Chez les rongeurs, les valeurs associées aux odeurs peuvent être innées : le beurre de cacahuète constitue par exemple une odeur naturellement attractive, tandis que le Trimethylthiazoline ou TMT, une molécule présente dans l'urine de renard, constitue une odeur aversive [Root et al. (2014); Li, Liberles (2015)]. Pour d'autres odeurs perçues initialement comme neutres, une valeur peut leur être attribuée par l'expérience et l'apprentissage.

I.A.1.c Les mixtures de molécules odorantes

La chimie de synthèse a permis la production de nombreuses molécules odorantes pures. Néanmoins, dans la nature, une substance odorante est rarement composée d'une seule molécule : ce sont généralement des mélanges complexes de molécules de composition chimique hétérogène. Par exemple, l'odeur de rose correspond en réalité à plusieurs dizaines, voire centaines de molécules odorantes. On trouve notamment dans toutes les variétés de roses de nombreux monoterpènes comme le géraniol ou le citronellol [Magnard et al. (2015)] ; d'autres molécules sont spécifiques de certaines variétés, et confèrent aux fleurs leurs particularités olfactives [Joichi et al. (2005); Scalliet et al. (2008)].

Les mécanismes impliqués dans la perception de ces mixtures d'odeurs ont été assez largement étudiés, du fait de l'importance de leurs applications notamment en parfumerie ou dans le domaine de la production viticole. De plus, l'environnement est particulièrement riche en molécules volatiles odorantes : les mixtures d'odeurs sont partout autour de nous. Le système olfactif doit donc extraire de ces mixtures les informations pertinentes pour les individus, et discriminer certaines molécules présentes parmi d'autres [Thomas-Danguin et al. (2014)].

La perception d'une mixture peut être soit homogène si une seule odeur est perçue à partir de cette mixture, soit hétérogène si plusieurs odeurs sont perçues [Berglund et al. (1976)]. Une perception homogène peut résulter de deux phénomènes. Dans le premier cas, les molécules odorantes présentes dans la mixture se mélangent et sont à l'origine d'une nouvelle odeur, perçue comme une entité unique : on a donc un mélange parfait. Dans le deuxième cas, l'un des composants de la mixture a une intensité plus forte que les autres, et éclipse alors complètement les odeurs des autres composants : on parle alors de masquage [Kay et al. (2005)]. A l'inverse, si une mixture est perçue comme hétérogène, au moins plusieurs composants odorants vont être perçus [Berglund, Olsson (1993)]. La qualité de la mixture d'odeurs pourra alors être prédite sur la base de l'intensité des composants [Olsson (1998)], mais des interactions perceptives peuvent aussi avoir lieu, comme la dominance d'un composant et/ou un masquage partiel [Atanasova et al. (2005)]. De plus, la perception d'une nouvelle odeur peut émaner du mélange et s'ajouter à celles des différents composants qui le constituent [Kay et al. (2005)].

Concernant l'intensité de ces mixtures, les interactions perceptives peuvent mener à différents effets, selon si la mixture est perçue comme homogène ou hétérogène [Berglund et al. (1976); Berglund, Olsson (1993)]. Pour mettre en évidence ces effets, l'intensité d'une mixture est comparée à celles de ses composants pris séparément, ou à leur somme. Dans le cas des perceptions homogènes, il existe des effets d'addition complète (intensité de la mixture identique à celles des composants), d'hyper-addition (intensité de la mixture supérieure), ou d'hypo-addition (intensité de la mixture inférieure). Dans le cas des perceptions hétérogènes, on parle d'indépendance (l'intensité de la mixture correspond à la somme des intensités des composants), de synergie (dans la mixture, l'intensité d'un des composants augmente) ou de masquage partiel (dans la mixture, l'intensité d'un des composants diminue). Enfin, s'il existe de nombreuses études sur la qualité et l'intensité des mixtures d'odeurs, l'attribution d'une valeur hédonique à ces mixtures demeure encore peu étudiée.

Les odeurs possèdent donc des caractéristiques très différentes les unes des autres : elles appartiennent à des familles chimiques diverses, elles sont issues de molécules uniques ou de mixtures complexes... Néanmoins, elles possèdent une propriété commune : elles vont toutes se fixer sur des récepteurs spécifiques présents dans le système olfactif.

I.A.2 L'épithélium olfactif, capteur de molécules odorantes

Pour se voir affecter une qualité perçue et donner lieu à une représentation mentale, les substances odorantes sont détectées au niveau d'organes sensoriels périphériques présents dans la cavité nasale.

I.A.2.a Les systèmes olfactifs principal et accessoire

Chez les rongeurs, plusieurs systèmes olfactifs fonctionnent en parallèle, et notamment deux systèmes prédominants : le système olfactif principal et le système olfactif accessoire [Figure I.2]. Le système olfactif principal permet essentiellement la détection des odeurs au sens strict, tandis que le système olfactif accessoire a pour fonction majeure de détecter les phéromones.

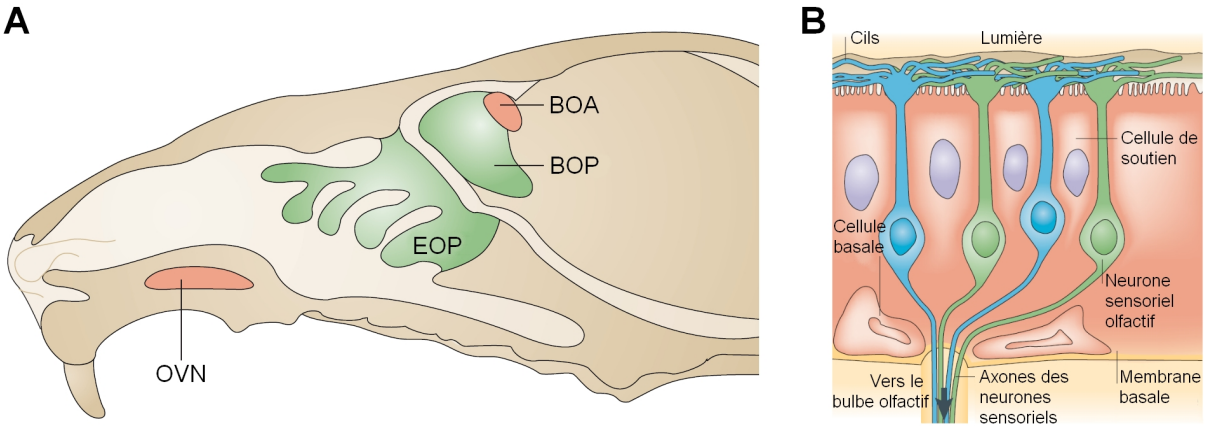

FIGURE I.2 – **La réception des odeurs au niveau de l'épithélium olfactif**
(A) Coupe sagittale mettant en évidence les systèmes olfactifs principal et accessoire. Les axones des neurones sensoriels de l'épithélium olfactif principal (EOP) convergent vers le bulbe olfactif principal (BOP), tandis que les axones de l'organe voméronasal (OVN) convergent vers le bulbe olfactif accessoire (BOA). (B) Organisation anatomique de l'épithélium olfactif principal : le pôle apical se trouve en haut de l'image et le pôle basal en bas. Adapté d'après [Mombaerts (2004a)].

Dans le système olfactif principal, la réception des molécules odorantes a lieu au niveau de l'épithélium olfactif principal, dans les parties postérieure et dorsale des cavités nasales. Dans le système olfactif accessoire, les phéromones sont détectées au niveau de l'organe voméronasal, dans la partie antérieure des cavités nasales. Les informations olfactives sont ensuite transmises respectivement aux bulbes olfactifs principal et accessoire, puis à des structures corticales et sous-corticales relativement distinctes [Dulac, Torello (2003); Dulac, Wagner (2006)]. Bien que séparés anatomiquement et ayant des rôles principaux différents, ces deux systèmes possèdent néanmoins des fonctions communes. Si certains comportements n'impliquent qu'un seul des deux systèmes, d'autres font intervenir les

deux pour qu'ils agissent de manière concertée : c'est notamment le cas pour la détection des phéromones [Tirindelli et al. (2009)]. Le système olfactif principal peut alors être lui aussi activé par des phéromones, notamment des molécules d'identification de l'espèce et du genre sexuel [Lin et al. (2005)]. Réciproquement, le système olfactif accessoire n'est pas seulement sensible aux phéromones [Luo et al. (2003)], mais également à des molécules odorantes « classiques » [Trinh, Storm (2003)]. Il est également intéressant de noter que l'existence d'un système voméronasal fonctionnel est controversée chez certaines espèces : c'est notamment le cas chez l'humain, où les structures voméronasales semblent limitées au stade embryonnaire [Meredith (2001); Tirindelli et al. (2009)].

Il existe également chez les rongeurs des systèmes olfactifs minoritaires : l'organe septal de Masera [Ma (2007)] et le ganglion de Grüneberg [Breer et al. (2006)]. L'organe septal de Masera a été décrit pour la première fois en 1943 par Rodolfo-Masera : il s'agit d'une petite zone d'épithélium olfactif isolée de l'épithélium principal, localisée à la base du septum nasal [Tian, Ma (2004)]. Cet organe répond non seulement à un large spectre de molécules odorantes, mais possède également une sensibilité aux stimuli mécaniques [Ma et al. (2003); Grosmaitre et al. (2007)]. Le ganglion de Grüneberg a quant à lui été découvert en 1973 par Hans Grüneberg ; il comprend entre 300 et 500 neurones sensoriels, et serait impliqué dans la détection des phéromones d'alarme [Brechbühl et al. (2008)].

Comme ce travail de thèse porte uniquement sur le système olfactif principal, seule l'organisation de ce système sera détaillée par la suite. Par souci de simplification, la qualification de « principal » ne sera donc plus utilisée.

I.A.2.b L'organisation de l'épithélium olfactif

L'épithélium olfactif tapisse les parties dorsale et postérieure de l'intérieur des cavités nasales : il est donc directement en contact avec l'air inspiré et les molécules odorantes qui peuvent s'y trouver. Il peut être divisé en deux grands domaines, les domaines central et périphérique, qui possèdent chacun des sous-domaines latéral et médial. De plus, l'épithélium olfactif forme des circonvolutions, qui canalisent l'air et lui imposent un cheminement particulier et une dynamique précise [Schoenfeld, Cleland (2005)]. A chaque inspiration, l'air passe d'abord par le domaine central avant d'aller vers les canaux périphériques. Le flux d'air étant variable dans les différents domaines de l'épithélium, il pourrait ainsi affecter la fixation des molécules odorantes. Les circonvolutions permettent aussi d'augmenter la surface d'interaction potentielle avec les molécules odorantes. Cette surface est extrêmement variable selon les espèces. Chez la souris, elle est d'environ 130mm^2, ce qui correspond à près de 50% de la surface totale de la cavité nasale [Gross et al. (1982)] ; chez l'humain, l'épithélium occupe environ 2cm^2, soit uniquement quelques pourcents de la surface totale [Escada et al. (2009)]. L'épithélium olfactif est donc proportionnellement beaucoup plus étendu chez la souris que chez l'humain.

L'épithélium olfactif est qualifié de « pseudo-stratifié » : il ne possède qu'une seule couche de cellules, mais les noyaux des différents types cellulaires sont regroupés à différents niveaux, donnant ainsi l'impression de plusieurs couches. Trois types cellulaires principaux composent l'épithélium olfactif : les neurones sensoriels olfactifs, les cellules de soutien et les cellules basales [Figure I.2].

Les neurones sensoriels olfactifs assurent la réception des molécules odorantes, ainsi que la transduction et la transmission de l'information sensorielle vers le bulbe olfactif [Schild, Restrepo (1998); Firestein (2001)]. Chez les rongeurs, l'épithélium olfactif comprend plusieurs millions de neurones sensoriels [Meisami (1989)]. Ces neurones sont bipolaires : ils présentent un pôle apical, orienté vers la cavité nasale, et un pôle basal, orienté vers la partie profonde de l'épithélium du côté du bulbe olfactif. La transmission de l'information se fait donc du pôle apical au pôle basal. Les mécanismes à l'origine de la liaison des molécules odorantes seront détaillés dans la partie suivante.

Les cellules de soutien ont à la fois un rôle de support et de protection des neurones, en particulier via la sécrétion du mucus dans la partie apicale de l'épithélium olfactif. Le mucus recouvre donc l'intérieur des cavités nasales, et forme une couche de quelques dizaines de μm d'épaisseur où s'étendent les prolongements des neurones sensoriels olfactifs. Ce mucus est également produit, en partie, par les cellules des glandes de Bowman, présentes sous l'épithélium olfactif.

Les cellules basales sont quant à elles localisées dans la partie basale de l'épithélium olfactif, et constituent un réservoir de cellules souches neurales. Ces précurseurs neuronaux se divisent en permanence, et permettent le renouvellement continuel des neurones sensoriels olfactifs. En effet, ces neurones sont en contact direct avec l'environnement extérieur, et sont donc soumis à des agressions permanentes qui les fragilisent, voire les détruisent. Pour compenser ces pertes, l'épithélium olfactif peut donc entièrement se renouveler, en quelques semaines environ ; il est ainsi l'une des rares régions du système nerveux à présenter une neurogenèse permanente, même à l'âge adulte [Mackay-Sim, Kittel (1991); Brann, Firestein (2014)].

I.A.2.c Les récepteurs olfactifs des neurones sensoriels

Les neurones sensoriels présentent au niveau de leur pôle apical une dendrite unique, à l'extrémité de laquelle se trouve un renflement nommé bouton olfactif. De ce bouton partent ensuite de multiples ramifications, les cils olfactifs : d'un diamètre de 0,1 à 0,2 μm, ils peuvent atteindre jusqu'à plusieurs dizaines de μm de long [Challis et al. (2015, 2016)]. Ces cils sont très importants pour la perception olfactive : en effet, une modification de leur structure et/ou une perturbation de leur fonction peut conduire à des troubles olfactifs, et notamment à une anosmie [Kulaga et al. (2004); McIntyre et al. (2012)]. Les

cils olfactifs baignent dans le mucus produit par les cellules de soutien et des glandes de Bowman : composé en grande majorité d'eau, ce mucus contient également des protéines permettant la liaison aux molécules odorantes, ou OBP (« *Odorant Binding Proteins* »). Ces protéines captent les molécules odorantes, puis les transportent à travers le mucus jusqu'aux récepteurs olfactifs [Meierhenrich et al. (2004)].

Les récepteurs olfactifs ont été mis en évidence pour la première fois par Richard Axel et Linda Buck [Buck, Axel (1991)] ; cette découverte importante leur a d'ailleurs valu le prix Nobel de physiologie-médecine en 2004, et a ravivé les recherches sur le système olfactif. Ces récepteurs, portés par les cils des neurones sensoriels olfactifs, font partie de la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G [Mombaerts (1999)]. Ils peuvent être divisés en deux catégories, les classes I et II [Glusman et al. (2000)]. Ces deux classes ne sont pas retrouvées chez toutes les espèces : les poissons téléostéens possèdent uniquement des gènes de classe I, les mammifères ont une majorité de gènes de classe II, et les amphibiens possèdent les deux types de récepteurs [Niimura, Nei (2005)]. Étant donné les milieux de vie de ces différentes espèces, on peut supposer que les récepteurs de classe I pourraient détecter les molécules odorantes solubles dans l'eau, alors que celles de classe II permettraient la détection de molécules volatiles aériennes [Nei et al. (2008)].

Il existe une très grande variété de récepteurs olfactifs : la famille de gènes codant pour ces récepteurs est la plus grande connue à ce jour. Néanmoins, la taille de ce répertoire de gènes est variable selon les espèces. Chez l'humain, il existe plus de 900 gènes différents ; néanmoins, près de 60% d'entre eux sont des pseudogènes, c'est-à-dire des gènes ayant accumulé de petites mutations qui empêchent l'expression d'une protéine fonctionnelle [Glusman et al. (2001)]. Chez la souris, près de 1300 gènes ont été identifiés, dont plus de 1000 gènes fonctionnels, répartis sur la quasi intégralité des chromosomes : cela représente environ 3% de la taille totale de leur génome [Zhang, Firestein (2002); Reed (2004)]. De manière intéressante, les récepteurs olfactifs sont soumis au mécanisme de l'exclusion allélique : cela assure, au sein d'un neurone sensoriel, l'expression d'un unique allèle du répertoire génétique [Buck, Axel (1991); Ressler et al. (1993); Vassar et al. (1993)]. Ce phénomène s'explique par le fait qu'une fois qu'un des récepteurs est produit, il inhibe la transcription des gènes codant pour les autres types de récepteurs [Serizawa et al. (2016)]. Un neurone sensoriel donné n'exprime donc qu'un seul type de récepteur ; il existe néanmoins quelques exceptions à cette règle générale, notamment durant les phases de développement et de maturation, où plusieurs récepteurs olfactifs peuvent être exprimés simultanément [Mombaerts (2004b); Goldman et al. (2005); Tian, Ma (2008)].

Un récepteur olfactif détecte une « caractéristique » moléculaire précise, par exemple une fonction chimique ou une structure particulière. Cette partie de la molécule, déterminante pour la reconnaissance par le récepteur, est appelée odotope, par analogie avec

le terme d'épitope utilisé en immunologie. Toutes les molécules possédant cet odotope peuvent se fixer au récepteur correspondant : un récepteur peut donc lier de nombreuses molécules odorantes. Réciproquement, une seule molécule peut posséder plusieurs odotopes et se fixer à de multiples récepteurs, entrainant l'activation d'une combinaison unique de ces récepteurs, et donc des neurones sensoriels qui les portent [Norlin et al. (2005)]. Ce codage combinatoire permet ainsi la reconnaissance d'un très grand nombre d'odeurs [Buck, Axel (1991); Duchamp-Viret et al. (1999); Malnic et al. (1999); Araneda et al. (2000); Ma, Shepherd (2000)].

Dans l'épithélium olfactif, les différents types de récepteurs ne sont pas répartis totalement au hasard : leur localisation est limitée à de grandes zones distinctes. Il a tout d'abord été proposé que l'épithélium, en fonction des récepteurs exprimés par les neurones sensoriels, pouvait être divisé en quatre grandes zones, chacune correspondant à environ un quart de la surface [Ressler et al. (1993); Vassar et al. (1993); Mori et al. (2006)]. A l'intérieur d'une zone, les neurones exprimant un même type de récepteur sont distribués de manière aléatoire et homogène. Si ces résultats ont été vérifiés pour certains récepteurs [Zhang et al. (2004)], il a néanmoins été montré que cette règle n'était pas stricte, et que les récepteurs semblaient plutôt être distribués dans des zones multiples chevauchantes [Iwema et al. (2004); Miyamichi et al. (2005); Johnson, Leon (2007)]. Chaque récepteur possède donc une zone d'expression qui lui est propre, mais qui ne correspond pas forcément à l'une des quatre zones conventionnelles préalablement décrites.

Enfin, il est intéressant de noter que ces récepteurs, qui sont des récepteurs à des molécules chimiques au sens large, ne sont pas exprimés uniquement dans l'épithélium olfactif. On les retrouve également dans de nombreux autres types cellulaires où ils assurent des fonctions diverses, telles que le chimiotactisme des spermatozoïdes dans les testicules [Spehr et al. (2003)], ou la détection des molécules odorantes et épicées dans l'intestin [Braun et al. (2007)].

I.A.2.d La transduction et la transmission de l'information olfactive

La liaison d'une molécule odorante sur un récepteur olfactif déclenche une cascade de signalisation dans les neurones sensoriels, conduisant à la transduction du signal chimique en signal électrique [Schild, Restrepo (1998); Firestein (2001); Mombaerts (2004a)]. Cette transduction est réalisée en plusieurs étapes [Figure I.3]. Tout d'abord, la molécule odorante se fixe au récepteur : cela entraine l'activation de la protéine G couplée au récepteur, qui est liée à la transformation du GDP (guanosine diphosphate) en GTP (guanosine triphosphate). Dans un second temps, la protéine G activée va à son tour stimuler l'adénylate cyclase de type III : celle-ci synthétise alors un second messager, l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique), à partir de l'ATP (adénosine triphosphate). Ce second messager déclenche ensuite l'activation et l'ouverture des canaux ioniques Na^+/Ca^{2+}, entrainant

un flux de cations vers l'intérieur du neurone. Cet influx entraine la dépolarisation de la membrane du neurone, à l'origine de l'activation et l'ouverture de canaux ioniques Cl^-, et donc d'un flux d'anions vers l'extérieur du neurone qui amplifie la dépolarisation initiale. Finalement, le courant engendré par cette deuxième série de canaux permet la génération d'un ou de plusieurs potentiels d'action, au niveau du segment initial de l'axone du neurone sensoriel.

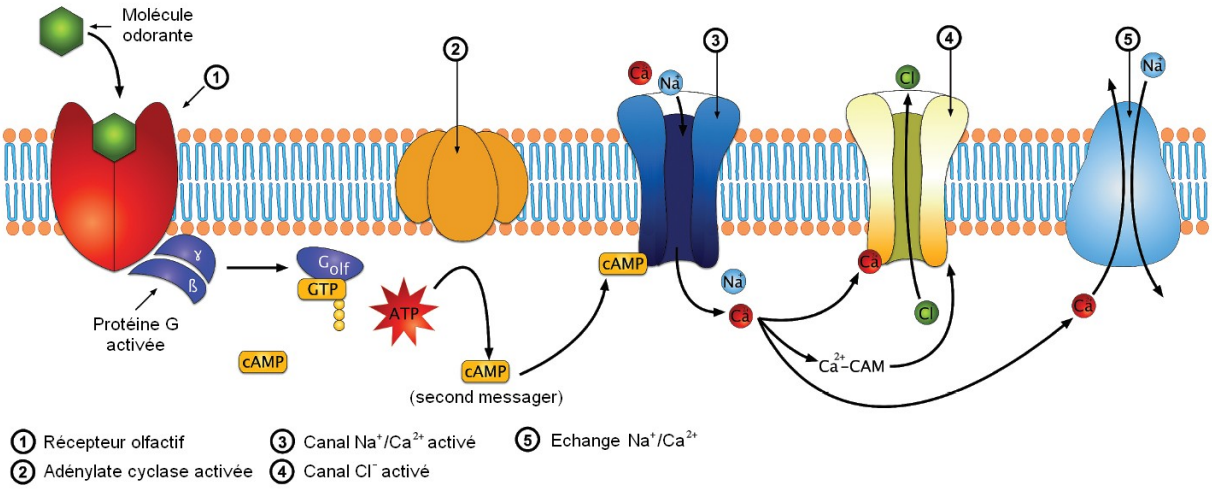

FIGURE I.3 – **La cascade de transduction du signal dans les neurones sensoriels** Le récepteur olfactif initie la réponse aux odeurs. La protéine G, l'adénylate cyclase et les canaux Na^+/Ca^+ et Cl^- sont communs à tous les neurones sensoriels olfactifs. Adapté d'après [Silva Teixeira et al. (2016)].

Cette cascade de signalisation constitue la voie majeure de transduction dans les neurones sensoriels olfactifs. D'autres voies ont néanmoins observées : l'une recruterait la guanylate cyclase [Fülle et al. (1995)] et l'autre la phospholipase C [Spehr et al. (2002)]. Le signal électrique se propage ensuite le long des axones des neurones sensoriels, regroupés en faisceaux et formant le nerf olfactif, jusqu'à l'organe suivant : le bulbe olfactif.

I.B Le bulbe olfactif, premier relai de l'information

Le bulbe olfactif est la structure la plus antérieure du cerveau des rongeurs, située juste en arrière de la cavité nasale et de l'épithélium olfactif [Figure I.4]. C'est une structure paire : il y a donc en réalité deux bulbes olfactifs. Chez la souris, ils représentent environ 2% du volume total du cerveau [McGann (2017)]. Le bulbe reçoit les informations en provenance de l'épithélium via le nerf olfactif, puis les transmet vers des structures corticales et sous-corticales. Il est donc un relai de l'information olfactive, le seul entre l'organe sensoriel périphérique et le cortex.

La structure du bulbe olfactif est un sujet d'intérêt depuis plusieurs décennies : les scientifiques Camillo Golgi et Santiago Ramón y Cajal, les deux lauréats du prix Nobel de physiologie-médecine en 1906, l'étudiaient déjà au début du XXe siècle. Depuis, de nombreuses études utilisant la coloration de Golgi ont permis la caractérisation structurale du bulbe olfactif [Price, Powell (1970c,d,e); Pinching, Powell (1971a,b,c)]. Il présente une organisation laminaire caractéristique et est constitué de couches concentriques, chacune étant constituée et définie par une ou des populations cellulaires bien précises [Figure I.4].

FIGURE I.4 – **L'organisation anatomique du bulbe olfactif**
(A) Coupe sagittale de cerveau de souris colorée au crésyl violet, montrant la localisation antérieure du bulbe olfactif (BO) (niveau de coupe : 0,60 mm selon l'axe médio-latéral). (B) Coupe coronale de bulbe (niveau de coupe représenté par la ligne rouge en (A)), mettant en évidence l'organisation son organisation en couches. De la plus superficielle à la plus profonde, on trouve : la couche du nerf olfactif (CNO), la couche glomérulaire (CG), la couche plexiforme externe (CPE), la couche des cellules mitrales (CCM), la couche plexiforme interne (CPI) et la couche des cellules en grain (CCG). D : dorsal ; V : ventral ; L : latéral ; M : médial. Adapté d'après l'atlas « *The mouse brain in stereotaxic coordinates* » [Paxinos et Franklin, 1996].

I.B.1 La réception de l'information au niveau des glomérules

I.B.1.a La convergence glomérulaire

Dans le bulbe olfactif, la première synapse se trouve entre les terminaisons axonales des neurones sensoriels et les dendrites apicales des cellules principales de projection. Cette synapse est localisée au niveau de structures sphériques appelées les glomérules [Figure I.5]. D'un diamètre variable compris en 50 et 200 μm [Parrish-Aungst et al. (2007)], ils sont entourés de cellules gliales astrocytaires et constitués de neuropile, un enchevêtrement d'axones, de dendrites, et de prolongements gliaux [Kosaka et al. (1998)]. Chez la souris, le nombre de glomérules est estimé à près de 1800 [Royet et al. (1988)].

De manière remarquable, les neurones sensoriels olfactifs exprimant le même récepteur, pourtant répartis sur de grandes surfaces dans l'épithélium, projettent en général leurs axones vers deux glomérules spécifiques dans chaque bulbe olfactif [Mombaerts (1996)].

Chaque glomérule reçoit donc des afférences de neurones sensoriels exprimant tous le même récepteur [Ressler et al. (1994); Vassar et al. (1994); Treloar et al. (2002)] : c'est le phénomène de convergence glomérulaire [Figure I.5]. Cette convergence glomérulaire est rendue possible grâce à l'expression spécifique des récepteurs olfactifs. Ces récepteurs ne sont pas uniquement exprimés à la surface des cils des neurones, comme cela a été vu précédemment : ils le sont également au niveau de leurs axones lorsque le neurone se développe. Cette expression constitue un élément primordial pour l'adressage et le guidage des axones vers la bonne position dans le bulbe et les glomérules adéquats, et permet donc la convergence glomérulaire [Singer et al. (1995)].

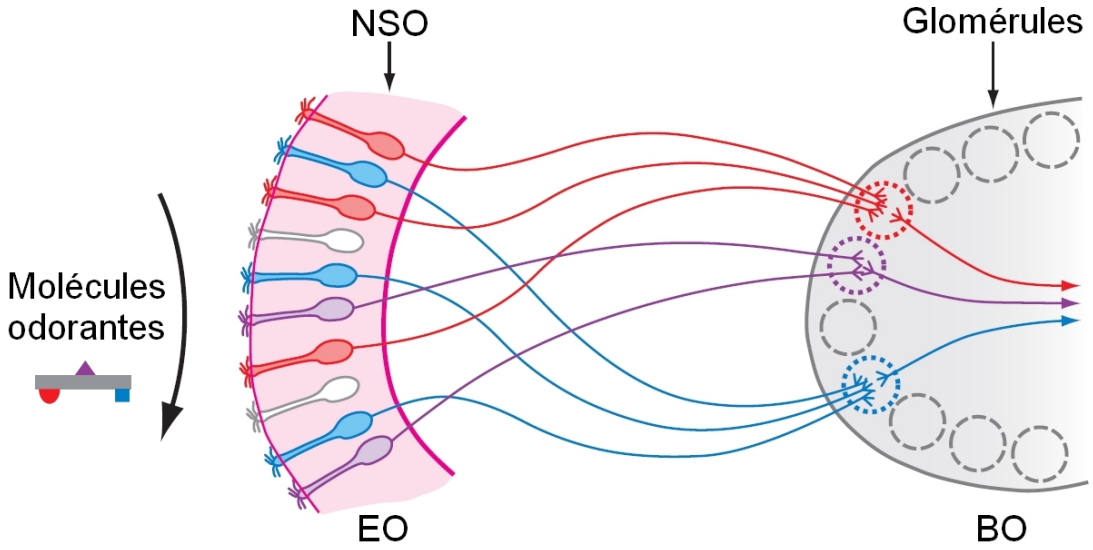

FIGURE I.5 – **La convergence glomérulaire**
Dans l'épithélium olfactif (EO), chaque neurone sensoriel olfactif (NSO) exprime un unique récepteur fonctionnel, correspondant ici aux différentes couleurs. Les molécules odorantes, qui possèdent une combinaison d'odotopes donnés, vont donc se fixer aux différents récepteurs olfactifs correspondants. Les axones des NSO qui expriment le même récepteur sont ensuite guidés vers des destinations précises, et convergent vers un glomérule spécifique dans le bulbe olfactif (BO). Ainsi, chaque glomérule représente un type de récepteur. Comme les molécules odorantes activent de multiples récepteurs, elles sont à l'origine de l'activation d'une combinaison spécifique de glomérules à la surface du bulbe olfactif. Adapté d'après [Mori, Sakano (2011)].

De nombreuses études ont montré que l'expression des récepteurs olfactifs est indispensable pour la mise en place de connexions appropriées dans le circuit bulbaire. En effet, une modification de la séquence génétique d'un récepteur donné entraine une perte de la convergence axonale [Wang et al. (1998); Feinstein et al. (2004)]. Dans certains cas, le remplacement de ce gène par celui codant pour un autre récepteur est à l'origine d'une redirection des axones vers les glomérules correspondant au « nouveau » récepteur [Belluscio et al. (2002); Bozza et al. (2002); Feinstein, Mombaerts (2004)]. La coalescence des axones des neurones sensoriels exprimant le même type de récepteur rend donc possible

leur adressage correct vers les glomérules. Initialement, il a été proposé que cette coalescence pouvait être due à des interactions homophiliques entre les récepteurs de même type, favorisant ainsi la reconnaissance entre axones homologues [Feinstein, Mombaerts (2004); Mombaerts (2006)]. Par la suite, il a été montré que les récepteurs olfactifs influencent essentiellement l'adressage des axones de manière plus indirecte, en modulant l'expression dans les neurones de molécules adhésives et répulsives permettant le guidage axonal, via des signaux impliquant l'AMPc [Imai et al. (2006); Serizawa et al. (2006); Kaneko-Goto et al. (2008); Imai et al. (2009)]. Ces signaux régulent notamment de manière complémentaire les niveaux d'expression de la Neuropiline-1 et de son ligand répulsif, la Sémaphorine-3A ; un gradient de Neuropiline-1 est ainsi mis en place le long de l'axe antéro-postérieur du bulbe [Imai et al. (2006)]. Une altération de cette signalisation peut être à l'origine de décalages glomérulaires [Imai et al. (2009); Assens et al. (2016)], démontrant l'importance de ce gradient pour le positionnement adéquat des glomérules.

La zone du bulbe ciblée par les axones des neurones sensoriels est aussi définie en partie par la position de ces neurones dans l'épithélium : ceux du domaine central projettent leurs axones vers la partie dorsale du bulbe, tandis que ceux du domaine périphérique projettent vers la partie ventrale [Clancy et al. (1994); Schoenfeld et al. (1994)]. Comme les domaines central et périphérique de l'épithélium contiennent des populations distinctes de neurones sensoriels, les régions dorsale et ventrale du bulbe reçoivent des projections portant des informations différentes [Zhang et al. (2004); Niimura, Nei (2005)]. De plus, chaque domaine est divisé en zones médiales et latérales, et les neurones sensoriels de ces zones projettent respectivement vers les régions médiale et latérale du bulbe. En fonction de leur position dans l'épithélium, les neurones sensoriels exprimant un même récepteur projettent donc leurs axones vers le glomérule situé dans la partie médiale ou latérale du bulbe, ce qui explique la convergence vers deux glomérules distincts [Nagao et al. (2000)]. Le bulbe olfactif présente donc un plan de symétrie : les deux glomérules homologues sont localisés à des positions identiques le long des axes dorso-ventral et antéro-postérieur. De manière intéressante, il existe des connexions réciproques intrabulbaires entre les deux parties homologues médiale et latérale du bulbe [Belluscio et al. (2002); Lodovichi et al. (2003)]. Ces connexions pourraient ainsi permettre la « mise en commun » des informations obtenues à partir des mêmes molécules odorantes, mais au niveau de zones différentes. Ce phénomène de convergence vers deux glomérules dans chaque bulbe comprend néanmoins quelques exceptions : en effet, certaines populations de neurones sensoriels convergent vers un unique glomérule [Strotmann et al. (2000); Pyrski et al. (2001)].

Les projections axonales des neurones sensoriels vers le bulbe sont assez précises et stéréotypées. La position absolue et relative de chaque glomérule dans le bulbe est donc relativement conservée, à la fois entre individus d'une même espèce et entre espèces différentes ; il existe cependant une certaine variabilité et l'existence de permutations locales

entre glomérules [Strotmann et al. (2000); Schaefer et al. (2001); Mombaerts (2006); Soucy et al. (2009)]. Les glomérules ne sont donc pas des structures complètement figées. De plus, l'organisation glomérulaire typique observable chez les individus adultes n'est pas mise en place directement au cours du développement : la formation des glomérules est dynamique. En effet, les projections des axones des neurones sensoriels sont progressivement raffinées, et la maturation des glomérules est notamment dépendante de l'activité sensorielle [Zou et al. (2004, 2009)].

I.B.1.b Les cartes d'activation glomérulaire

Comme cela a déjà été expliqué, une molécule odorante possède plusieurs odotopes et peut donc se fixer à différents types de récepteurs. Sachant que les neurones sensoriels exprimant le même récepteur convergent vers les mêmes glomérules, chaque molécule odorante génère donc une combinaison unique et spécifique de glomérules actifs, et forme ainsi une « carte olfactive » dans le bulbe [Figure I.5] [Mori, Sakano (2011)]. En général, des molécules structurellement différentes activent des zones glomérulaires différentes. A l'inverse, des odeurs possédant des caractéristiques moléculaires similaires mènent souvent à l'activation de glomérules voisins, car les neurones sensoriels exprimant des récepteurs olfactifs homologues projettent leurs axones sur des glomérules proches [Mori et al. (2006)]. Cependant, cette organisation « chimiotopique » en fonction de la similarité des molécules odorantes n'est pas totalement stricte, et est aujourd'hui en partie remise en cause [Ma et al. (2012)]. Malgré ces contradictions, la plupart des études s'accorde sur le fait que les cartes d'activation de deux molécules proches comme les énantiomères, ou de mixtures binaires de molécules, se recouvrent partiellement et sont hautement corrélées, mais diffèrent toujours en partie [Rubin, Katz (2001); Gschwend et al. (2015)]. Les cartes d'activation glomérulaire peuvent également varier en fonction de la concentration des odeurs [Rubin, Katz (1999); Belluscio, Katz (2001); Meister, Bonhoeffer (2001); Wachowiak, Cohen (2001)]. De plus, elles sont relativement conservées entre les individus. Pour un même individu, elles sont symétriques entre les deux bulbes, et reproductibles lorsque la même odeur est présentée plusieurs fois [Belluscio, Katz (2001)]. La lecture des cartes d'activation peut ainsi permettre d'identifier la nature et la concentration des molécules odorantes inhalées ; en revanche, cette identification est possible pour des molécules simples, mais beaucoup plus difficile pour des mixtures complexes [Abraham et al. (2004)].

De plus, même face à des stimuli fixes, les systèmes sensoriels utilisent des représentations neurales dynamiques qui changent au cours du temps. Ainsi, si les cartes d'activation glomérulaire en réponse à une substance odorante donnée ont été initialement considérées comme statiques, des études ont montré par la suite qu'elles peuvent en réalité varier au cours du temps, selon des séquences précises d'activation temporelle [Spors, Grinvald (2002); Spors et al. (2006)]. Ce codage spatial de l'information olfactive présente donc

également une composante temporelle dynamique : les molécules odorantes sont à l'origine de patrons spatiotemporels d'activation glomérulaire.

I.B.2 Le transfert de l'information par les cellules principales

I.B.2.a Les propriétés des cellules mitrales et à panache

Dans les glomérules, les neurones sensoriels transmettent l'information olfactive aux cellules principales du bulbe olfactif, aussi appelées cellules de projection ; elles produisent le neurotransmetteur glutamate, ce sont donc des neurones excitateurs [Figure I.6].

Les cellules principales sont réparties en deux populations, les cellules mitrales et les cellules à panache ; leur rôle est de relayer les informations en provenance de l'épithélium, et de les transmettre ensuite aux structures cibles du cortex olfactif. Ces cellules sont facilement reconnaissables de par la taille conséquente de leur corps cellulaire, qui avoisine les 20 μm [Nagayama et al. (2014)]. Il existe dans le bulbe entre 20000 et 50000 cellules principales [Royet et al. (1988); Sosulski et al. (2011)], dont environ 20 cellules mitrales et 50 cellules à panache dans chaque glomérule [Nagayama et al. (2014)]. Les cellules principales possèdent une seule dendrite primaire apicale, localisée au niveau d'un unique glomérule [Price, Powell (1970c); Mori et al. (1983)] ; les cellules dont les dendrites primaires sont localisées dans les mêmes glomérules sont appelés cellules « sœurs » [Schoppa, Westbrook (2002)]. Chaque cellule principale traite donc les informations provenant d'un seul type de récepteur olfactif, et est sensible à des molécules odorantes structurellement proches [Mori, Yoshihara (1995)]. Les profils d'activation des cellules principales peuvent ainsi être corrélées aux cartes d'activation glomérulaire, même si cette corrélation n'est pas stricte [Luo, Katz (2001)]. Ces résultats sont en accord avec des données suggérant l'existence d'une organisation verticale en colonnes du bulbe [Willhite et al. (2006)] ; cette organisation est néanmoins controversée.

La dendrite apicale des cellules principales possède des ramifications multiples, où se trouvent les synapses avec les neurones sensoriels. En fonction des odeurs et du niveau d'activation de ces derniers, les glomérules et les cellules principales affiliées seront excités ou présenteront des réponses suppressives [Gire, Schoppa (2009); Economo et al. (2016)]. De manière intéressante, l'arborisation dendritique glomérulaire des cellules principales reste stable au cours du temps, et ce malgré le renouvellement constant des neurones sensoriels olfactifs [Mizrahi, Katz (2003)]. Les cellules de projection possèdent également des dendrites secondaires latérales qui s'étendent tangentiellement sur de très grandes distances, perpendiculairement aux dendrites apicales primaires [Price, Powell (1970c)]. Enfin, elles possèdent de très longs axones, qui se regroupent en faisceaux dans la partie profonde de la couche des cellules en grain, avant de quitter le bulbe olfactif ; ces axones émettent également des ramifications locales, appelées collatérales d'axones.

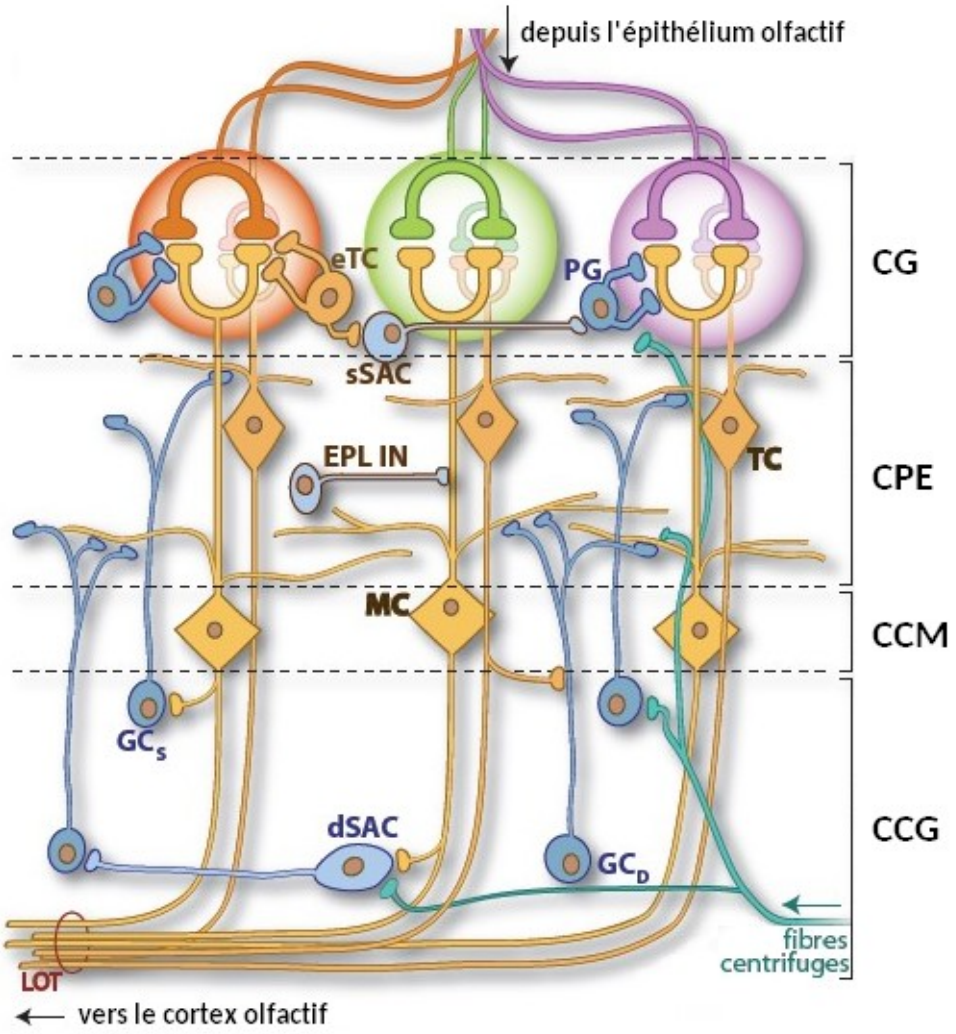

FIGURE I.6 – **Le réseau neuronal du bulbe olfactif**

Les neurones glutamatergiques excitateurs sont représentés en jaune, et les interneurones GABAergiques inhibiteurs en bleu. Les terminaisons axonales des neurones sensoriels olfactifs, en provenance de l'épithélium olfactif (en orange, vert et violet) contactent les cellules principales, les cellules mitrales (MC) et à panache (TC), au niveau de leurs dendrites apicales dans la couche glomérulaire (CG). Les somas des MC sont alignés et délimitent la couche des cellules mitrales (CCM), tandis que ceux des TC sont répartis dans la couche plexiforme externe (CPE). L'activité des cellules principales est régulée par plusieurs populations de cellules. Dans la CG, on trouve des cellules périglomérulaires (PG), des cellules à axone court superficielles (sSAC) et des cellules à panache externes (eTC). Dans la CPE se trouvent des interneurones présents uniquement dans cette couche (EPL IN). Dans la couche des cellules en grain (CCG), les cellules en grain (GC) représentent la grande majorité des cellules ; on trouve aussi des cellules à axone court profondes (dSAC). Les GC interagissent avec les cellules principales dans la CPE ; en fonction de la position de leur soma et de leur arbre dendritique, on distingue les GC superficielles (GC_S) et profondes (GC_D), qui contactent exclusivement les TC et les MC, respectivement. Les axones des cellules principales se regroupent en faisceau dans la CCG, formant le tractus olfactif latéral (LOT) : l'information sensorielle est ensuite transmise jusqu'aux différentes structures du cortex olfactif. Réciproquement, des fibres centrifuges provenant du cortex et de régions neuromodulatrices innervent les différentes couches du bulbe, et principalement la CCG. Adapté d'après [Lepousez et al. (2013)].

Si le rôle principal de ces deux populations cellulaires est semblable, elles possèdent néanmoins des différences, en particulier sur le plan anatomique. La première concerne la localisation de leurs corps cellulaires : alors que ceux des cellules mitrales sont tous regroupés et alignés dans la couche des cellules mitrales, les somas des cellules à panache sont quant à eux distribués dans la couche plexiforme externe [Figure I.6]. Selon la localisation de leurs somas dans cette couche, on distingue les cellules à panaches profondes, intermédiaires et superficielles [Nagayama et al. (2014)]. Les cellules mitrales et à panache diffèrent également par leur arborisation dendritique. Les dendrites latérales des cellules mitrales sont plus longues que celles des cellules à panache, et peuvent atteindre jusqu'à 1mm de long [Pinching, Powell (1971a); Mori et al. (1983); Orona et al. (1984)]. Les cellules à panache possèdent des dendrites secondaires de taille différente selon leur localisation : les cellules les plus profondes possèdent les dendrites les plus longues, tandis que les dendrites des cellules plus superficielles sont de plus en plus courtes [Nagayama et al. (2014)]. Les deux populations de cellules possèdent également des différences axonales : les collatérales des cellules mitrales sont situées dans les couches plexiforme interne et granulaire, tandis que celles des cellules à panache se trouvent dans la couche plexiforme externe. En particulier, les connexions réciproques permettant de relier les parties latérales et médiales de chaque bulbe proviendraient des axones et des collatérales d'axones des cellules à panache superficielles [Schoenfeld et al. (1985); Liu, Shipley (1994); Belluscio et al. (2002); Lodovichi et al. (2003)].

Outre les différences structurales, les deux populations de cellules possèdent également des différences fonctionnelles. En effet, les cellules à panache ont un seuil de réponse aux odeurs inférieur à celui des cellules mitrales, et ont donc une plus grande sensibilité aux stimuli olfactifs. Elles ont également une plus grande gamme de réponse aux différentes concentrations d'odeurs, une fréquence de décharge spontanée plus élevée et une plus grande résolution temporelle [Griff et al. (2008a,b); Mori, Sakano (2011); Igarashi et al. (2012); Kikuta et al. (2013)]. Ainsi, les odeurs faiblement concentrées n'activent que la voie des cellules à panache. Ces différences fonctionnelles sont dues à la fois à une plus grande excitabilité intrinsèque des cellules à panache, et à leur plus forte excitation par les neurones sensoriels [Burton, Urban (2014)].

Enfin, il est intéressant de noter que les cellules mitrales et à panache, sont produites à des stades de développement différents : la plupart des cellules mitrales sont générées dès le jour embryonnaire 11, alors que les cellules à panache sont produites plus tardivement, à partir du jour embryonnaire 13 [Hinds (1968a); Imamura et al. (2011); Imamura, Greer (2015)]. Cette différence développementale pourrait notamment expliquer la localisation différentielle de leurs corps cellulaires, ainsi que leurs différences structurales.

I.B.2.b Les cellules à panache externes

Outre les cellules principales de projection, il existe dans le bulbe un autre type de neurones excitateurs glutamatergiques, les cellules à panache externes. A la différence des cellules à panache « classiques », les cellules à panache externes ne sont pas des cellules de projection : ce sont des neurones locaux présents uniquement dans la couche glomérulaire. La plupart de ces cellules ont un soma relativement large, d'une dizaine de μm, et une dendrite apicale qui se ramifie généralement au sein d'un seul glomérule ; seules quelques cellules possèdent deux dendrites apicales se ramifiant dans des glomérules adjacents [Pinching, Powell (1971a); Hayar et al. (2004a,b)]. Près d'un tiers des cellules à panache externes possède également des dendrites secondaires, qui s'étendent alors dans la couche plexiforme externe superficielle. Les cellules à panache reçoivent des afférences directes des neurones sensoriels olfactifs ; elles relaient ensuite cette excitation, via leurs axones, aux cellules principales et aux interneurones inhibiteurs de la couche glomérulaire [De Saint Jan et al. (2009)]. Les cellules à panache externes semblent être la cible principale des neurones sensoriels olfactifs ; elles pourraient ainsi participer à l'amplification du signal sensoriel et à la coordination des efférences glomérulaires.

I.B.2.c Les mécanismes d'activation des cellules principales

Les neurones sensoriels olfactifs sont à l'origine de l'activation des cellules principales. Néanmoins, les mécanismes sous-jacents à cette activation sont toujours en débat : a-t-elle lieu directement, ou indirectement par l'intermédiaire d'autres cellules ?

Les synapses entre les axones des neurones sensoriels et les dendrites des cellules principales sont des synapses excitatrices glutamatergiques conventionnelles [Pinching, Powell (1971c)]. L'activation des neurones sensoriels entraine des réponses post-synaptiques dans les cellules principales, via deux types de récepteurs ionotropiques au glutamate : les récepteurs de faible affinité de type AMPA (alpha-Amino-3-hydroxyl-5-Methyl-4-isoxazole-Propionic-Acid) et les récepteurs de forte affinité de type NMDA (N-Methyl-D-Aspartate). La stimulation électrique des neurones sensoriels évoque tout d'abord dans les cellules principales un potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) rapide, suivi par une longue dépolarisation [Aroniadou-Anderjaska et al. (1997); Carlson et al. (2000); Schoppa, Westbrook (2001); De Saint Jan, Westbrook (2007); De Saint Jan et al. (2009)]. La composante rapide est assurée par l'activation des récepteurs AMPA. La composante lente serait quant à elle induite par la fixation du glutamate sur les récepteurs NMDA, ainsi que sur les récepteurs métabotropiques mGluR1 [De Saint Jan, Westbrook (2007)], dont l'activation semble être polysynaptique. Si l'existence de synapses entre les neurones sensoriels et les cellules principales a été montrée [Kosaka et al. (2001); Najac et al. (2011)], les cellules principales semblent recevoir des afférences directes négligeables [Gire et al. (2012)]. L'activation des cellules principales, en particulier la composante lente de la dépolarisation,

proviendrait principalement d'une voie polysynaptique impliquant les cellules à panache externes [De Saint Jan et al. (2009); Gire et al. (2012); Tatti et al. (2014)]. Cette voie pourrait passer par un relai synaptique, ou une transmission volumique de glutamate sur les récepteurs extrasynaptiques des cellules principales.

En plus de l'activation par les neurones sensoriels et les cellules à panache externes, les cellules principales peuvent aussi s'activer elles-mêmes ou entre cellules « sœurs » ; on parle alors respectivement d'auto-excitation ou d'excitation latérale [Schoppa, Westbrook (2001, 2002); Urban, Sakmann (2002); Schoppa, Urban (2003); Pimentel, Margrie (2008)]. Ces phénomènes sont notamment à l'origine d'une synchronisation des cellules projetant vers le même glomérule, pouvant être expliquée par différents mécanismes, en particulier des mécanismes de communication non-synaptiques. Les cellules « sœurs » sont en effet reliées entre elles par des jonctions communicantes [Schoppa, Westbrook (2002)] : cette communication électrique facilite leur synchronisation [Kosaka, Kosaka (2004); Christie et al. (2005)]. L'auto-excitation et l'excitation latérale peuvent également être provoquées par une transmission volumique de glutamate, libéré préalablement au niveau des dendrites apicales des cellules principales. Le glutamate libéré peut ainsi entrainer l'activation de récepteurs extrasynaptiques, soit AMPA [Schoppa, Westbrook (2002); Urban, Sakmann (2002)], soit NMDA [Isaacson (1999); Salin et al. (2001); Christie, Westbrook (2006)]. L'activation des récepteurs AMPA a lieu principalement dans les glomérules, au niveau des dendrites apicales des cellules principales ; à l'inverse, l'activation des récepteurs NMDA semble être plus importante au niveau des dendrites latérales, dans la couche plexiforme externe. Il est intéressant de noter qu'en l'absence de couplage électrique, le couplage par transmission volumique de glutamate disparait également [Christie et al. (2005); Christie, Westbrook (2006)]. Quels que soit les mécanismes impliqués, ce couplage entre cellules mitrales « sœurs » pourrait servir à amplifier des entrées sensorielles faibles ; il pourrait également permettre une harmonisation de l'activité des cellules principales recevant des informations en provenance de récepteurs identiques.

I.B.3 La modulation de l'activité bulbaire par les interneurones

Dans le bulbe, les cellules principales reçoivent l'information olfactive des neurones sensoriels, et la transmettent ensuite vers les différentes régions du cortex olfactif. Nous avons vu précédemment que ces cellules principales sont activées par différentes populations de neurones ; leur activité peut également être inhibée localement par des interneurones produisant le neurotransmetteur GABA (gamma-aminobutyric acid). Il existe plusieurs types d'interneurones inhibiteurs dans le bulbe olfactif : on trouve notamment les cellules en grain dans la couche du même nom, les cellules périglomérulaires dans la couche glomérulaire, et les cellules à axone court réparties à travers toutes les couches [Figure I.6, Figure I.7]. Ces interneurones inhibiteurs constituent la majorité des neurones du bulbe

olfactif, et sont plus de 50 fois plus nombreux que les cellules principales, montrant ainsi l'importance de l'inhibition dans cette région. Cette proportion est en effet très différente de ce qui est observé dans les autres régions cérébrales, notamment dans le cortex où les interneurones inhibiteurs ne représentent que 20% des neurones [Sahara et al. (2012); Bartolini et al. (2013)].

I.B.3.a Les cellules en grain et leurs synapses réciproques

Les cellules en grain sont les neurones majoritaires du bulbe olfactif : leur nombre est estimé entre 1 et 3 millions chez la souris adulte [Parrish-Aungst et al. (2007); Valley et al. (2009)]. Une cellule en grain connecterait ainsi une centaine de cellules principales, et chaque cellule principale serait contactée par près de 2000 cellules en grain [Lepousez et al. (2013)]. Les cellules en grain sont nommées ainsi à cause de la petite taille de leur corps cellulaire, comprise entre 6 et 8 μm [Nagayama et al. (2014)]. Leurs somas se trouvent en grande majorité dans la couche des cellules en grain, mais certains sont situés plus superficiellement dans la couche des cellules mitrales. Les cellules en grain sont dépourvus d'axones, mais possèdent une longue dendrite apicale avec des ramifications pouvant s'étendre jusqu'à 200 μm. Sur ces ramifications se trouvent de nombreuses épines dendritiques, où se forment les synapses avec les dendrites latérales des cellules principales, les cibles principales des cellules en grain [Price, Powell (1970e,d)]. Elles possèdent également des dendrites basales courtes localisées dans la couche des cellules en grain, et sont la cible d'afférences issues des collatérales d'axones de cellules mitrales et de fibres centrifuges provenant du cortex olfactif [Greer (1987); Halabisky, Strowbridge (2003)]. Malgré l'absence d'axone, ces cellules sont donc tout de même polarisées : les dendrites basales correspondent aux dendrites conventionnelles, tandis que la dendrite apicale joue le rôle d'axone et permet la conduction du signal électrique vers les neurones postsynaptiques. Dans certains cas, les cellules en grain peuvent être aussi connectées entre elles par des synapses [Bardy et al. (2010)] ou des jonctions communicantes [Kosaka et al. (2005)].

En fonction de la localisation de leur soma et de leur arborisation dendritique apicale, on distingue plusieurs sous-types de cellules en grain, dont trois principaux [Figure I.7] [Mori et al. (1983); Orona et al. (1983); Nagayama et al. (2014)]. Les cellules de type II ont leur soma dans la couche des cellules en grains profonde, et leurs dendrites apicales dans la partie profonde de la couche plexiforme externe. A l'inverse, les cellules de type III ont leur soma dans la couche des cellules en grains superficielle, et leur arborisation dendritique s'étend jusqu'à la partie superficielle de la couche plexiforme externe. Enfin, les cellules de type I n'ont pas de localisation précise, et leurs dendrites s'étendent à travers l'intégralité de la couche plexiforme.

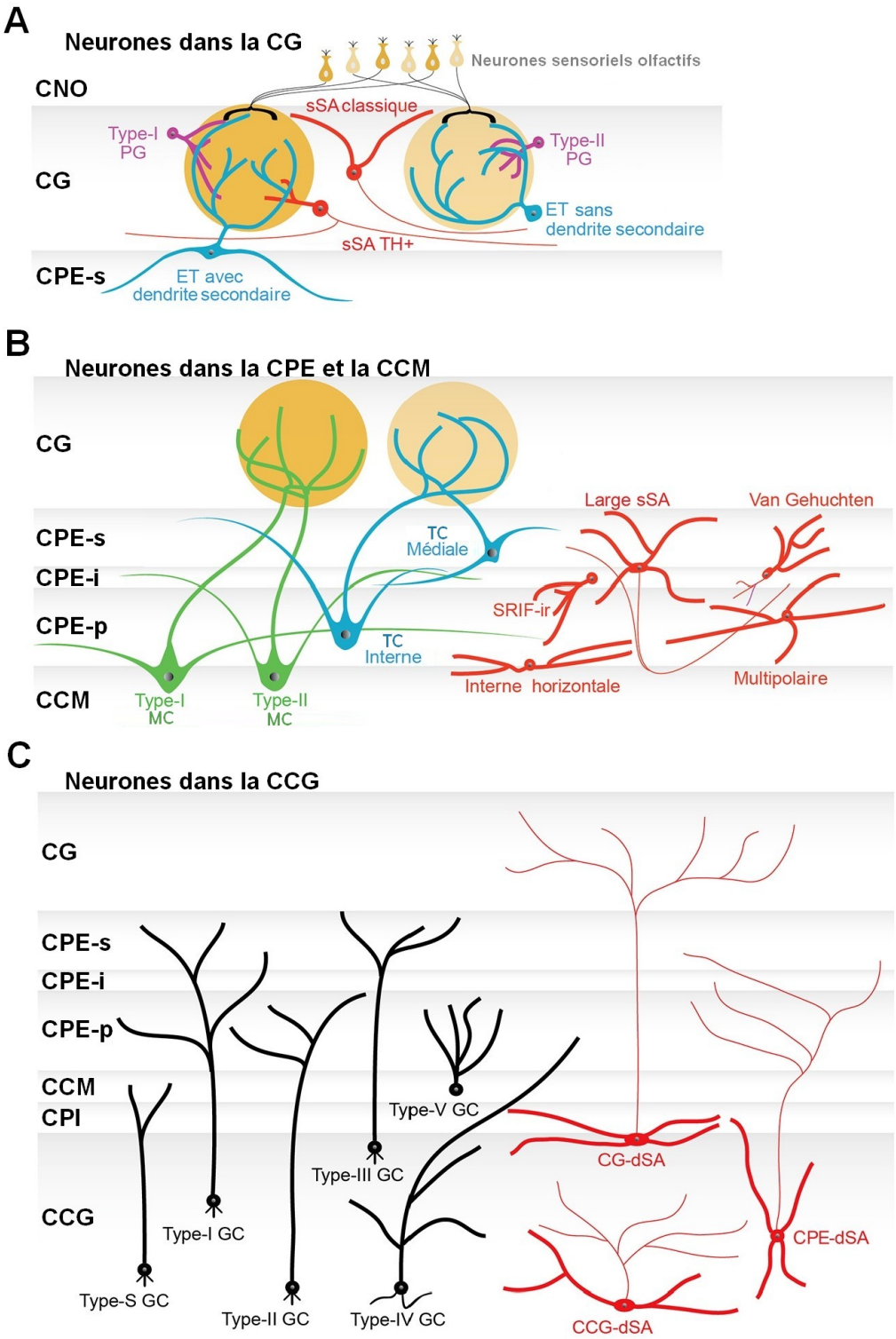

FIGURE I.7 – **Les différentes sous-populations d'interneurones bulbaires**
(A) Neurones dans la couche glomérulaire (CG). (B) Neurones dans les couches plexiforme externe (CPE) et des cellules mitrales (CCM). (C) Neurones dans la couche des cellules en grain (CCG). PG : cellules périglomérulaires (en violet) ; ET : cellules à panache externes (en bleu) ; sSA et dSA : cellules à axone court superficielles et profondes (en rouge) ; MC : cellules mitrales (en vert) ; TC : cellules à panache (en bleu) ; GC : cellules en grain (en noir) ; SRIF-ir : cellules immunoréactives à la somatostatine. Adapté d'après [Nagayama et al. (2014)].

En règle générale, les cellules en grain les plus profondes (type II) forment des synapses dans la couche plexiforme externe profonde et contactent donc plutôt les cellules mitrales, tandis que les cellules en grain les plus superficielles (type III) contactent les cellules à panache dans la couche plexiforme externe superficielle. Les cellules en grain médianes peuvent contacter quant à elles les cellules mitrales et les cellules à panache. En interagissant chacune avec différents types de neurones de projection, les sous-types de cellules en grain pourraient appartenir à des sous-circuits bulbaires distincts, et ainsi être impliquées dans des fonctions différentes au cours du traitement de l'information olfactive.

Trois autres sous-types « non-conventionnels » de cellules en grain ont également été mis en évidence plus récemment ; certaines de leurs propriétés sont cependant toujours méconnues, en particulier leurs cibles postsynaptiques. Les cellules de type IV possèdent des dendrites qui se ramifient directement dans la couche des cellules en grain. Les cellules de type V ont leur soma dans la couche des cellules mitrales, elles n'ont pas de dendrites basales, et une arborisation dendritique apicale beaucoup moins développée, qui s'étend dans la couche plexiforme externe profonde [Merkle et al. (2014)]. Enfin les cellules de type S projettent leurs dendrites dans la couche des cellules mitrales, et peuvent ainsi entrainer chez ces dernières une inhibition périsomatique [Naritsuka et al. (2009)].

Les cellules en grain sont des interneurones GABAergiques : ils expriment la glutamate carboxylase (GAD), l'enzyme permettant la synthèse du GABA à partir du glutamate [Ribak et al. (1977)]. Certaines d'entre elles co-expriment d'autres marqueurs, définissant ainsi des sous-populations cellulaires. On trouve par exemple une sous-population de cellules en grain localisées superficiellement qui expriment la calrétinine [Batista-Brito et al. (2008)]. De manière similaire, l'expression de 5T4, une protéine transmembranaire riche en leucine, est retrouvée de manière spécifique dans une sous-population de cellules en grain superficielles, probablement des cellules de type III [Imamura et al. (2006); Yoshihara et al. (2012)]. En revanche, peu de marqueurs spécifiques des cellules en grain profondes ont été observés : une sous-catégorie de cellules profondes exprimant la neurogranine, une protéine qui se lie à la calmoduline, a tout de même été mise en évidence [Gribaudo et al. (2009)]. Les propriétés électrophysiologiques des cellules en grain profondes et superficielles présentent également quelques différences [Carleton et al. (2003)].

Si les sous-populations de cellules en grain peuvent être distinguées par des critères morphologiques ou moléculaires, elles présentent néanmoins une relative homogénéité de fonction : elles inhibent les cellules principales, au niveau de synapses dendrodendritiques réciproques [Price, Powell (1970e)]. Les deux partenaires synaptiques constituent ainsi à la fois l'élément présynaptique et l'élément postsynaptique [Figure I.8]. Au niveau de cette synapse, la cellule en grain exprime des récepteurs AMPA et NMDA [Sassoè-Pognetto, Ottersen (2000); Sassoè-Pognetto et al. (2003)]. La cellule principale exprime quant à elle des récepteurs ionotropiques au GABA de type A ($GABA_A$) [Panzanelli et al. (2005)] ;

ces récepteurs ont été observés au niveau postsynaptique de la synapse inhibitrice, mais aussi au niveau présynaptique de la synapse excitatrice [Panzanelli et al. (2004)].

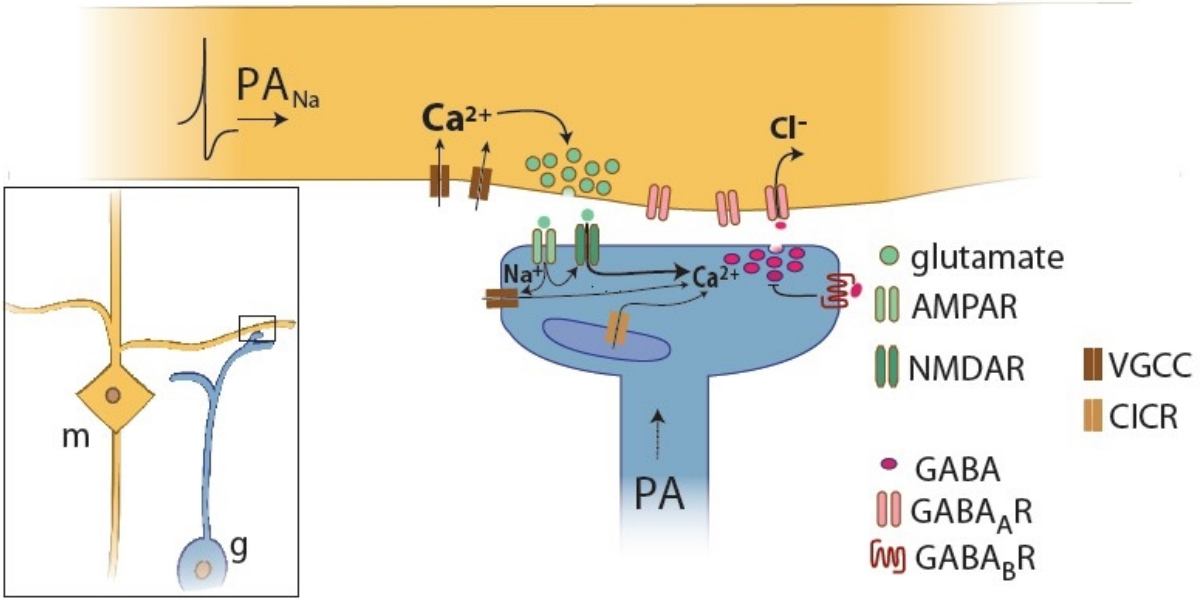

FIGURE I.8 – **La synapse réciproque dendrodendritique**
La propagation d'un potentiel d'action dans les dendrites latérales des cellules principales (cellules mitrales, M) provoque un influx de Ca^{2+}, qui lui-même entraine la libération de glutamate. Le glutamate active alors principalement les récepteurs NMDA (NMDAR) au niveau des épines dendritiques des cellules en grain. L'activation des NMDAR est à l'origine d'un influx de Ca^{2+}, pouvant mener à une concentration en Ca^{2+} intracellulaire suffisante pour déclencher directement la libération de GABA au niveau des dendrites des cellules principales. Alternativement, la libération de glutamate par les cellules principales peut activer les récepteurs AMPA (AMPAR) et dépolariser les épines des cellules en grain. La dépolarisation entraine l'activation des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants (VGCCs) et donc un influx de Ca^{2+}, entrainant la libération de GABA. Cette libération de GABA par les cellules en grain peut aussi être entrainée par des potentiels d'action dépendant du recrutement des VGCCs. Adapté d'après [Lepousez et al. (2013)].

L'activation d'une cellule mitrale se traduit par la formation de potentiels d'action, qui se propagent du soma vers les dendrites apicales et latérales des cellules. L'arrivée de potentiels d'action provoque alors l'ouverture des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants : l'entrée locale de Ca^{2+} dans les dendrites latérales des cellules principales entraine la fusion de vésicules contenant du glutamate et donc sa libération dans l'espace synaptique [Isaacson, Strowbridge (1998)]. Le glutamate libéré se retrouve alors au niveau des épines dendritiques des cellules en grain, et se lie aux récepteurs ionotropiques au glutamate, à la fois aux récepteurs AMPA et NMDA. L'activation des récepteurs AMPA par le glutamate entraine une libération de GABA assez indirecte. Elle entraine tout d'abord un influx de Na^+, et donc une dépolarisation de la membrane de la cellule en grain. Cette dépolarisation entraine ensuite l'activation de canaux Ca^{2+} voltage-dépendants, et donc

un influx de Ca^{2+}, entrainant la fusion vésiculaire et la libération de GABA. L'activation des récepteurs NMDA par le glutamate provoque quant à elle un influx de Ca^{2+}, qui peut être suffisant pour déclencher directement la libération de GABA au niveau des dendrites des cellules principales, indépendamment de la génération de potentiels d'action. L'activation postsynaptique des récepteurs ionotropiques au glutamate peut donc directement ou indirectement induire en retour une libération de GABA sur les dendrites des cellules principales. L'inhibition postsynaptique des cellules principales se fait via les récepteurs $GABA_A$. On a donc dans un premier temps l'activation des cellules en grain par les cellules principales, puis dans un second l'inhibition des cellules principales par les cellules en grain : on parle ainsi de synapse réciproque.

Les récepteurs NMDA semblent jouer un rôle dominant dans le fonctionnement de cette synapse réciproque [Isaacson, Strowbridge (1998)]. En effet, l'augmentation directe de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} induite par l'activation des récepteurs NMDA peut être suffisante pour entrainer la libération de GABA [Schoppa et al. (1998); Chen et al. (2000); Halabisky et al. (2000)]. Le récepteur NMDA est normalement bloqué par des ions Mg^{2+} en conditions physiologiques : l'activation des dendrites proximales des cellules en grain par les collatérales d'axones des cellules principales pourrait permettre la levée du blocage, et donc la facilitation de l'inhibition des cellules principales [Halabisky, Strowbridge (2003)]. De manière intéressante, cette synapse peut aussi fonctionner en l'absence de potentiel d'action. Dans ce cas, la simple dépolarisation membranaire des cellules peut entrainer l'activation de canaux Ca^{2+} voltage-dépendants, et donc la propagation d'un signal calcique dans les dendrites des cellules suffisant pour induire la libération de neurotransmetteur [Isaacson, Strowbridge (1998); Charpak (2001); Margrie et al. (2001); Debarbieux et al. (2003)].

Via les synapses dendrodendritiques réciproques, les cellules en grain peuvent être à l'origine de différentes formes d'inhibition des cellules principales [Margrie et al. (2001)]. La première forme est une inhibition dite « récurrente » : les cellules en grain inhibent dans ce cas les cellules principales ayant entrainé leur propre activation [Figure I.9]. L'inhibition récurrente diminue ainsi la durée des décharges répétitives des cellules principales. La deuxième forme est une inhibition dite « latérale », c'est-à-dire l'inhibition non pas d'une seule cellule mais d'un groupe de cellules [Figure I.9]. Comme cela a déjà été mentionné, chaque cellule en grain contacte en effet plusieurs cellules principales. Cette connectivité leur donne la capacité d'inhiber des cellules mitrales voisines, et provoque donc cette inhibition latérale [Isaacson, Strowbridge (1998)]. L'inhibition latérale permet ainsi de rehausser les contrastes d'activité entre des populations cellulaires voisines. Il est intéressant de noter que l'inhibition latérale, comme l'inhibition récurrente, ne dépend pas nécessairement de potentiels d'action sodiques : en effet, les dendrites des cellules en grain, comme celles des cellules principales, peuvent générer et propager des signaux calciques permettant la libération de GABA. En fonction du niveau d'excitation de la

cellule en grain, les variations de Ca^{2+} peuvent être locales ou globales, entrainant donc une inhibition récurrente ou latérale, respectivement [Wienisch, Murthy (2016)]. Dans le cas de l'inhibition récurrente locale, la libération de GABA ne requiert pas de potentiel d'action somatique, et est confinée à une seule épine dendritique [Bywalez et al. (2015)]. En revanche, dans le cas de l'inhibition latérale globale, l'activation des épines des cellules en grain est suffisamment importante pour se propager jusqu'au soma et permettre la formation de potentiels d'action. Ceux-ci peuvent ensuite se propager à travers tout l'arbre dendritique et entrainer une libération globale de GABA au niveau des centaines d'épines de l'arbre dendritique [Egger et al. (2003, 2005); Zelles et al. (2006)]. Ces deux modes de propagation possèdent des cinétiques distinctes : l'inhibition locale est assez lente et dépend des récepteurs NMDA [Isaacson, Strowbridge (1998)] alors que les potentiels d'action produits par l'entrée de Ca^{2+} mènent à une inhibition globale plus rapide [Schoppa (2006)]. Fait intéressant, l'inhibition latérale affecte différemment les cellules principales : les courants engendrés par l'inhibition latérale sont plus larges et moins synchrones dans les cellules mitrales que dans les cellules à panache [Geramita et al. (2016)]. Ces différences seraient en partie dues au recrutement de classes distinctes de cellules en grain (superficielles ou profondes) par les deux populations de cellules principales. Enfin, les cellules principales peuvent être la cible d'une inhibition dite « en avant » ou « *feed-forward* » : l'activation des cellules en grain par des collatérales d'axones des cellules principales ou des fibres provenant d'autres aires cérébrales entraine l'inhibition des cellules principales.

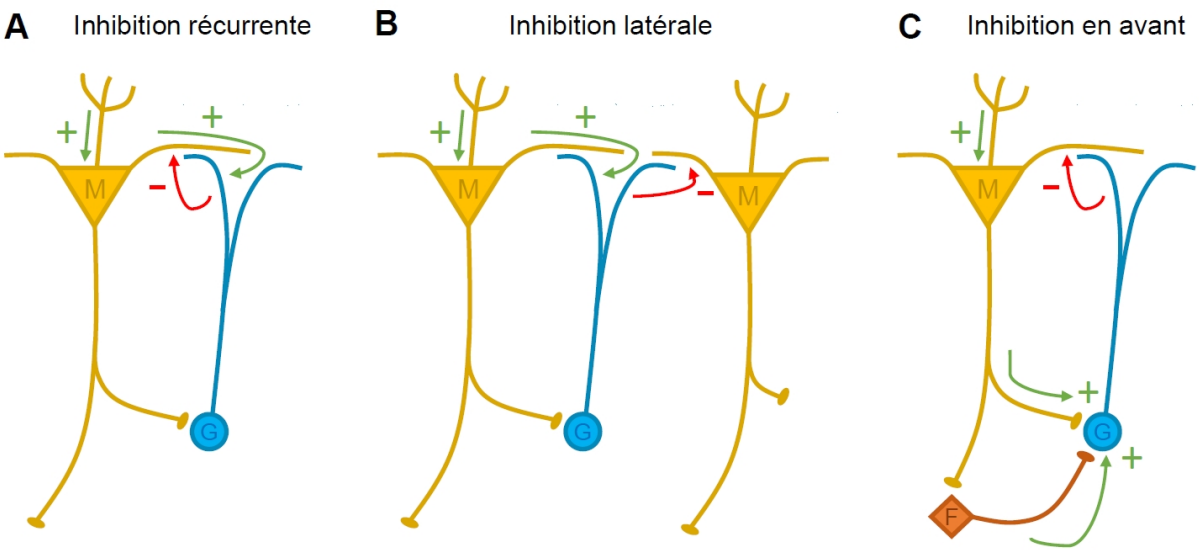

FIGURE I.9 – **Les formes principales d'inhibition**
(A) Inhibition récurrente : la cellule mitrale (M) active la cellule en grain (G) qui inhibe en retour cette même cellule mitrale. (B) Inhibition latérale : la 1ère cellule mitrale active la cellule en grain, qui inhibe ensuite la 2e cellule mitrale voisine. (C) Inhibition « en avant » : la cellule mitrale, via une collatérale d'axone ou une fibre centrifuge (F) provenant d'une autre région cérébrale, active la cellule en grain qui inhibe ensuite la cellule mitrale.

Outre l'inhibition des cellules principales via l'activation des récepteurs $GABA_A$, la diffusion périsynaptique de GABA entraine aussi l'activation des récepteurs métabotropiques $GABA_B$ présents sur les épines des cellules en grain, et donc l'autoinhibition de ces cellules [Isaacson, Vitten (2003)]. L'activation des récepteurs $GABA_B$ empêche une nouvelle libération de GABA, en inhibant les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants à haut seuil d'activation, et permet de moduler l'inhibition dendrodendritique. Les cellules en grain peuvent aussi être la cible d'une inhibition « en avant » : les cellules principales activent des interneurones dans les couches profondes du bulbe, qui inhibent ensuite les cellules en grain [Burton, Urban (2015)]. Les cellules principales peuvent donc activer directement ou inhiber indirectement les cellules en grain.

I.B.3.b Les cellules périglomérulaires

Les cellules périglomérulaires constituent la majorité des interneurones présents dans la couche glomérulaire [Parrish-Aungst et al. (2007)]. Elles possèdent un corps cellulaire de petite taille, compris entre 5 à 10 μm de diamètre. Leur arborisation dendritique est très ramifiée, mais généralement limitée à un seul glomérule, ou occasionnellement à quelques glomérules. La plupart des cellules périglomérulaires possèdent également un axone de longueur variable, qui peut s'étendre tangentiellement et atteindre cinq ou six glomérules [Pinching, Powell (1971c,a,b); Hayar et al. (2004a)]. Il existe cependant des sous-populations de cellules périglomérulaires ne possédant pas d'axone [Kosaka, Kosaka (2011, 2016)]. Au sein d'un glomérule, les cellules périglomérulaires reçoivent majoritairement des afférences en provenance des dendrites des neurones sensoriels, et d'autres interneurones inhibiteurs de la couche glomérulaire. En retour, elles forment avec les cellules principales des synapses axodendritiques ou dendrodendritiques réciproques, et peuvent également former entre elles des synapses réciproques [Murphy et al. (2005)].

Les cellules périglomérulaires sont très hétérogènes et peuvent être classées en différentes catégories en fonction leur morphologie, leur organisation synaptique, les neurotransmetteurs qu'elles expriment ou leurs propriétés électrophysiologiques [Figure I.7] [Kosaka et al. (1998); McQuiston, Katz (2001); Kosaka, Kosaka (2005); Ying et al. (2012)]. On peut tout d'abord distinguer deux catégories de neurones en fonction de leur organisation synaptique et de leur arborisation dendritique, les cellules de type I et de type II. Un glomérule est classiquement divisé en deux compartiments distincts : le premier comprend les prolongements des neurones sensoriels olfactifs et le deuxième les prolongements des différentes populations de neurones bulbaires [Kosaka et al. (1998); Kasowski et al. (1999)]. Les cellules de type I ont des dendrites plus longues qui s'étendent dans les deux compartiments, tandis que les dendrites des cellules de type II s'étendent uniquement dans le deuxième compartiment [Kosaka et al. (1998)]. Cette observation suggère d'ailleurs que les cellules de type II ne reçoivent pas d'afférences directes des neurones sensoriels olfactifs.

En parallèle, deux autres catégories de cellules périglomérulaires ont pu être distinguées, selon leurs propriétés électrophysiologiques [Shao et al. (2009); Kiyokage et al. (2010)]. La première catégorie est plutôt activée par des afférences monosynaptiques directes des neurones sensoriels olfactifs, tandis que la deuxième catégorie semble être activée par des afférences polysynaptiques, notamment via les cellules à panache externe. Cependant, ces catégories ne correspondent pas exactement aux cellules de type I et II : en effet, s'il est possible que les cellules de type II soient exclusivement activées par des afférences polysynaptiques bulbaires, les cellules de type I devraient, en principe, être activées par les deux types d'afférences.

Les cellules périglomérulaires peuvent être classées en fonction du neurotransmetteur produit : elles sont GABAergiques, mais certaines d'entre elles expriment aussi la tyrosine hydroxylase (TH) et produisent de la dopamine [Kosaka et al. (1998); Kosaka, Kosaka (2005)]. Elles présentent également une grande diversité moléculaire, et expriment une grande variété de marqueurs. En particulier, elles expriment soit la TH, soit la calbindine, soit la calrétinine, ces trois marqueurs étant mutuellement exclusifs [Kosaka et al. (1995); Kiyokage et al. (2010)]. Les cellules exprimant la TH correspondent aux cellules de type I, et celles qui expriment la calbindine et la calrétinine correspondent aux cellules de type II. La population exprimant la calbindine représenterait 30-45% de l'ensemble des cellules périglomérulaires, contre 10-15% pour celles exprimant la calrétinine et 15% pour celles exprimant la TH [Parrish-Aungst et al. (2007)]. De manière intéressante, le phénotype dopaminergique des cellules périglomérulaires semble dépendre de la présence d'entrées sensorielles fonctionnelles : l'occlusion des narines [Baker et al. (1993)] ou la destruction de l'épithélium [Ferraris et al. (1997)] entraine une diminution du niveau d'expression de la TH. Les cellules périglomérulaires peuvent aussi co-exprimer d'autres marqueurs, comme la neurocalcine ou la parvalbumine [Parrish-Aungst et al. (2007)].

Grâce à leur localisation et à leur connectivité, les cellules périglomérulaires jouent un rôle dans la régulation des entrées sensorielles, en agissant à la fois sur les terminaisons des neurones sensoriels et sur les dendrites des cellules principales [Murphy et al. (2005)]. Les synapses entre les cellules principales et les cellules périglomérulaires sont des synapses dendrodendritiques réciproques, similaires à celles étudiées pour les cellules en grain. L'activation de ces synapses peut provoquer une inhibition latérale des cellules principales, consécutive à la stimulation sensorielle [Najac et al. (2015)]. La libération de GABA par les cellules périglomérulaires et sa diffusion extrasynaptique entraine aussi l'activation de récepteurs $GABA_B$ au niveau des terminaisons axonales des neurones sensoriels ; cela limite alors une nouvelle libération de glutamate [Nickell et al. (1994); Aroniadou-Anderjaska et al. (2000)]. Cette inhibition présynaptique peut être provoquée par le GABA, mais également par la dopamine. En effet, suite à leur activation par les neurones sensoriels olfactifs ou par des neurones bulbaires, les cellules périglomérulaires peuvent libérer de la dopamine, qui va diffuser à l'intérieur du glomérule. Comme pour le GABA, la dopamine

agit sur les terminaisons axonales des neurones sensoriels et entraine une diminution de la probabilité de libération du glutamate [Hsia et al. (1999); Ennis et al. (2001)], qui se traduit par une augmentation de la deuxième réponse suite à une double stimulation. L'inhibition de la transmission synaptique au niveau des synapses des terminaisons sensorielles constitue en cela un mécanisme d'adaptation du système olfactif à des présentations prolongées d'odeurs.

I.B.3.c Les cellules à axone court et autres interneurones

Outre les cellules en grain et les cellules périglomérulaires, il existe dans le bulbe d'autres populations d'interneurones inhibiteurs. Un certain nombre d'entre eux sont regroupés sous le terme de cellules à axone court : on les retrouve dans quasiment toutes les couches du bulbe olfactif. En fonction de leur localisation, on peut ainsi distinguer plusieurs catégories de cellules à axone court : les cellules à axone court superficielles sont situées dans la couche glomérulaire, alors que les cellules à axone court profondes sont situées dans la couche des cellules en grain [Figure I.7]. Parmi les cellules à axone court superficielles, on trouve des cellules « classiques » [Pinching, Powell (1971c,a)], et des cellules exprimant la TH et produisant de la dopamine [Aungst et al. (2003); Kiyokage et al. (2010)]. Les cellules classiques étendent leurs dendrites dans l'espace interglomérulaire, alors que l'arborisation dendritique des cellules exprimant la TH s'étend à plusieurs glomérules. Les cellules classiques reçoivent des afférences des cellules périglomérulaires, des cellules à panache externes et d'autres cellules à axone court ; en retour, elles envoient des efférences réciproques vers ces mêmes cellules et peuvent également inhiber les cellules principales [Liu et al. (2016)]. A l'inverse, les cellules TH^+ connectent uniquement les cellules à panache externes : elles reçoivent des afférences de celles appartenant au même glomérule, et envoient des efférences vers des cellules situées dans d'autres glomérules [Nagayama et al. (2014)].

Au sein de la couche des cellules en grain, on trouve différents types de cellules à axone court profondes [Price, Powell (1970c); Schneider, Macrides (1978); Eyre et al. (2008)]. Leur nombre a été estimé à près de 13500 chez le rat [Eyre et al. (2009)], elles sont donc près de 200 fois moins nombreuses que les cellules en grain. Ces cellules expriment une grande variété de marqueurs de neurones GABAergiques : parvalbumine, somatostatine, calbindine, calrétinine... Néanmoins, aucun de ces marqueurs n'est spécifique des cellules à axone court, et ils ne sont retrouvés que dans certaines sous-populations de cellules [Eyre et al. (2008)]. Classiquement, on distinguait quatre types principaux de cellules à axone court profondes, en fonction de leur morphologie et de leur localisation : les cellules de Blanes, de Golgi, de Cajal et les cellules horizontales [Schneider, Macrides (1978); Nagayama et al. (2014)]. Les cellules de Blanes sont les plus nombreuses, et possèdent un corps cellulaire assez gros, entre 16 et 23 μm de diamètre. Elles ont une forme étoilée

caractéristique, avec des dendrites recouvertes de nombreuses épines. Les cellules de Golgi sont également présentes dans la couche des cellules en grain : leur soma est légèrement plus petit que celui des cellules de Blanes (entre 12 et 22 μm) et leurs dendrites ne possèdent que très rarement des épines. Les cellules de Cajal et les cellules horizontales ont les plus petits corps cellulaires (entre 15 et 18 μm), ont des dendrites lisses, et leur localisation est restreinte à la couche des cellules mitrales et à la couche plexiforme interne. Plus récemment, une autre classification a été proposée, en fonction de la localisation et de la morphologie axonale des différents types de cellules [Eyre et al. (2008)]. Trois principaux sous-types ont pu ainsi être mis en évidence : les cellules dont les axones s'étendent principalement dans la couche glomérulaire (dSA-CG), dans la couche plexiforme externe (dSA-CPE), et dans la couche des cellules en grain superficielle (dSA-CCG) [Eyre et al. (2008); Burton et al. (2017)]. Cette nouvelle classification recoupe en partie la classification classique : les dSA-CPE correspondraient plus au moins aux cellules de Blanes et aux cellules de Cajal, tandis que les dSA-CG et dSA-CCG ressembleraient aux cellules de Golgi et aux cellules horizontales.

Les cellules à axone court profondes reçoivent des collatérales d'axone des cellules principales. En règle générale, elles inhibent les cellules en grain [Burton, Urban (2015)] ; elles peuvent aussi étendre leurs axones vers des régions du cortex olfactif, même si ces projections sont beaucoup moins fréquentes que celles des cellules principales [Eyre et al. (2008, 2009)]. Néanmoins, chaque sous-type cellulaire semble impliqué dans différents microcircuits du bulbe. Les cellules de Blanes inhibent effectivement les cellules en grain [Pressler, Strowbridge (2006)], tout comme les cellules de Golgi [Pressler et al. (2013)]. Certaines sous-populations peuvent aussi contacter sélectivement d'autres cellules à axone court profondes [Gracia-Llanes et al. (2003)]. Enfin, les cellules de type dSA-CG sont quant à elles réciproquement connectées aux cellules à panache, externes ou non, mais pas aux cellules mitrales, et provoquent l'inhibition des cellules périglomérulaires [Burton et al. (2017)].

Ensemble, toutes ces études montrent la grande diversité de cellules à axone court, et la diversité des microcircuits dans lesquels elles sont impliquées. Les cellules de Blanes et de Golgi semblent en particulier bien positionnées pour moduler l'excitabilité des cellules en grain, tandis que les cellules dSA-CG semblent plutôt être impliquées dans les microcircuits de la couche glomérulaire. Dans les deux cas, elles semblent en bonne position pour réguler, indirectement ou non, l'inhibition des cellules principales.

La couche plexiforme externe contient également différentes sous-populations d'interneurones locaux, la majorité étant GABAergique [Figure I.7] [Schneider, Macrides (1978)]. Ils présentent des caractéristiques anatomiques et neurochimiques distinctes, et peuvent être catégorisés en fonction de leur morphologie et de marqueurs moléculaires. Les interneurones de la couche plexiforme externe expriment en effet une grande variété de

marqueurs, notamment des protéines de liaison au calcium comme la calbindine, la calrétinine, la neurocalcine ou la parvalbumine [Briñón et al. (1999)]. Si la quasi-totalité de ces interneurones expriment la calrétinine, seul un tiers exprime la parvalbumine ; néanmoins ces derniers ont été l'objet de nombreuses études. Les cellules exprimant la parvalbumine peuvent être divisées en cinq catégories : les cellules à axone court superficielles, les cellules de Van Gehuchten, les cellules multipolaires, les cellules horizontales internes et les cellules à axone court internes [Kosaka et al. (1994)]. Bien que certaines d'entre elles soient considérées comme des cellules à axone court, la présence d'un axone chez ces cellules n'est malgré tout pas si évidente [Kosaka et al. (1994, 1998)]. De manière intéressante, ces interneurones forment des synapses réciproques avec les cellules principales, comme les cellules en grain, et peuvent ainsi moduler les efférences bulbaires [Toida et al. (1994); Hamilton et al. (2005); Huang et al. (2013); Kato et al. (2013); Miyamichi et al. (2013)]. D'autres interneurones de la couche plexiforme externe sont considérés comme n'ayant pas d'axone : c'est le cas des cellules de Van Gehuchten, ainsi que d'une sous-population exprimant la somatostatine [Lepousez et al. (2010)]. Ces dernières étendent leurs dendrites dans la couche plexiforme externe profonde, là où se trouvent les dendrites latérales des cellules mitrales, et pourraient donc établir des connexions spécifiques avec elles. La majorité des fonctions de ces interneurones reste néanmoins méconnue.

Il existe donc une très grande variété de types cellulaires dans le bulbe olfactif. La transmission synaptique inclut à la fois des signaux excitateurs et inhibiteurs qui coexistent et s'équilibrent mutuellement. L'intégration de tous ces signaux peut alors conduire à l'émergence de rythmes oscillatoires dans les circuits bulbaires.

I.B.4 La génération des rythmes oscillatoires bulbaires

Dans le bulbe olfactif, les interactions entre les cellules principales et les différents interneurones inhibiteurs sont à l'origine d'activités rythmiques globales, reflétant une synchronisation des populations neuronales. Le bulbe olfactif est en effet caractérisé par des oscillations de ses potentiels de champ locaux, qui correspondent à la somme extracellulaire des activités électriques enregistrées dans une région donnée. L'activité oscillatoire des potentiels de champ locaux du bulbe olfactif a d'ailleurs été l'une des premières activités rythmiques à avoir été enregistrée dans le cerveau [Adrian (1950)].

On distingue dans le bulbe olfactif plusieurs types de rythmes, en fonction de leurs gammes de fréquence [Buonviso et al. (2003)]. Les oscillations thêta sont les plus lentes ; leur fréquence est comprise entre 1 et 12 Hz. Elles sont liées au rythme respiratoire, qui est compris entre 1 et 4 Hz au repos, et peut atteindre 12 Hz lorsque les animaux explorent de nouvelles odeurs [Kay, Stopfer (2006); Kay et al. (2009)]. Ces oscillations thêta pourraient être engendrées par les afférences rythmiques provenant des neurones sensoriels olfactifs [Cang, Isaacson (2003); Margrie, Schaefer (2003); Phillips et al. (2012)]. En conséquence,

le potentiel de membrane et l'activité de décharge des cellules principales du bulbe sont grandement corrélés au rythme respiratoire et suivent une dynamique oscillatoire [Cang, Isaacson (2003); Margrie, Schaefer (2003); Fukunaga et al. (2012); Phillips et al. (2012)]. Néanmoins l'activité des deux populations de cellules est couplée à différentes phases du rythme respiratoire : la dépolarisation des cellules à panache a lieu précocement durant la phase d'inspiration, alors que celle des cellules mitrales est plus tardive [Fukunaga et al. (2012)]. Ce décalage de phase serait dû aux interneurones inhibiteurs, et notamment aux neurones du réseau glomérulaire qui coordonnent l'activité thêta [Fukunaga et al. (2014)]. Enfin, l'activité des cellules en grain peut être également modulée par le rythme respiratoire [Youngstrom, Strowbridge (2015)], mais cette modulation est différente si l'animal est anesthésié ou éveillé [Cazakoff et al. (2014)].

Les oscillations les plus rapides sont les oscillations gamma, dont la fréquence est comprise entre 40 et 100 Hz. Ces oscillations sont « imbriquées » dans les oscillatoires thêta, et sont observées à la transition entre le pic d'inhalation et l'exhalation [Buonviso et al. (2003)]. De nombreuses études ont montré que cette activité gamma était due aux interactions entre les cellules principales et les cellules en grain au niveau des synapses dendrodendritiques réciproques [Neville, Haberly (2003); Lagier et al. (2004); Bathellier et al. (2006); Lepousez, Lledo (2013); Fukunaga et al. (2014)]. Ces oscillations peuvent être subdivisées en oscillations lentes (40-60 Hz), qui ont lieu plus précocement au cours du cycle de respiration, et en oscillations rapides plus tardives (60-100 Hz) : elles pourraient être originaires respectivement des interactions avec les cellules à panache et les cellules mitrales [Manabe, Mori (2013)].

Enfin, les oscillations beta ont une gamme de fréquence intermédiaire, entre 15 et 40 Hz ; elles commencent pendant l'exhalation précoce et durent jusqu'à la fin de l'inhalation Buonviso et al. (2003). Si ces oscillations peuvent être générées par l'exposition aux odeurs, elles ne sont cependant pas systématiques [Neville, Haberly (2003)].

L'information olfactive apportée par les neurones sensoriels est donc intégrée et codée dans le bulbe selon des dimensions spatiales et temporelles. Pour être fonctionnel, ce code doit être lu et déchiffré par des structures présentes en aval [Uchida et al. (2014)]. Les cellules principales du bulbe olfactif vont donc ensuite transmettre l'information sensorielle vers les différentes structures du cortex olfactif.

I.C Échanges d'informations entre bulbe et cortex

I.C.1 Les connexions centripètes du bulbe vers le cortex

I.C.1.a Une connectivité avec des régions spécifiques

Après avoir transité par le bulbe olfactif, l'information olfactive est ensuite transmise vers les régions du cortex olfactif primaire via le tractus olfactif latéral [Figure I.10]. Le cortex olfactif primaire désigne ici l'ensemble des structures qui reçoivent une projection directe du bulbe olfactif, même si toutes ne possèdent pas une structure corticale typique. Les principales structures du cortex olfactif recevant des projections bulbaires sont le noyau olfactif antérieur (AON), le cortex piriforme antérieur et postérieur, le tubercule olfactif, l'amygdale corticale et le cortex entorhinal latéral. Dans une moindre mesure, on retrouve aussi des connexions vers la *tenia tecta* et le noyau du tractus olfactif latéral [Heimer (1968); Davis et al. (1978); Shipley, Adamek (1984)]. Les projections vers le cortex olfactif sont nombreuses, et toutes ces aires forment un large réseau fortement interconnecté qui contribue au traitement de l'information sensorielle. Les structures du cortex olfactif primaire transmettent ensuite les informations à d'autres aires corticales ou sous-corticales non olfactives. On trouve notamment des projections vers l'hippocampe, l'hypothalamus, le thalamus, ainsi que vers les cortex olfactifs secondaires constitués des cortex orbitofrontal et insulaire. Le système olfactif possède ainsi certaines particularités. Tout d'abord, à la différence des autres systèmes sensoriels, l'information olfactive n'est pas relayée par le thalamus avant d'atteindre le cortex olfactif : le seul relai est donc le bulbe olfactif. Le bulbe pourrait donc remplir les fonctions assurées par le thalamus pour les autres modalités sensorielles [Shepherd (2005); Kay, Sherman (2007)] ; ce point sera abordé plus en détail dans la discussion. Fait remarquable, seules trois synapses séparent les neurones sensoriels de ceux de régions cérébrales fortement impliquées dans les émotions comme l'amygdale, et dans la mémoire comme le cortex entorhinal ou l'hippocampe. Cette proximité anatomique laisse supposer l'existence d'un lien privilégié entre olfaction, émotion et mémoire.

De manière intéressante, les deux populations de cellules principales du bulbe olfactif ne transmettent pas l'information vers le cortex olfactif de manière identique [Haberly, Price (1977); Nagayama et al. (2004); Igarashi et al. (2012)]. Toutes projettent vers les zones les plus antérieures du cortex olfactif, comme l'AON, le cortex piriforme antérieur et le tubercule olfactif, bien que les cellules à panache ne projettent pas vers la *tenia tecta* [Mori, Sakano (2011)]. A l'inverse, seules les cellules mitrales projettent vers les zones les plus postérieures comme le cortex piriforme postérieur et entorhinal, le noyau du tractus olfactif latéral, et l'amygdale corticale. Les cellules mitrales et à panache forment donc deux voies parallèles de projection vers le cortex olfactif, et apportent chacune depuis le bulbe des informations olfactives différentes.

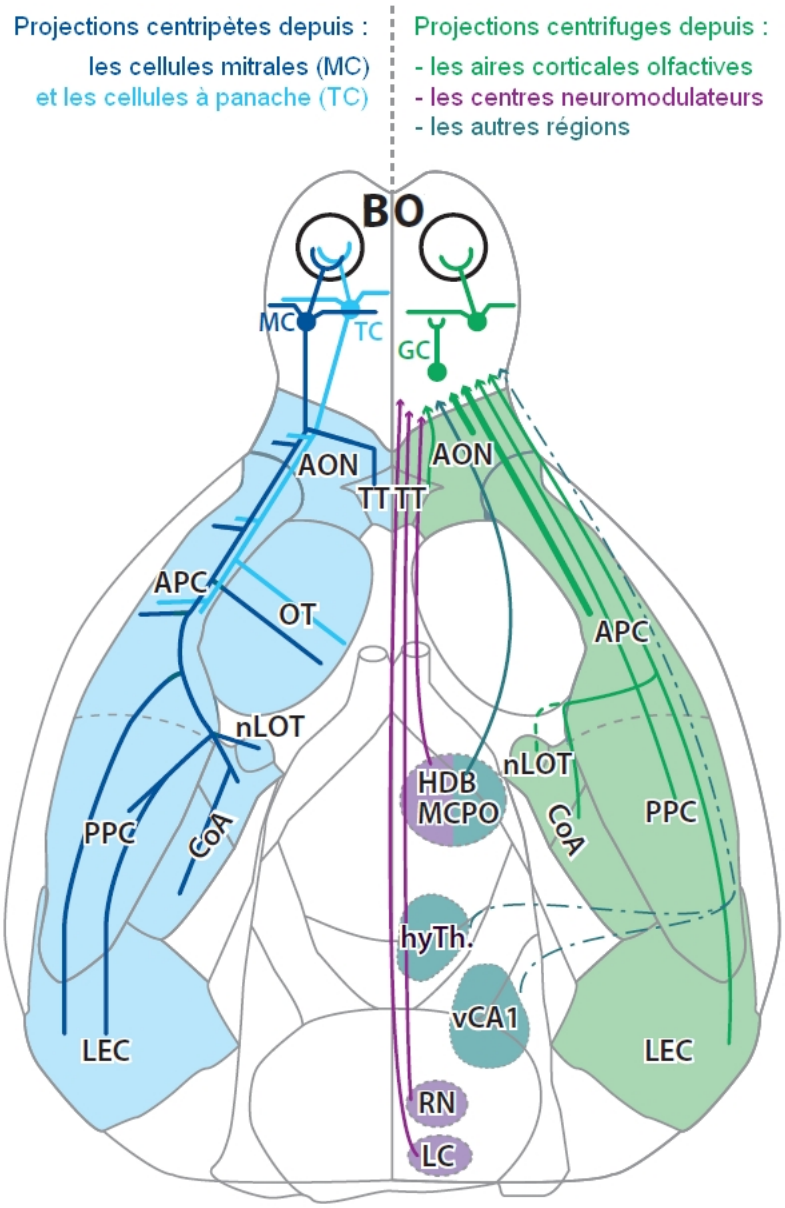

FIGURE I.10 – **Efférences et afférences du bulbe olfactif**
(Gauche) Schéma d'une coupe transversale de cerveau montrant les projections axonales efférentes des cellules mitrales (MC ; en bleu foncé) et à panache (TC ; en bleu clair). (Droit) Schéma montrant l'origine et la diversité des afférences du bulbe olfactif. Les aires corticales olfactives (en vert) sont réciproquement connectées au bulbe olfactif (BO). Des régions du cerveau neuromodulatrices (en violet) projettent aussi vers le bulbe. On peut également noter que la région HDB/MCPO dans le télencéphale basal envoie vers le bulbe des projections GABAergiques en plus des neuromodulatrices. AON : noyau olfactif antérieur ; TT : *tenia tecta* ; APC : cortex piriforme antérieur ; OT : tubercule olfactif ; PPC : cortex piriforme postérieur ; nLOT : noyau du tractus olfactif latéral ; CoA : amygdale corticale ; LEC : cortex entorhinal latéral ; HDB/MCPO : noyau du bras horizontal de la bande diagonale de Broca / noyau magnocellulaire préoptique ; RN : noyau du raphé ; LC : *locus coeruleus* ; hyTh : hypothalamus ; vCA1 : région ventrale de partie 1 de la corde d'Ammon de l'hippocampe. Adapté par G. Lepousez et C. Mazo d'après [Mori, Sakano (2011)].

I.C.1.b La représentation des informations dans le cortex olfactif

Les différentes régions du cortex olfactif reçoivent des projections diverses et codent des informations distinctes : les représentations de ces informations varient donc considérablement en fonction des régions [Ghosh et al. (2011); Miyamichi et al. (2011); Sosulski et al. (2011)]. Nous nous concentrerons essentiellement sur les deux régions recevant le plus grand nombre de projections : le noyau olfactif antérieur (AON) et le cortex piriforme.

L'AON est la région la plus antérieure du cortex olfactif, localisée entre le bulbe olfactif et le cortex piriforme [Haberly, Price (1978b); Reyher et al. (1988)]. On distingue deux sous-régions principales : la *pars externa* (AONpE), une fine couche cellulaire dense entourant la partie rostrale de l'AON, et la *pars principalis* (AONpP), une structure corticale composée de deux couches, la couche 1 plus superficielle et la couche 2 plus profonde [Figure I.11]. La *pars principalis* peut être elle-même subdivisée en plusieurs parties : la *pars medialis* (AONpm), la *pars dorsalis* (AONpd), la *pars lateralis* (AONpl) et la *pars ventroposterior* (AONpvp). Il existe une très grande variété de neurones dans l'AON [Brunjes et al. (2005); Kay, Brunjes (2014)]. On trouve notamment des cellules pyramidales, nommées ainsi à cause de leur forme triangulaire : ce sont des cellules de projection majoritairement excitatrices, classiquement observées dans les structures corticales. Selon leur localisation et les subdivisions où elles se trouvent, les cellules pyramidales de la couche 2 de l'AONpP possèdent des morphologies et des propriétés électrophysiologiques différentes. Il existe également dans l'AONpP diverses populations d'interneurones, que l'on peut distinguer par leur morphologie, leurs marqueurs moléculaires et leurs propriétés électrophysiologiques. Les projections des cellules principales du bulbe arrivent dans l'AON au niveau de la couche 1a ; au niveau de la couche 1b, on retrouve aussi des afférences en provenance de l'AON controlatéral, du cortex piriforme antérieur, et des dendrites de neurones de la couche 2 de l'AON.

Il existe une organisation topographique des projections des cellules principales du bulbe dans l'AONpE, selon les axes dorso-ventral et médio-latéral : les cellules présentes dans la partie dorsale du bulbe projettent leurs axones vers la partie dorsale de l'AONpE, et de même pour les parties ventrales, médiales et latérales [Schoenfeld, Macrides (1984); Scott et al. (1985); Brunjes et al. (2005); Miyamichi et al. (2011)]. Cette organisation topographique a aussi été mise en évidence dans l'AONpP [Ghosh et al. (2011)]. Les cartes olfactives observées dans le bulbe sont donc en partie maintenues dans l'AON. Fait intéressant, cette organisation topographique est observée pour les afférences en provenance du bulbe ipsilatéral, mais aussi du bulbe controlatéral [Schoenfeld, Macrides (1984); Yan et al. (2008)]. Les neurones de l'AONpE joueraient donc un rôle important dans l'intégration et les échanges bilatéraux des informations olfactives ; ils peuvent notamment détecter la localisation d'une source d'odeur, en comparant les signaux provenant des narines ipsi- et contro-latérales [Kikuta et al. (2010)].

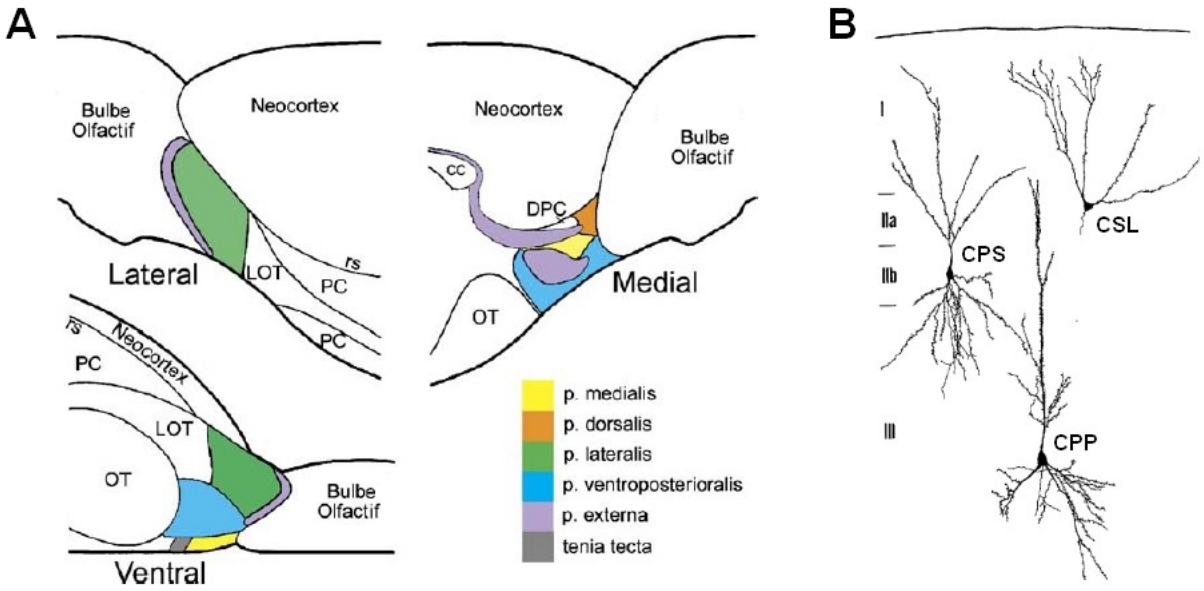

FIGURE I.11 – **Organisation anatomique de l'AON et du cortex piriforme**
(A) Coupes sagittales en vues latérale (en haut à gauche) et médiale (en haut à droite), et coupe horizontale en vue ventrale (en bas à gauche), permettant de mettre en évidence la localisation de l'AON dans le cerveau et l'organisation de ses différentes parties (en couleurs). LOT : tractus olfactif latéral ; OT : tubercule olfactif ; PC : cortex piriforme ; cc : corps calleux. Adapté d'après [Brunjes et al. (2005)]. (B) Organisation laminaire des neurones principaux dans le cortex piriforme. La couche I est la plus superficielle, et comprend les terminaisons axonales de cellules projetant depuis le bulbe olfactif ou l'AON. La couche II, intermédiaire, comprend deux types de neurones principaux : les cellules semi-lunaires (CSL) localisées dans la couche IIa, et les cellules pyramidales superficielles (CPS) localisées dans la couche IIb. Enfin, la couche III, la plus profonde, comprend des cellules pyramidales profondes (CPP). De nombreux interneurones inhibiteurs sont également présents dans la couche III (non représentés ici). Adapté d'après [Haberly, Price (1978a)].

L'autre région ciblée majoritairement par les cellules principales du bulbe est le cortex piriforme, en particulier sa partie antérieure. Le cortex piriforme constitue la région la plus étendue du cortex olfactif, et est situé dans la partie ventrale du cerveau, derrière l'AON. Il est composé de trois couches, caractéristique d'un paléocortex [Figure I.11] [Haberly, Price (1978a)]. Comme pour l'AON, la couche 1 du cortex piriforme est la plus superficielle, et comprend des terminaisons axonales : celles des cellules principales du bulbe olfactif pour la couche 1a, et celles de neurones de l'AON pour la couche 1b. On trouve également dans cette couche des interneurones inhibiteurs. La couche 2 intermédiaire comprend essentiellement des cellules pyramidales, divisées en deux types : des cellules dites semi-lunaires dans la couche 2a, et des cellules pyramidales superficielles dans la couche 2b. Ces deux types de cellules possèdent des propriétés synaptiques et électriques spécifiques, et répondent différemment aux stimulations sensorielles [Suzuki, Bekkers (2006)]. La couche 3 est quant à elle composée à la fois de cellules pyramidales profondes et d'interneurones GABAergiques, notamment des cellules multipolaires.

Les différentes cellules du cortex piriforme antérieur sont fortement interconnectées : une cellule pyramidale est connectée avec des centaines d'autres cellules pyramidales, et peut aussi directement activer des interneurones, qui vont ainsi moduler l'excitation [Franks et al. (2011)]. Ces connexions varient selon le type cellulaire. Les cellules semi-lunaires activent les cellules pyramidales superficielles de la couche 2b, ainsi que des interneurones de la couche 3, mais il n'existe pas de connexions récurrentes entre elles [Choy et al. (2017)]. En revanche, des connexions récurrentes existent entre les cellules pyramidales superficielles [Wiegand et al. (2011)]. Les cellules pyramidales des couches 2b et 3 reçoivent ainsi de plus fortes afférences intracorticales, tandis que les cellules semi-lunaires reçoivent de plus fortes afférences du bulbe olfactif [Suzuki, Bekkers (2011)]. De plus, les connexions récurrentes intracorticales, et pas les connexions bulbaires, sont spécifiquement sensibles à une modulation via les récepteurs $GABA_B$ [Franks, Isaacson (2005); Poo, Isaacson (2009)]. L'existence de catégories de cellules pyramidales ayant des connexions différentes pourrait permettre le traitement parallèle d'informations de natures diverses. De plus, les différentes populations d'interneurones sont à l'origine de formes d'inhibition distinctes : ceux présents dans la couche 1 permettent une inhibition antérograde ou « en avant » (« *feed-forward* »), alors que ceux de la couche 3 génèrent une inhibition « en retour » (« *feedback* ») [Stokes, Isaacson (2010); Suzuki, Bekkers (2012)].

Dans le cortex piriforme, chaque neurone reçoit des informations en provenance de multiples glomérules [Apicella et al. (2010)] : les projections des cellules principales bulbaires issues d'un même glomérule sont éparses et distribuées dans toute la structure. A la différence de l'AON, il n'existe donc pas d'organisation topographique dans le cortex piriforme, à la fois antérieur et postérieur [Illig, Haberly (2003); Rennaker et al. (2007); Stettler, Axel (2009); Poo, Isaacson (2009); Ghosh et al. (2011); Miyamichi et al. (2011); Sosulski et al. (2011)]. La topographie bulbaire est perdue au profit d'un codage distribué dans un ensemble de neurones corticaux : chaque neurone cortical peut répondre à des combinaisons d'odeurs spécifiques [Yoshida, Mori (2007)]. Cette convergence de signaux provenant de glomérules différents sur un même neurone cortical pourrait être importante pour le traitement des odeurs dans le cortex piriforme, et permettre ainsi l'analyse synthétique des stimuli sensoriels [Haberly (2001)]. Cependant, le taux global de décharge des neurones du cortex piriforme est sensible au timing de l'activation, en particulier ceux présents dans le cortex piriforme postérieur [Haddad et al. (2013)]. Ainsi, le code temporel présent dans le bulbe olfactif est transformé dans le cortex piriforme postérieur en une représentation basée sur le taux de décharge des neurones ; cela démontre la pertinence de l'existence d'un code temporel dans le bulbe.

I.C.1.c Des régions corticales interconnectées

L'AON et le cortex piriforme reçoivent donc des afférences directes en provenance du bulbe olfactif ; c'est aussi le cas du cortex entorhinal latéral, des tubercules olfactifs, qui font partie du striatum ventral, et des noyaux de l'amygdale corticale [Figure I.10]. Il est intéressant de préciser que toutes ces régions sont aussi fortement interconnectées : elles reçoivent des afférences en provenance de nombreuses régions corticales et sous-corticales, et envoient des efférences vers ces mêmes régions et/ou des régions différentes.

Par exemple, le cortex piriforme reçoit des afférences d'autres régions olfactives comme l'AON, comme cela a déjà été évoqué précédemment ; des neurones localisés dans des régions non olfactives, comme le cortex orbitofrontal ou l'amygdale basolatérale, projettent également vers le cortex piriforme, et en particulier vers sa partie postérieure [Haberly (2001); Calu et al. (2007)]. Le recrutement de ces afférences intracorticales déterminerait largement la force de la transmission synaptique des cellules pyramidales corticales en réponse aux odeurs, et serait donc tout aussi primordiale que les afférences provenant du bulbe [Poo, Isaacson (2011)]. En retour, le cortex piriforme antérieur envoie des efférences réciproques vers de nombreuses régions, comme l'AON et le cortex orbitofrontal, mais également vers les tubercules olfactifs, l'amygdale corticale ou le cortex entorhinal [Haberly, Price (1978a); Haberly (2001); Chen et al. (2014); Diodato et al. (2016)].

L'AON est aussi fortement interconnecté avec de nombreuses structures corticales et sous-corticales : il reçoit notamment des afférences depuis le cortex piriforme, les noyaux du télencéphale basal ou l'hippocampe ventral, et projette vers l'hypothalamus latéral ou les tubercules olfactifs [Brunjes et al. (2005)]. Le cortex entorhinal est connecté de manière réciproque avec le cortex piriforme [Mouly, Di Scala (2006)], et projette également vers l'hippocampe par la voie perforante latérale [Hjorth-Simonsen, Jeune (1972); Leitner et al. (2016)], ainsi que vers l'amygdale basolatérale et corticale [McDonald, Mascagni (1997)]. Enfin, les tubercules olfactifs sont connectés réciproquement avec le *nucleus accumbens*, l'aire tegmentale ventrale et de multiples noyaux amygdaloïdes, et projettent également vers le noyau caudé et le putamen [Wesson, Wilson (2011); Gadziola et al. (2015)].

I.C.2 Les connexions centrifuges du cortex vers le bulbe

Si le bulbe olfactif envoie de nombreuses projections vers les aires corticales via ses cellules principales, il reçoit également en retour de nombreuses connexions dites centrifuges ou « *top-down* », en provenance de ces mêmes régions, mais aussi de régions ne recevant pas d'afférences directes [Figure I.10]. Ces projections afférentes sont plus nombreuses que les projections efférentes, et le bulbe olfactif reçoit deux types d'afférences centrifuges : des projections en provenance de régions du cortex olfactif, et des afférences neuromodulatrices.

I.C.2.a Les fibres centrifuges corticales excitatrices

La grande majorité des fibres centrifuges corticales qui innervent le bulbe sont glutamatergiques, et proviennent de différentes régions comme l'AON (54% des fibres), le cortex piriforme antérieur (36% des fibres) et postérieur, l'amygdale corticale, le noyau du tractus olfactif latéral et dans une moindre mesure la *tenia tecta* [Price, Powell (1970a,b); Davis et al. (1978); De Olmos et al. (1978); Davis, Macrides (1981); Carson (1984); Shipley, Adamek (1984)]. Les connexions entre le bulbe et le cortex olfactif sont donc toutes réciproques, excepté pour le tubercule olfactif, qui reçoit des fibres centripètes mais n'envoie pas de fibres centrifuges. Quelques études ont également mis en évidence l'existence de fibres centrifuges en provenance d'autres régions, comme l'hippocampe ventral, appartenant au circuit dédié à la régulation des émotions, et l'hypothalamus [Carson (1984); Shipley, Adamek (1984)].

Quelle que soit leur région d'origine, les fibres centrifuges corticales innervent en grande majorité la couche des cellules en grain, bien que certaines innervent également les couches plexiforme externe et glomérulaire [Davis, Macrides (1981); Luskin, Price (1983)]. Les cellules en grain sont donc des cibles des fibres centrifuges, qui les contactent au niveau des synapses glutamatergiques asymétriques [Price, Powell (1970a,b)] ; néanmoins, les fibres corticales connectent principalement les cellules à axone court [Boyd et al. (2012)].

Toutes les projections centrifuges ne sont pas identiques, et elles diffèrent notamment en fonction de leur région de provenance. Dans l'AON, les neurones qui projettent vers le bulbe sont distribués dans toutes les couches de la structure, et leurs projections peuvent atteindre à la fois les bulbes ipsi- et contro-latéral [Haberly, Price (1978b); De Olmos et al. (1978); Davis, Macrides (1981); Luskin, Price (1983); Shipley, Adamek (1984)]. Néanmoins, les sous-régions de l'AON envoient vers le bulbe des projections distinctes. Les terminaisons axonales des neurones de l'AONpvp sont retrouvées principalement au niveau de la couche des cellules en grain superficielle et de la couche glomérulaire profonde, pour les bulbes ipsi-latéral et contro-latéral. L'AONpm projette quant à lui principalement vers la couche des cellules en grains profonde du bulbe ipsi-latéral, mais très peu vers les autres couches du bulbe. De plus, les projections de l'AONpE et l'AONpP vers le bulbe contro-latéral sont organisées différemment. Les projections de l'AONpE présentent une organisation topographique selon l'axe dorso-ventral : les fibres originaires de la partie ventrale de l'AONpE projettent vers la partie ventrale du bulbe, et de même pour la partie dorsale [Yan et al. (2008)]. A l'inverse, les projections de l'AONpP vers le bulbe contro-latéral proviennent majoritairement des régions ventrales de l'AON [Padmanabhan et al. (2016)]. Fonctionnellement, l'activation des fibres centrifuges venant de l'AON entraine l'excitation directe des cellules en grain, et des cellules à axones courts superficielles, périglomérulaires et à panache externes [Markopoulos et al. (2012)] ; une inhibition disynaptique des cellules principales bulbaires a également été mise en évidence.

L'activation des fibres centrifuges de l'AON peut aussi entrainer de faibles réponses excitatrices dans les cellules principales du bulbe, suggérant l'existence d'un contact direct entre ces cellules. Fait intéressant, des récepteurs $GABA_B$ ont été mis en évidence au niveau des terminaisons axonales des fibres centrifuges : l'activation de ces récepteurs entraine une baisse de la transmission synaptique entre fibres centrifuges et cellules en grain, mais n'affecte pas l'excitation directe des cellules principales [Mazo et al. (2016)].

Les caractéristiques des fibres centrifuges en provenance du cortex piriforme antérieur sont différentes de celles de l'AON. En effet, les neurones envoyant des projections vers le bulbe ne sont pas distribués à travers toute la région : ils sont principalement situés dans la couche 2b et la couche 3, et très peu dans la couche 2a [Haberly, Price (1978b); Shipley, Adamek (1984); Diodato et al. (2016)]. De plus, à la différence de l'AON, le cortex piriforme antérieur n'envoie quasiment pas de projections centrifuges vers le bulbe controlatéral [Davis, Macrides (1981); Luskin, Price (1983); Boyd et al. (2012)]. Ces projections atteindraient à la fois la couche des cellules en grain et la couche glomérulaire [Boyd et al. (2012); Otazu et al. (2015)]. Des gradients d'innervation dans le bulbe ont également pu être mis en évidence : plus les fibres centrifuges sont originaires des parties caudales du cortex piriforme antérieur, plus elles atteindront les parties profondes du bulbe olfactif, et donc les cellules en grain profondes [Hintiryan et al. (2012)]. Comme les cellules en grain profondes et superficielles contactent respectivement les cellules mitrales et les cellules à panache, les fibres centrifuges pourraient avoir des fonctions différentes selon leur origine.

D'un point de vue fonctionnel, les fibres centrifuges originaires du cortex piriforme antérieur sont hautement connectées avec les cellules en grain, et elles ciblent principalement leurs dendrites proximales ou leurs somas dans la couche des cellules en grain [Laaris et al. (2007)]. L'activation de ces fibres centrifuges entraine alors l'excitation des cellules en grain, et donc indirectement l'inhibition disynaptique (« *feed-forward* ») des cellules principales du bulbe olfactif [Balu et al. (2007); Boyd et al. (2012)]. On observe aussi comme pour l'AON de faibles réponses excitatrices dans les cellules principales du bulbe suite à l'activation des fibres, suggérant l'existence d'une connexion directe entre ces cellules. Outre les cellules en grain, les fibres centrifuges en provenance du cortex piriforme antérieur sont aussi connectées avec les cellules périglomérulaires, et les cellules à axone court superficielles et profondes [Boyd et al. (2012)]. Enfin, si les connexions centripètes entre bulbe olfactif et cortex piriforme antérieur ne présentent pas d'organisation topographique, les résultats sont différents pour les connexions centrifuges : les neurones du cortex piriforme proches les uns des autres seraient plus susceptibles de projeter leurs axones vers des régions similaires du bulbe olfactif [Padmanabhan et al. (2016)]. Il existe donc une certaine organisation des fibres centrifuges, qui pourrait refléter l'existence de stratégies de codage de l'information olfactive.

I.C.2.b Les fibres centrifuges neuromodulatrices

Les fibres centrifuges neuromodulatrices qui connectent le bulbe olfactif proviennent de trois structures cérébrales précises, et reposent sur la libération de différents neurotransmetteurs [Shipley, Adamek (1984)]. Ces neurotransmetteurs peuvent alors moduler le fonctionnement des circuits neuronaux en agissant sur la transmission synaptique.

Les projections cholinergiques proviennent du télencéphale basal, plus précisément du noyau du bras horizontal de la bande diagonale de Broca (HDB) et du noyau préoptique magnocellulaire (MCPO). Les noyaux HDB/MCPO sont la source principale d'acétylcholine dans le cerveau, et la région d'où partent le plus grand nombre de fibres neuromodulatrices projetant vers le bulbe [Carson (1984)]. Ces afférences innervent la grande majorité des couches du bulbe, mais elles connectent plus abondamment la couche glomérulaire, et dans une moindre mesure la couche des cellules en grain [Ichikawa, Hirata (1986); Rothermel et al. (2014)]. Les fibres cholinergiques forment principalement des synapses avec des interneurones, comme les cellules périglomérulaires et les cellules en grain ; un effet direct sur les cellules principales a également été mis en évidence, probablement basé sur une libération non synaptique d'acétylcholine [Kasa et al. (1995)]. L'acétylcholine peut agir sur deux types de récepteurs : les récepteurs ionotropiques nicotiniques, nommés ainsi car la nicotine est l'un de leurs agonistes, et les récepteurs métabotropiques muscariniques, ayant pour agoniste la muscarine. Les cellules périglomérulaires et les cellules principales sont principalement activées via les récepteurs nicotiniques, synaptiques et extrasynaptiques [Castillo et al. (1999)]. De manière intéressante, l'activation des récepteurs nicotiniques peut aussi atténuer les réponses des cellules mitrales suite à leur stimulation par les neurones sensoriels olfactifs : les stimuli faibles sont « filtrés », et seuls les stimuli plus forts sont transmis aux cellules mitrales [D'Souza, Vijayaraghavan (2012)]. Bien que peu présents dans les couches superficielles, on trouve tout de même des récepteurs muscariniques chez des interneurones dopaminergiques, dont l'activité est modulée par l'activation de ces récepteurs [Pignatelli, Belluzzi (2008)]. L'activité des cellules en grain est quant à elle régulée principalement via l'activation des récepteurs muscariniques ; néanmoins, les effets engendrés suite à l'activation de ces récepteurs sont moins clairs et assez variables. Lorsque l'acétylcholine se fixe sur les récepteurs muscariniques au niveau de leurs somas, elle diminue leur excitabilité et entraine leur inhibition. En revanche, l'activation des récepteurs muscariniques au niveau des dendrites des cellules en grain entraine leur excitation, augmente la libération de GABA et donc l'inhibition des cellules principales [Castillo et al. (1999); Pressler et al. (2007)]. Enfin, l'activité des cellules à axone court profondes peut être modulée par l'activation de récepteurs nicotiniques [Burton et al. (2017)].

La libération d'acétylcholine induit donc des réponses variables des cellules principales du bulbe, et module la nature des informations qui parviennent au cortex olfactif. *In vivo*, les conséquences de l'activation des fibres cholinergiques sont différentes selon que soient

activés les somas des neurones ou leurs terminaisons axonales dans le bulbe. L'activation des somas des neurones cholinergiques directement dans le noyau HDB entraine l'inhibition des réponses spontanées des cellules principales du bulbe, ainsi que des cellules en grain et périglomérulaires [Ma, Luo (2012)]. A l'inverse, l'activation des terminaisons axonales des fibres cholinergiques dans le bulbe induit l'augmentation de l'activité spontanée ou évoquée par les odeurs des cellules principales [Rothermel et al. (2014)]. Ces résultats variables pourraient s'expliquer par le fait que les neurones cholinergiques des noyaux HDB/MCPO innervent aussi de nombreuses autres régions comme l'AON ou le cortex piriforme, qui peuvent moduler différemment l'activité bulbaire. L'activation des somas des neurones cholinergiques peut donc entrainer des réponses indirectes dans le bulbe.

Les projections sérotoninergiques innervent le bulbe olfactif depuis les noyaux médian et dorsal du raphé, localisés dans le tronc cérébral [McLean, Shipley (1987b,a)]. La sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) ainsi libérée pourrait permettre de moduler la perception olfactive [Petzold et al. (2009); Lottem et al. (2016)]. Dans le bulbe, la couche glomérulaire est principalement innervée par des fibres en provenance du raphé médian, tandis que le raphé dorsal innerve plutôt la couche des cellules en grain [Steinfeld et al. (2015)]. Néanmoins, si la sérotonine est détectée au niveau des terminaisons axonales des fibres dans la couche glomérulaire, ce n'est quasiment pas le cas dans la couche des cellules en grain [McLean, Shipley (1987b,a); Steinfeld et al. (2015)]. Il est donc possible que les fibres centrifuges en provenance du noyau dorsal du raphé modulent l'activité bulbaire par l'intermédiaire d'un autre type de neurotransmetteur. Des neurones exprimant la GAD, l'enzyme responsable de la production de GABA, ont notamment été mis en évidence dans ce noyau [Fu et al. (2010)].

Il existe 6 types différents de récepteurs à la sérotonine, du 5-HT1 au 5-HT6 ; ces récepteurs sont tous métabotropiques, excepté le récepteur 5-HT3 qui est ionotropique. De nombreuses populations cellulaires du bulbe expriment ces récepteurs, et peuvent ainsi être les cibles des fibres sérotoninergiques [Gracia-Llanes et al. (2010a)]. Dans les cellules mitrales et à panache, l'expression de récepteurs de type 5-HT2A a été mise en évidence. L'activation de ces récepteurs par la sérotonine peut entrainer l'excitation directe des cellules, même si cette excitation directe semble plus fréquente pour les cellules mitrales que pour les cellules à panache [Hardy et al. (2005); Liu et al. (2012); Schmidt, Strowbridge (2014); Kapoor et al. (2016)]. Néanmoins, la libération de sérotonine peut aussi entrainer l'inhibition des cellules principales. Cette inhibition indirecte est provoquée par l'excitation d'interneurones GABAergiques de la couche glomérulaire, comme les cellules à axone court superficielles, via l'activation de récepteurs 5-HT2C. La libération de GABA au niveau des glomérules peut ensuite entrainer l'inhibition des cellules principales via l'activation des récepteurs $GABA_A$, mais aussi limiter la libération de glutamate au niveau des terminaisons des neurones sensoriels olfactifs via l'activation des récepteurs $GABA_B$ [Hardy et al. (2005); Petzold et al. (2009); Brill et al. (2016)]. Contrairement à ce qui a

été observé pour les neurones de la couche glomérulaire, la sérotonine ne semble pas avoir d'effet direct sur les cellules en grain [Schmidt, Strowbridge (2014)]. Enfin, l'activation *in vivo* des fibres centrifuges sérotoninergiques entraine elle aussi des réponses variables chez les cellules principales du bulbe olfactif [Brunert et al. (2016)]. Ces fibres modulent donc de manière dynamique le traitement de l'information olfactive dans le bulbe, en agissant sur des cibles multiples.

Les projections noradrénergiques innervent le bulbe depuis un autre noyau du tronc cérébral, le *locus coeruleus* [Macrides et al. (1981); McLean et al. (1989); Shipley, Adamek (1984); Shipley et al. (1985)]. Dans le bulbe, ces projections sont distribuées selon un gradient : l'innervation la plus forte se trouve dans les couches profondes, des cellules en grain et plexiforme interne, et l'innervation la plus faible est dans la couche glomérulaire [McLean et al. (1989); Shipley et al. (1985); Gómez et al. (2005)].

Les récepteurs à la noradrénaline, ou récepteurs adrénergiques, sont des récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G. Il existe différents sous-types de récepteurs, qui se distinguent notamment par leurs seconds messagers : on trouve notamment dans toutes les couches du bulbe des récepteurs $\alpha 1$, $\alpha 2$ et β [Nicholas et al. (1993a,b); Woo, Leon (1995)]. Ces récepteurs n'ont pas tous la même affinité pour la noradrénaline : elle est plus forte pour les récepteurs $\alpha 2$ que pour les récepteurs $\alpha 1$. Chaque neurone peut exprimer plusieurs sous-types de récepteurs adrénergiques : par exemple, les cellules mitrales expriment les récepteurs $\alpha 1$, $\alpha 2$ et β, tandis que les cellules en grain expriment les récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$ uniquement. L'activation des récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$ a des effets opposés sur l'activité des cellules en grain [Nai et al. (2009, 2010)]. En activant les récepteurs $\alpha 1$, la noradrénaline augmente l'excitabilité des cellules en grain et donc l'inhibition des cellules mitrales [Mouly et al. (1995); Jiang et al. (1996); Ciombor et al. (1999); Araneda, Firestein (2006)]. A l'inverse, l'activation des récepteurs $\alpha 2$ par la noradrénaline atténue l'excitabilité des cellules en grain : la réduction de la libération de GABA conduit ainsi à une désinhibition des cellules mitrales [Jahr, Nicoll (1982); Trombley (1992); Trombley, Shepherd (1992); Trombley (1994)]. Les récepteurs $\alpha 2$ ont une plus forte affinité pour la noradrénaline et sont donc activés à de faibles concentrations, tandis que les récepteurs $\alpha 1$ sont plus activés pour de fortes concentrations. Ainsi, si la noradrénaline est présente en faible quantité, les cellules principales du bulbe sont désinhibées, et elles sont inhibées si la noradrénaline est présente en forte quantité. La noradrénaline semble également activer de manière directe les cellules mitrales via le récepteur $\alpha 1$ [Hayar et al. (2001)]. L'implication des récepteurs β est moins évidente chez les animaux adultes. Des études ont montré que l'activation des récepteurs β avait peu d'effet sur les cellules mitrales et la transmission glutamatergique au niveau des synapses dendrodendritiques [Trombley (1992); Trombley, Shepherd (1992); Araneda, Firestein (2006)]. Cependant, une modulation de l'activité bulbaire par l'activation des récepteurs β a aussi été mise en évidence [Okutani et al. (1998)]. Ces récepteurs seraient notamment abondants dans les cellules à

panache externes, et augmenteraient leur excitation et l'activité du réseau glomérulaire [Zhou et al. (2016)].

In vivo, l'activation des fibres noradrénergiques semble favoriser les réponses des cellules principales à de faibles stimulations du nerf olfactif, proches du seuil de perception, sans affecter la réponse à de fortes stimulations [Jiang et al. (1996); Devore, Linster (2012)]. Cependant, il a aussi été montré que l'activation de ces fibres, couplée à une présentation d'odeurs, supprime les réponses aux odeurs des cellules principales, et que la libération de noradrénaline diminue les entrées sensorielles, en agissant de manière présynaptique sur les neurones sensoriels olfactifs [Shea et al. (2008); Eckmeier, Shea (2014)]. Ces effets contradictoires de l'action de la noradrénaline restent encore à expliquer.

L'une des caractéristiques communes à toutes ces fibres neuromodulatrices centrifuges est la présence de varicosités, lieux de relargage potentiel de neurotransmetteurs, tout au long de leurs axones. Cette morphologie particulière suggère une action diffuse des neuromodulateurs dans tout le bulbe. A l'inverse, les fibres centrifuges corticales semblent avoir des cibles beaucoup plus précises et clairsemées dans le bulbe olfactif, et pourraient ainsi contrôler l'activité de groupes de neurones restreints [Matsutani, Yamamoto (2008)].

I.C.2.c Les fibres centrifuges inhibitrices

Outre les fibres corticales excitatrices et neuromodulatrices, il existe aussi des fibres centrifuges inhibitrices qui innervent le bulbe olfactif. Comme pour les fibres cholinergiques, ces fibres GABAergiques proviennent essentiellement des noyaux HDB/MCPO dans le télencéphale basal [Zaborszky et al. (1986)]. Dans ce noyau, les deux populations de neurones sont entremêlées, même si les neurones cholinergiques sont localisés plutôt dans la moitié médiale (HDB) tandis que les neurones GABAergiques sont regroupés dans la moitié caudale, et en particulier sa partie latérale (MCPO). Fait intéressant, les neurones GABAergiques seraient plus de deux fois plus nombreux que les neurones cholinergiques [Gritti et al. (1993)]. Les fibres centrifuges GABAergiques sont morphologiquement différentes des fibres cholinergiques, et innervent principalement dans le bulbe la couche des cellules en grain, ainsi que les couches glomérulaire et plexiforme interne [Gracia-Llanes et al. (2010b)]. Les neurones cibles de ces fibres sont GABAergiques : des synapses sont observées au niveau des dendrites des cellules en grain et des cellules périglomérulaires de type 1. L'activation des fibres centrifuges GABAergiques peut ainsi entrainer une inhibition des cellules en grain [Nunez-Parra et al. (2013)]. L'existence de fibres centrifuges GABAergiques provenant d'autres régions est controversée. Si certaines études ont pu mettre en évidence dans le cortex piriforme antérieur des neurones de projection GABAergiques [Zaborszky et al. (1986); Diodato et al. (2016)], d'autres ne sont pas parvenues à ce résultat [Otazu et al. (2015)].

I.C.2.d La modulation de l'activité centrifuge

Dans leur ensemble, les fibres centrifuges régulent l'activité des neurones du bulbe olfactif ; de manière intéressante, l'activité de ces fibres peut elle-même être modulée par d'autres systèmes, et est hautement liée à « l'état interne » des animaux.

De nombreuses études ont notamment montré que l'état d'éveil des animaux peut fortement influencer l'activité des fibres centrifuges et l'activité bulbaire [Tsuno et al. (2008); Kato et al. (2012); Rothermel, Wachowiak (2014); Boyd et al. (2015)]. C'est le cas pour les fibres provenant de l'AON et du cortex piriforme : la force des signaux portés par ces fibres est plus grande chez des animaux éveillés que chez des animaux anesthésiés [Rothermel, Wachowiak (2014); Boyd et al. (2015)]. En effet, l'anesthésie entraine une diminution des réponses centrifuges, qu'elles soient spontanées ou provoquées par des odeurs [Boyd et al. (2015)]. L'activité centrifuge est donc dépendante de l'état interne des animaux, et est augmentée durant l'éveil. En conséquence, l'activité du bulbe olfactif est elle aussi modulée par l'état interne des animaux : l'activité des cellules en grain est augmentée durant l'éveil, et les réponses des cellules principales sont donc plus dispersées [Kato et al. (2012)].

Différents neuromodulateurs peuvent également avoir un impact sur l'activité des fibres centrifuges. C'est notamment le cas de l'ocytocine, qui peut entrainer l'activation des fibres centrifuges en provenance de l'AON, et donc des cellules en grain dans le bulbe olfactif, augmentant ainsi le niveau d'inhibition des cellules principales [Oettl et al. (2016)]. L'activation des récepteurs cannabinoïdes sur les fibres centrifuges peut égaler moduler l'excitation de circuits bulbaires locaux [Iremonger et al. (2013); Pouille, Schoppa (2018)].

La perception olfactive résulte donc de la combinaison de deux types de signaux : des signaux sensoriels, transmis de l'épithélium au cortex via le bulbe olfactif, qui donnent des informations sur le monde extérieur, mais aussi des signaux portés par les projections centrifuges, qui renseignent quant à elles sur « l'état interne » de l'individu. L'intégration de ces signaux permet ensuite la mise en place de comportements adaptés.

I.D Rôles fonctionnels des structures olfactives

Nous nous sommes intéressés jusqu'ici à l'organisation des différents organes et régions cérébrales qui composent le système olfactif. Comme nous l'avons vu, les informations olfactives transitent entre les différentes structures : le traitement de tous ces signaux, et leur intégration globale dans le système, va permettre aux animaux de produire une grande variété de réponses comportementales, adaptées aux odeurs qui leur sont présentées.

I.D.1 Les réponses comportementales aux odeurs

I.D.1.a Les réponses spontanées aux odeurs

Le processus de détection des odeurs constitue nécessairement la première étape de la perception olfactive. En effet, pour pouvoir par la suite mettre en place une réponse comportementale adaptée, il est primordial pour les animaux de détecter correctement les odeurs, y compris à de faibles concentrations ou quand l'odeur d'intérêt est en partie masquée par d'autres odeurs présentes dans l'environnement. Pour mettre en évidence les capacités de détection des animaux en laboratoire, plusieurs méthodes peuvent être utilisées. Une procédure assez simple consiste à cacher dans une cage une source odorante, par exemple de la nourriture, et à évaluer le temps nécessaire à l'animal pour détecter et atteindre cette source odorante [Lazarini et al. (2012); Denizet et al. (2017)]. Il est aussi possible de présenter aux animaux des gammes de dilutions d'odeurs, et ainsi quantifier les seuils de concentration à partir desquels les animaux sont capables de détecter les odeurs et réagir en conséquence. Les gammes de concentrations peuvent être présentées aux animaux dans de simples cages [Mechawar et al. (2004)] ou dans des olfactomètres, des machines automatisées dans lesquelles sont réalisées et présentées les dilutions séquentielles d'odeurs [Slotnick, Pazos (1990); Bodyak, Slotnick (1999); Slotnick, Restrepo (2005)]. Les rongeurs possèdent des capacités de détection développées : ils peuvent notamment distinguer une molécule odorante unique comprise dans une mixture composée de 16 molécules odorantes [Rokni et al. (2014)].

Suite à la détection d'une odeur, celle-ci peut induire différents types de réponses comportementales. En particulier, certaines odeurs entrainent chez les rongeurs des réponses innées : l'animal réagit alors de manière spontanée à l'odeur, même sans avoir eu aucun contact ni expérience préalable avec celle-ci [Li, Liberles (2015)]. Ces comportements sont donc observés chez des animaux complètement naïfs, suggérant que les circuits neuronaux à l'origine de ces comportements sont stéréotypés et déterminés génétiquement [Root et al. (2014)]. Les odeurs à l'origine de réponses innées peuvent être attractives, comme par exemple celle du beurre de cacahuète, naturellement plaisante pour les souris, ou l'odeur de l'urine de femelle pour les souris mâles. Certaines autres odeurs peuvent entrainer une réponse aversive : c'est le cas du triméhtylthiazoline, ou TMT, une molécule présente dans l'urine de renard, prédateur des rongeurs. Ces molécules odorantes sont reconnues par le système olfactif principal, mais les phéromones détectées par le système olfactif accessoire entrainent également des réponses innées chez les animaux. Pour mettre en évidence ces réponses innées, il est possible de calculer le temps passé à proximité d'une odeur et de le comparer à une situation contrôle : les animaux passent logiquement plus de temps près d'une odeur plaisante et ont tendance à éviter les odeurs aversives [Root et al. (2014); Kermen et al. (2016)].

I.D.1.b Les réponses acquises aux odeurs

Certaines odeurs entrainent chez les animaux des réponses spontanées, mais ce n'est pas le cas pour nombre d'entre elles, considérées comme neutres. Néanmoins, dans leur environnement naturel, les animaux apprennent fréquemment à associer une odeur avec une situation positive ou négative. L'expérience et l'apprentissage permettent donc aux animaux d'associer une valeur hédonique à une odeur préalablement neutre. Cette information, qui peut s'avérer primordiale pour la survie de l'individu, pourra ensuite être mémorisée, à court terme et/ou à long terme. En laboratoire, il est possible de reproduire ce type d'apprentissage associatif en utilisant des méthodes de conditionnement, qui permettent à un stimulus neutre de provoquer une réponse qu'il n'induit pas en temps normal. Il existe plusieurs catégories de méthodes de conditionnement. Dans les tâches de conditionnement classique de type pavlovien, l'animal met en relation deux évènements qui se manifestent indépendamment de son comportement : l'apprentissage est « passif » et se fait par association. A l'inverse, dans les tâches de conditionnement opérant, l'animal apprend à faire un lien entre son comportement et un élément de son environnement, comme une odeur : l'apprentissage est actif, et se fait par successions d'essais et d'erreurs.

Les tâches de conditionnement opérant olfactif classiquement utilisées ont pour but d'entrainer l'animal à discriminer deux odeurs, chacune étant associée à une valeur différente. La plupart du temps, l'une des odeurs est associée à une récompense, c'est-à-dire un élément plaisant pour l'individu, qui lui est accordé en échange d'un mérite particulier ou d'un comportement positif. Ces tâches de comportement sont donc motivées par l'obtention de cette récompense, qui favorise l'apprentissage. Il existe différents types de récompenses : il peut s'agir de nourriture, notamment des molécules sucrées, d'eau si les animaux ont soif... L'odeur associée à la récompense est alors considérée comme « renforcée ». Dans le cerveau, de nombreuses structures sont impliquées dans ce « circuit de la récompense » ou système hédonique, qui fournit la motivation nécessaire à la réalisation de comportements adaptés, et participe à l'association entre stimulus sensoriel et récompense [Schultz (2000)]. Ce circuit sera abordé plus en détail dans la discussion.

Comme pour les tests de détection, ces paradigmes de conditionnement opérant peuvent être mis en place dans des olfactomètres automatisés et contrôlés par ordinateur. Plusieurs types de protocoles existent [Friedrich (2006)]. Dans les protocoles dits de « *go/no-go* », seul l'un des stimulus est associé à une récompense, et l'autre est neutre. Les animaux doivent donc apprendre à agir et chercher la récompense uniquement quand le stimulus renforcé est présenté (« *go* ») et ne rien faire quand le stimulus non renforcé est présenté (« *no-go* ») : ce protocole constitue donc une tâche asymétrique [Bodyak, Slotnick (1999); Abraham et al. (2004); Slotnick, Restrepo (2005)]. Un autre protocole, dit de « *choix entre deux alternatives* » ou « *two-alternative choice* » est basé sur un renforcement symétrique : les deux stimuli sont associés à une récompense, mais qui est délivrée à deux localisations

différentes. Les animaux doivent donc apprendre à associer chaque odeur avec une source de récompense localisée précisément [Uchida, Mainen (2003)].

Ces tests comportementaux permettent d'analyser différents paramètres des réponses comportementales des animaux. Il est évidemment possible d'évaluer leurs performances, leurs capacités de discrimination entre des couples d'odeurs, différentes ou très similaires : on parle alors respectivement de tâches faciles ou difficiles. Ainsi, certains couples d'odeurs, non discriminés de manière spontanée, peuvent l'être après conditionnement et renforcement différentiel [Linster et al. (2001, 2002)]. Il également possible d'évaluer le temps de réaction des animaux au cours de l'apprentissage de ces tâches de discrimination [Bodyak, Slotnick (1999); Uchida, Mainen (2003); Abraham et al. (2004); Friedrich (2006)]. Pour discriminer des odeurs, le temps de réaction des animaux est généralement compris entre 200 et 700 ms ; la discrimination peut être réalisée en une seule inspiration. Le type de protocole utilisé peut influencer les temps de réaction : pour une tâche plus difficile, le temps de réaction augmente dans un protocole « *go/no-go* » [Abraham et al. (2004)], alors qu'il reste similaire dans un protocole de « *two-alternative choice* » [Uchida, Mainen (2003)]. Ces résultats, à première vue contradictoires, peuvent néanmoins être expliqués par l'existence d'un compromis entre vitesse et précision, mis en place lors de la tâche : soit l'animal améliore sa précision de réponse en augmentant le temps d'analyse de l'information, soit il répond plus rapidement au détriment de la précision. Le choix de l'une ou l'autre des stratégies dépend notamment du protocole. La mémoire des animaux peut également être testée, en renouvelant l'expérience après un certain laps de temps : si les performances des animaux sont plus élevées que dans une situation contrôle, la tâche a donc été en partie mémorisée [Bodyak, Slotnick (1999)].

Enfin, il est également possible d'induire un apprentissage non-associatif chez les animaux, sans qu'un renforcement ne soit présent : on parle alors d'apprentissage perceptif. Au cours de cet apprentissage, la discrimination entre deux odeurs est progressivement améliorée grâce à l'exposition répétée à ces odeurs [Moreno et al. (2009)].

I.D.2 L'importance fonctionnelle des différentes structures

Suite à la présentation d'une odeur, les réponses comportementales possibles sont très diverses. Au sein des structures cérébrales du système olfactif, certaines populations cellulaires seront alors particulièrement importantes pour la production des différents types de réponses comportementales.

I.D.2.a Le rôle des différentes populations cellulaires du bulbe olfactif

Comme nous l'avons vu précédemment, la présentation d'une molécule odorante donnée entraine la formation d'une carte d'activation glomérulaire temporellement dynamique

à la surface du bulbe olfactif. Les informations contenues dans ces cartes d'activation sont ensuite en partie transmises aux cellules principales. Chaque substance odorante induit donc également l'activation d'une combinaison précise de cellules mitrales et à panache, ou « patron d'activation », qui évolue et se stabilise dans le temps, et qui pourra ensuite être lu et décodé dans les structures corticales. Cependant, que se passe-t-il dans le bulbe lorsqu'un animal est entrainé à discriminer deux odeurs ?

La discrimination spontanée entre deux molécules odorantes est possible si les cartes d'activation glomérulaire correspondantes sont suffisamment distinctes. Plus ces cartes sont proches, plus les animaux montrent des difficultés à discriminer les odeurs [Linster et al. (2001); Rubin, Katz (2001); Korsching (2002)]. Les performances olfactives sont donc corrélées avec le degré de différence entre les cartes d'activation et donc entre les molécules odorantes. Néanmoins, même pour des odeurs très similaires, les cartes d'activation glomérulaire possèdent de subtiles différences, qui peuvent alors servir de base pour la discrimination olfactive, et procurer des informations suffisantes pour rendre possible cette discrimination lorsque les animaux sont soumis à un conditionnement par renforcement [Linster et al. (2002)]. En effet, suite à un apprentissage associatif, les cartes d'activation glomérulaire peuvent être redessinées, et le nombre de glomérules activés est généralement augmenté [Salcedo et al. (2005); Jones et al. (2008); Abraham et al. (2014)]. De manière intéressante, cette augmentation peut être « annulée » par une extinction de l'apprentissage, et la quantité initiale de glomérules activés est alors rétablie [Morrison et al. (2015)]. Les projections des neurones sensoriels olfactifs au niveau des glomérules présentent donc une plasticité structurale et fonctionnelle dépendante de l'apprentissage [Jones et al. (2008); Abraham et al. (2014)].

De manière similaire, les patrons d'activation des cellules principales, et en particulier ceux des cellules mitrales, peuvent être remodelés par l'apprentissage associatif [Gschwend et al. (2015); Chu et al. (2016); Yamada et al. (2017)]. Ainsi, les patrons d'activation correspondant à chacune des odeurs sont progressivement décorrélés et se différencient. Ce processus est nommé « séparation de patrons » ou « *pattern separation* », et peut être à l'origine d'une facilitation de la discrimination d'odeurs similaires. Le degré de séparation de patrons dans une population de cellules principales permet alors de prédire les performances d'apprentissage lors d'une tâche de discrimination difficile [Gschwend et al. (2015)]. Cependant, ce processus est variable selon la difficulté de la tâche de discrimination [Chu et al. (2016)]. Lors d'une tâche de discrimination facile, les patrons d'activation des cellules principales sont déjà suffisamment décorrélés ; au fur et à mesure de l'apprentissage, ils deviennent progressivement moins discrets, ce qui permet d'augmenter l'efficacité du code sensoriel. A l'inverse, lors d'une tâche de discrimination difficile, la superposition initiale des représentations des odeurs est progressivement décorrélée, ce qui permet dans ce cas d'augmenter la robustesse du code, et donc de discriminer plus facilement des odeurs similaires [Chu et al. (2016)].

Quels sont les mécanismes à l'origine de cette décorrélation de l'activité des cellules principales lors d'une tâche de discrimination difficile ? De nombreuses études ont mis en évidence l'importance fonctionnelle des différentes populations d'interneurones inhibiteurs dans ce processus. L'inhibition latérale induite par les interneurones bulbaires permet notamment un raffinement de l'information olfactive transmise aux cellules principales du bulbe [Yokoi et al. (1995); Mori et al. (1999); Lepousez et al. (2013)], et pourrait ainsi faciliter la discrimination en augmentant le contraste entre les patrons d'activation des cellules principales engendrés par des molécules similaires. En effet, une perturbation de l'inhibition des cellules principales entraine une altération de leur séparation de patrons induite par les odeurs ; les capacités des animaux à discriminer des odeurs similaires sont alors sévèrement atteintes [Gödde et al. (2016)]. L'inhibition des cellules principales est donc primordiale pour la discrimination fine des odeurs. S'il a été montré que des cellules dopaminergiques de la couche glomérulaire pouvaient être à l'origine d'une décorrélation des représentations des odeurs [Banerjee et al. (2015)], ce sont cependant les cellules en grain qui semblent les plus importantes pour la facilitation de la discrimination olfactive. D'une part, les cellules en grain sont extrêmement plastiques et sensibles à l'expérience : suite à un apprentissage associatif, leur activité est réorganisée [Busto et al. (2009)], et leurs connexions avec les cellules principales sont modulées de manière dynamique [Huang et al. (2016)]. Réciproquement, la modulation spécifique de l'activité des cellules en grain peut influencer les performances comportementales. La désinhibition des cellules au cours d'un apprentissage associatif entraine une diminution du temps de discrimination, à la fois pour des tâches faciles et difficiles [Nunes, Kuner (2015)]. De plus, l'activation ou l'inhibition des cellules en grain est suffisante pour modifier la séparation de patrons d'activité des cellules principales, et les performances d'apprentissage associées [Abraham et al. (2010); Gschwend et al. (2015)]. Les interactions entre les populations cellulaires dans le bulbe sont donc primordiales pour la mise en place de réponses comportementales adaptées, et constituent la base d'un potentiel apprentissage.

La discrimination olfactive repose également sur la synchronisation des populations cellulaires, et donc l'activité oscillatoire du bulbe. En effet, il a été montré que l'apprentissage associatif peut entrainer des modifications des oscillations beta et gamma, qui varient notamment selon la difficulté de la tâche et le type de conditionnement utilisé [Ravel et al. (2003); Martin et al. (2004); Beshel et al. (2007)]. De plus, la cohérence de décharge des cellules principales dans le rythme gamma procure au réseau assez d'informations pour permettre la différenciation des odeurs, indépendamment de la valeur qui leur est associée [Li et al. (2015)]. Enfin, la manipulation de ces oscillations gamma altère les performances des animaux dans une tâche d'apprentissage difficile [Lepousez, Lledo (2013)] : la synchronisation neuronale rapide est donc cruciale pour la discrimination fine des odeurs.

De manière remarquable, il a également été montré que les cellules principales du bulbe olfactif ne participent pas uniquement au codage de la qualité ou de l'intensité d'une odeur, mais également au codage de la valeur de cette odeur [Kay, Laurent (1999); Doucette, Restrepo (2008); Doucette et al. (2011)]. En effet, lors d'une tâche de conditionnement par renforcement de type « *go/no-go* », les réponses des cellules mitrales sont modifiées au cours de l'apprentissage : les réponses associées aux odeurs renforcées et non renforcées vont diverger progressivement. De plus, une inversion de la valeur associée à chacune des odeurs entraine également une « inversion » des réponses des cellules mitrales : c'est donc bien la valeur de l'odeur, et pas seulement sa qualité, qui est encodée par les cellules mitrales. Le réseau bulbaire permet donc de moduler de manière précoce les représentations des odeurs, d'une manière significative et pertinente dans un contexte donné.

Le réseau bulbaire est également impliqué dans certaines formes d'apprentissage social. Durant la transmission sociale d'une préférence alimentaire, les animaux associent des odeurs alimentaires avec les partenaires sociaux qui les leur présentent. De manière intéressante, l'exposition à ces odeurs conditionnées entraine une potentiation à long terme (LTP) des synapses dendrodendritiques entre les cellules en grain et les cellules principales du bulbe, et constituent donc un substrat de la mémoire olfactive à long terme conditionnée socialement [Liu et al. (2017)].

Enfin, les populations neuronales bulbaires participent au traitement des odeurs entrainant des réponses innées. La destruction des structures glomérulaires dans la partie dorsale du bulbe olfactif altère les réponses innées aux odeurs aversives, mais n'empêche pas la réalisation d'un conditionnement associatif [Kobayakawa et al. (2007)] : certains glomérules sont donc associés aux réponses acquises et d'autres aux réponses innées. Les cellules en grain semblent également impliquées dans les réponses innées aux odeurs : les odeurs attractives et aversives entrainent une activation différentielle des cellules en grain en fonction de leur positionnement sur l'axe antéro-postérieur du bulbe [Kermen et al. (2016)].

I.D.2.b Le rôle des différentes régions du cortex olfactif

Suite au traitement des informations dans le bulbe, le cortex olfactif, en association avec d'autres aires corticales et sous-corticales, organise l'intégration finale des informations, olfactives et non olfactives, et permet la représentation de l'odeur, son apprentissage, sa mémorisation, et sa potentielle association avec une valeur hédonique.

Chaque région du cortex olfactif est impliquée dans des fonctions particulières [Wilson, Sullivan (2011); Wilson et al. (2014)]. Le cortex piriforme est primordial pour réaliser des tâches de discrimination olfactive, en particulier des tâches d'apprentissage perceptif

basées sur la discrimination d'odeurs complexes [Staubli et al. (1987)]. Une amélioration des performances de discrimination est ainsi corrélée à une meilleure séparation de patrons dans le cortex piriforme [Chapuis, Wilson (2012)]. De manière intéressante, la nature des informations encodées dans le cortex piriforme antérieur ou postérieur est différente. Les informations encodées dans le cortex piriforme antérieur concernent essentiellement l'identité, la qualité de l'odeur ressentie [Kadohisa, Wilson (2006)] alors que le codage de valeurs associatives est plutôt limité [Roesch et al. (2006)]. A l'inverse, dans le cortex piriforme postérieur, le codage de la valeur des odeurs est beaucoup plus important [Calu et al. (2007)]. De plus, le cortex piriforme reçoit de nombreuses afférences en provenance de régions telles que le cortex orbitofrontal ou l'amygdale basolatérale, qui sont également impliquées dans la représentation des valeurs et l'apprentissage associatif [Schoenbaum, Roesch (2005); Schoenbaum et al. (2003)]. Le codage de la valeur des odeurs dans le cortex piriforme pourrait donc être en partie permis par ces connexions.

Le cortex entorhinal semble être impliqué dans l'apprentissage associatif, en particulier dans des tâches d'association avec une récompense [Mouly et al. (2001)], et dans le stockage des informations et la mémorisation [Thanos, Slotnick (1997); Ferry et al. (2006)]. Récemment, il a également été démontré que la voie directe connectant le cortex entorhinal latéral à la région CA1 de l'hippocampe dorsal est essentiel pour l'apprentissage associatif olfactif [Li et al. (2017)].

Le tubercule olfactif est lui aussi impliqué dans l'apprentissage associatif. En effet, le taux de décharge des neurones du tubercule olfactif code la valeur des odeurs conditionnées, et précède les réponses comportementales : l'activation des neurones du tubercule olfactif pourrait donc guider ces réponses [Gadziola et al. (2015)]. De plus, les différentes sous-régions du tubercule olfactif sont activées différemment selon la valeur des odeurs : la présentation d'odeurs appétitives associées à une récompense entraine une plus grande activation des neurones de la zone antéro-médiale, tandis les odeurs aversives activent préférentiellement les neurones de la zone latérale [Murata et al. (2015)].

L'amygdale corticale est quant à elle impliquée dans des fonctions assez spécifiques, en particulier les réponses innées aux odeurs possédant une valeur hédonique. En effet, les connexions entre le bulbe olfactif et l'amygdale corticale sont nécessaires pour la réalisation de réponses innées aux odeurs, qu'elles soient attractives ou aversives [Root et al. (2014)] ; l'activation de neurones de l'amygdale corticale impliqués spécifiquement dans les réponses innées à des odeurs données suffit pour induire un comportement approprié. En particulier, une petite région du cortex olfactif, la zone de transition amygdale-piriforme, semble participer spécifiquement aux réponses induites par les odeurs de prédateurs [Kondoh et al. (2016)].

I.D.2.c Le rôle des connexions centrifuges entre le cortex et le bulbe

Les régions du cortex olfactif sont donc recrutées lors de différentes réponses comportementales olfactives. Des informations en provenance de ces régions, ainsi que d'autres régions neuromodulatrices, peuvent être transférées en retour vers le bulbe olfactif, et constituer des signaux essentiels pour la réalisation de comportements adaptés. Si la destruction de ces fibres centrifuges ne semble avoir que peu d'impact sur les performances de discrimination spontanée, elle entraine en revanche une forte altération des capacités à former de nouvelles associations entre odeur et récompense [Kiselycznyk et al. (2006)].

Les fibres cholinergiques provenant des noyaux HDB/MCPO jouent un rôle important dans la modulation de nombreuses fonctions olfactives [Durand et al. (1998); D'Souza, Vijayaraghavan (2014)], notamment dans la discrimination d'odeurs possédant des structures proches [Linster, Cleland (2002)] ou l'apprentissage perceptif [Wilson et al. (2004)]. Le blocage des récepteurs nicotiniques dans le bulbe entraine une diminution des capacités de discrimination spontanée des animaux [Mandairon et al. (2006a)], tandis que le blocage des récepteurs muscariniques altère leur mémoire olfactive à court terme [Ravel et al. (1994); Devore et al. (2012)]. Ces fibres cholinergiques jouent également un rôle important dans l'apprentissage associatif et la mémorisation des associations entre odeur et récompense. En effet, les neurones cholinergiques présents dans les noyaux HDB/MCPO sont plus actifs au cours d'un apprentissage motivé par une récompense [Devore et al. (2015)], et répondent à la récompense avec une rapidité et une précision remarquables [Hangya et al. (2015)]. Des lésions du noyau HDB entrainent alors une altération de la mémoire associative [Roman et al. (1993)], et le blocage des récepteurs cholinergiques bulbaires empêche l'acquisition d'une tâche de discrimination [Devore et al. (2014)]. Plus spécifiquement, le blocage des récepteurs muscariniques bloque l'apprentissage pour tous les couples d'odeurs, alors que celui des récepteurs nicotiniques affecte seulement les performances pour des odeurs similaires. La suppression des fibres centrifuges GABAergiques venant des noyaux HDB/MCPO provoque quant à elle une baisse de la discrimination de molécules proches [Nunez-Parra et al. (2013)].

Les fibres sérotoninergiques seraient elles aussi importantes pour l'établissement d'un apprentissage associatif conditionné, en particulier chez les animaux nouveaux-nés. En effet, la destruction spécifique de l'innervation sérotoninergique [McLean et al. (1993)] ou l'injection d'antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2 dans le bulbe [McLean et al. (1996)] chez des nouveaux-nés empêchent l'apprentissage associatif. La suppression des fibres sérotoninergiques centrifuges chez des animaux adultes entraine également une perte de leurs capacités de discrimination dans une tâche de conditionnement apprise au préalable ; cette altération des performances est probablement liée à l'atrophie des glomérules engendrée par la destruction des fibres sérotoninergiques [Moriizumi et al. (1994)]. De plus, les neurones sérotoninergiques présents dans le noyau du raphé dorsal sont activés

spécifiquement par les stimuli récompensés au cours d'une tâche de discrimination olfactive de type « *go/no-go* » ; réciproquement, l'activation de ces neurones est suffisante pour guider l'apprentissage associatif [Liu et al. (2014)]. Néanmoins, des résultats contradictoires ont été obtenus : il a ainsi été montré que le blocage de la synthèse de la sérotonine et donc son élimination, y compris dans le bulbe olfactif, n'affecte pas les capacités de discrimination et d'apprentissage olfactif des animaux [Carlson et al. (2016)]. Des études supplémentaires sont donc requises pour clarifier le rôle des fibres sérotoninergiques dans l'apprentissage associatif.

Les fibres centrifuges noradrénergiques ont aussi un impact sur les performances olfactives, variable en fonction de l'âge des animaux. Chez le nouveau-né, la noradrénaline libérée dans le bulbe est primordiale pour la création et la consolidation des apprentissages olfactifs conditionnés, et joue un rôle important dans l'attachement maternel [Sullivan, Wilson (1994); Sullivan et al. (1994, 2000); McLean, Harley (2004); Moriceau, Sullivan (2004)]. Chez l'adulte, ces projections modulent la discrimination olfactive et l'apprentissage [Doucette et al. (2007); Mandairon et al. (2008); Vinera et al. (2015)]. En particulier, le blocage des récepteurs adrénergiques dans le bulbe ralentit, mais n'empêche pas, l'apprentissage d'une tâche de discrimination difficile [Shakhawat et al. (2015)]. En revanche, le blocage de ces récepteurs dans le cortex piriforme empêche l'acquisition de la tâche et la séparation de patrons dans le bulbe, suggérant ainsi l'importance pour la discrimination fine d'une boucle de connexions entre noyau noradrénergique, cortex piriforme et bulbe olfactif.

Les fibres centrifuges en provenance de l'AON sont également essentielles pour la réalisation de certains comportements. Il a notamment été montré que l'inhibition de l'AON *pars medialis* (AONpm) améliore les capacités de détection d'odeurs peu concentrées et de localisation d'une source odorante cachée ; à l'inverse, son activation entraine une diminution des performances [Aqrabawi et al. (2016)]. De plus, l'activation du CA1 de l'hippocampe ventral, qui connecte directement l'AONpm, permet de récapituler certaines de ces améliorations. En revanche, l'AONpm semble beaucoup moins important pour la détection simple d'odeurs. Ensemble, ces résultats suggèrent l'importance de l'AONpm, et des fibres centrifuges en provenance de cette région, dans l'ajustement de la sensibilité olfactive permettant la détection de faibles stimuli. La modulation de ces fibres, en l'occurrence par le CA1 de l'hippocampe, est donc essentielle pour le maintien des capacités olfactives. L'importance de la modulation des fibres centrifuges provenant de l'AON a aussi été mise en évidence pour des réponses innées : leur modulation par l'ocytocine permet en effet d'optimiser l'extraction d'informations nécessaires à la reconnaissance sociale [Oettl et al. (2016)].

Enfin, de manière globale, l'inhibition de l'ensemble des fibres centrifuges altère les fonctionnalités du réseau bulbaire. En particulier, l'amplitude des réponses oscillatoires beta, observées dans le bulbe olfactif suite à une présentation d'odeur, est fortement affectée par l'inhibition des fibres centrifuges, démontrant ainsi leur importance dans la génération de ce rythme et les fonctions associées [Martin et al. (2006)]. Les fibres centrifuges sont également nécessaires à l'activation des neurones bulbaires par des signaux contextuels. En effet, il a été montré que, suite à l'association entre une odeur et un stimuli contextuel, l'exposition à ce dernier, seul, est suffisante pour générer un patron d'activation neuronale dans le bulbe similaire à celle de l'odeur conditionnée : cette activation induite par le contexte est cependant supprimée en l'absence des fibres centrifuges [Mandairon et al. (2014)].

Les innervations centrifuges du bulbe olfactif modulent donc fortement son activité. La boucle de contrôle entre le bulbe olfactif et les différentes régions corticales et neuromodulatrices assurent ainsi un traitement dynamique de l'information olfactive en fonction de l'état interne des animaux, et permet la réalisation de comportements adaptés.

Pour permettre les différentes réponses aux odeurs, leur discrimination, leur apprentissage, et leur mémorisation, de nombreuses formes de plasticité entrent en jeu. Dans le système nerveux, et en particulier dans le système olfactif, des phénomènes de plasticité sont observables à toutes les échelles. La plasticité aux niveaux moléculaire et synaptique repose notamment sur le recrutement de nouveaux récepteurs à la membrane des neurones suite à une modification de leur activité : la plasticité synaptique est donc une modification de la force synaptique dépendante de l'expérience. La plasticité structurale, c'est-à-dire la formation de nouvelles synapses ou l'élagage de synapses existantes, constitue un mécanisme alternatif, ou complémentaire, à cette plasticité synaptique [Mizrahi (2007); Sailor et al. (2016)]. A l'échelle des réseaux de neurones, elle correspond à une modification constante des connexions au cours du temps. Enfin, le système olfactif possède une forme de plasticité très particulière, qui n'est observée que dans quelques régions très précises : il s'agit de la neurogenèse adulte, c'est-à-dire la production de nouveaux neurones tout au long de la vie des individus. Cette forme de plasticité unique, présente dans le bulbe olfactif, sera détaillée dans la deuxième partie de cette introduction.

Chapitre II

La neurogenèse adulte

II.A La découverte de la neurogenèse adulte

II.A.1 Historique de la découverte

Jusqu'au milieu du XXe siècle, il était admis dans la communauté scientifique que la structure du cerveau adulte des mammifères était immuable et quasiment figée. S'il était accepté que les synapses entre les neurones pouvaient être remodelées ou créées au cours de la vie d'un individu, les scientifiques pensaient néanmoins que le cerveau était incapable de se régénérer et de produire des nouveaux neurones. Selon eux, les neurones se formaient uniquement pendant le développement embryonnaire, et plus aucun nouveau neurone n'était produit ensuite dans le cerveau, en particulier à l'âge adulte. Ce dogme était relayé par l'un des plus grands neuroscientifiques de l'époque, Ramón y Cajal, lauréat du prix Nobel de physiologie en 1906 pour ses travaux sur la structure du système nerveux et sur la mise en évidence de la théorie neuronale. Selon lui, les neurones étaient des cellules postmitotiques se formant uniquement au cours du développement, et l'absence de figures mitotiques dans le système nerveux adulte était la preuve de l'absence de neurogenèse.

Ce n'est que dans les années 1960 que des premières études chez le rat ont commencé à remettre en question ce dogme. Ces études se basaient sur l'utilisation de la thymidine tritiée, un analogue de la thymidine marquée radioactivement, incorporé dans l'ADN lors de la réplication du génome précédant la division cellulaire : si des neurones sont marqués, cela signifie qu'ils ont subi une division préalable. Joseph Altman a été le premier à mettre en évidence la possibilité d'une création de nouveaux neurones à l'âge adulte, en constatant que, suite à une ischémie, des cellules neurales étaient marquées par la thymidine tritiée [Altman (1962)]. Il montra ensuite l'existence d'une neurogenèse adulte chez le rat et le chat dans des régions spécifiques du cerveau, d'abord dans le gyrus denté de l'hippocampe [Altman (1963); Altman, Das (1965)], puis dans le bulbe olfactif [Altman, Das (1969); Altman (1966)].

Pendant plusieurs années, ces travaux ont été largement ignorés et rejetés par la communauté scientifique, notamment car les outils à disposition à l'époque ne permettaient pas de prouver avec certitude que les nouvelles cellules formées étaient bien des neurones. L'amélioration des techniques de microscopie électronique a ensuite permis la multiplication d'études montrant l'existence d'une neurogenèse adulte, à la fois chez les rongeurs [Kaplan, Hinds (1977); Bayer et al. (1982)] et chez les oiseaux [Goldman, Nottebohm (1983); Paton, Nottebohm (1984)]. Néanmoins, quelques irréductibles scientifiques résistaient encore et toujours à la remise en cause du dogme, notamment à cause du manque de preuves de l'existence d'une neurogenèse adulte chez les primates [Rakic (1985)]. La neurogenèse adulte présente chez certaines espèces était alors plutôt considérée comme un « vestige évolutif ». Ce n'est que dans les années 1990, avec l'apport de nouveaux outils moléculaires, que l'existence d'une neurogenèse dans le cerveau adulte des mammifères a été complètement acceptée par la communauté scientifique. Un nouvel analogue de la thymidine, le BrdU (5'-bromo-2'-déoxyuridine) a notamment été mis au point ; la détection du BrdU dans les cellules, combinée à celle de marqueurs neuronaux, grâce aux techniques d'immunohistochimie, a permis de mettre en évidence une prolifération neuronale adulte chez de nombreuses espèces de mammifères [Luskin (1993); Lois, Alvarez-Buylla (1994); Kuhn et al. (1996); Gould et al. (1998); Amrein (2015)], y compris chez l'humain [Eriksson et al. (1998)].

II.A.2 Une neurogenèse adulte dans des régions spécifiques

On s'intéressera ici uniquement à la neurogenèse adulte chez les rongeurs ; la neurogenèse chez d'autres espèces, en particulier l'humain, sera abordée dans la discussion. La neurogenèse adulte a lieu dans des zones bien précises du cerveau adulte, que l'on appelle niches neurogéniques. Chez les rongeurs, les deux niches neurogéniques principales sont d'une part le gyrus denté de l'hippocampe, et d'autre part la zone sous-ventriculaire, à l'origine des nouveaux neurones du bulbe olfactif. Néanmoins, une neurogenèse adulte existe dans d'autres zones que celles classiquement établies [Feliciano et al. (2015)]. On retrouve dans ces niches neurogéniques des cellules souches neurales, ainsi que différents autres types de cellules, qui créent un microenvironnement adapté au maintien des cellules souches neurales dans un état quiescent et non différencié [Morrison, Spradling (2008)].

II.A.2.a Les régions neurogéniques principales

Le gyrus denté de l'hippocampe est la première région neurogénique à avoir été mise en évidence [Altman (1963); Altman, Das (1965)], et probablement la structure la plus étudiée à ce jour en ce qui concerne la neurogenèse adulte. Chez les rongeurs, près de 9000 nouveaux neurones sont produits chaque jour dans cette région [Cameron, Mckay (2001)]. Les cellules souches neurales sont situées à la base de la zone granulaire du gyrus denté,

dans la zone sous-granulaire [Figure II.1]. Ces cellules souches neurales de type 1 sont des cellules astrocytaires [Seri et al. (2001)]. Une fois activées, elles donnent naissance à des progéniteurs neuronaux de type 2, des cellules transitoires à division rapide qui se multiplient rapidement [Alvarez-Buylla, Lim (2004); Varela-Nallar, Inestrosa (2013)]. Ces progéniteurs neuraux génèrent ensuite des cellules de type 3, qui correspondent aux neuroblastes. Les cellules de type 1 et 2 sont capables de se diviser asymétriquement : à chaque division sont ainsi formées une cellule du même type et une cellule du type suivant. Une fois formés, les neuroblastes migrent le long de prolongements astrocytaires, et se différencient pour donner naissance un type spécifique de neurones glutamatergiques, les cellules en grain du gyrus denté.

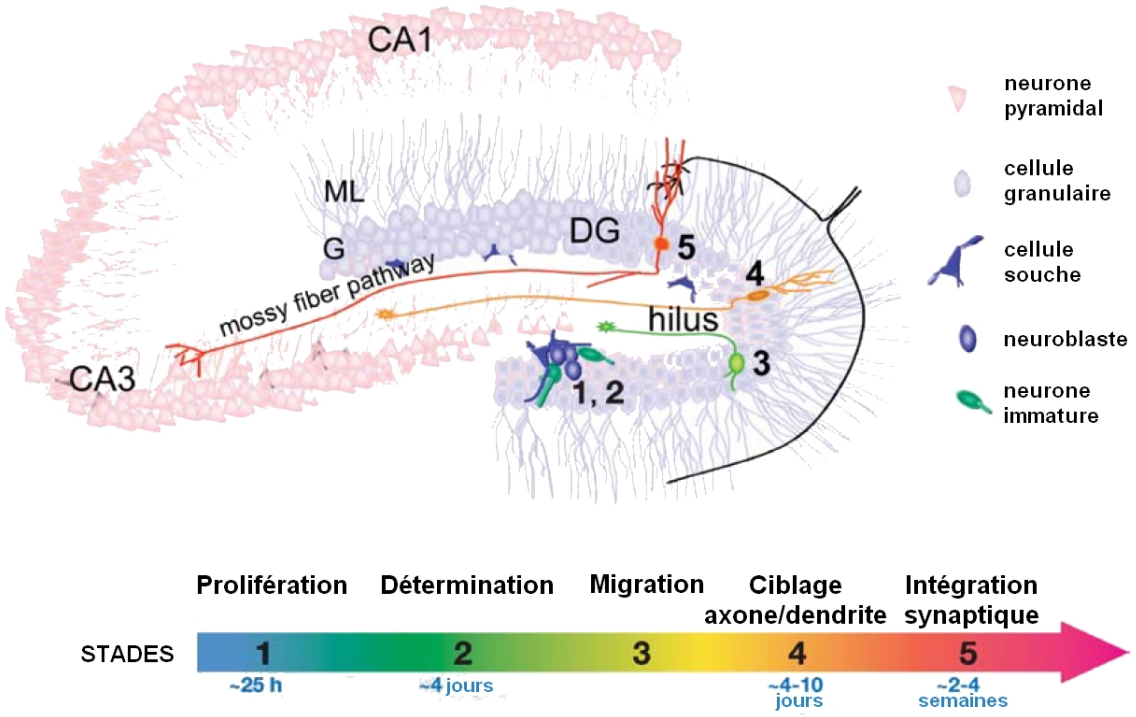

FIGURE II.1 – **La production de nouveaux neurones adultes dans le gyrus denté**
La neurogenèse adulte dans le gyrus denté de l'hippocampe comprend cinq stades de développement. Le stade 1 correspond à la prolifération : les cellules souches (en bleu) sont localisées dans la zone sous-granulaire et donnent naissance à des cellules transitoires à division rapide ou « *transient amplifying cells* », qui donnent elles-mêmes naissance à des neuroblastes (en bleu clair). Le stade 2 correspond à la différenciation des cellules en neurones immatures (en vert). Le stade 3 correspond à la migration des neurones immatures dans la couche des cellules granulaires (en vert clair). Le stade 4 correspond au développement des axones et des dendrites : les neurones immatures (en orange) étendent leurs projections axonales le long de la voie des fibres moussues jusqu'à la couche des cellules pyramidales de la région CA3. Leurs dendrites se développent dans la direction opposée, à travers la couche moléculaire. Enfin, le stade 5 correspond à l'intégration synaptique : les cellules granulaires nouvellement formées reçoivent des afférences du cortex entorhinal, et envoie des efférences vers le hilus et la région CA3. DG : gyrus denté ; ML : couche moléculaire ; GL : couche granulaire. Adapté d'après [Ming, Song (2005)].

Une fois parvenues à destination, les cellules en grain projettent leurs axones le long de la voie des fibres moussues, jusqu'à la couche des cellules pyramidales de la région 3 de la corne d'Ammon, ou CA3, ainsi que vers le hilus [Hastings, Gould (1999); Markakis, Gage (1999)]. Elles étendent leurs dendrites dans la direction opposée, à travers la couche moléculaire, et développent au cours des jours suivants de nombreuses épines dendritiques. Au cours de la différenciation des neurones, une séquence particulière de formation des synapses est mise en place [Espósito et al. (2005); Tozuka et al. (2005); Zhao et al. (2006)]. A la fin de leur maturation, les nouveaux neurones formés sont physiologiquement et morphologiquement identiques aux cellules en grain préexistantes, et sont fonctionnellement intégrés dans le réseau hippocampique [Van Praag et al. (2002); Ming, Song (2005); Laplagne et al. (2006); Toni et al. (2007, 2008)].

Le bulbe olfactif est la deuxième grande région neurogénique à avoir été mise en évidence [Altman, Das (1969); Altman (1966)]. Dans cette région, plusieurs milliers de nouveaux neurones sont produits chaque jour [Kaplan et al. (1985)]. Tous les neurones du bulbe olfactif ne sont pas renouvelés à l'âge adulte : cette neurogenèse tardive concerne quasi exclusivement des interneurones GABAergiques, principalement les cellules en grain, et dans une moindre mesure les cellules périglomérulaires. Ces neurones sont produits à partir de cellules souches neurales présentes dans la zone sous-ventriculaire, sous les ventricules latéraux. Les neuroblastes formés migrent ensuite le long du courant de migration rostral pour venir s'insérer dans le réseau préexistant du bulbe olfactif. Étant l'objet principal de cette thèse, les mécanismes de la neurogenèse adulte dans le bulbe olfactif seront développés plus en détail dans les parties suivantes.

II.A.2.b Les régions neurogéniques non canoniques

Le gyrus denté de l'hippocampe et le bulbe olfactif constituent les principales régions où la neurogenèse est constitutive. Néanmoins, des études ont montré que de nombreuses autres zones neurogéniques pourraient exister dans le cerveau adulte des mammifères [Figure II.2] [Gould (2007); Feliciano et al. (2015)].

L'une des zones neurogéniques aujourd'hui assez reconnue est l'hypothalamus ; cette région contient plusieurs noyaux distincts, et jouerait le rôle de régulateur homéostatique dans de nombreuses fonctions physiologiques [Cheng (2013)]. La première mention de cellules prolifératives dans l'hypothalamus date du début des années 2000 [Evans et al. (2002)]. La niche neurogénique de ces néo-neurones est située au niveau de la paroi du 3ème ventricule [Xu et al. (2005)]. De là, les néo-neurones migrent dans le parenchyme de l'hypothalamus, où ils s'intègrent dans le réseau neuronal et forment des synapses. D'autres études ont ensuite mis en évidence l'existence de nouveaux neurones dans l'hypothalamus ; le nombre de néo-neurones formés est cependant beaucoup plus faible que dans le gyrus denté de l'hippocampe et le bulbe olfactif [Feliciano et al. (2015)].

D'autres zones neurogéniques ont également été proposées, telles que le néocortex, le striatum, l'amygdale, la substance noire, le tronc cérébral, le tubercule olfactif ou le cortex piriforme [Gould (2007)]. Néanmoins, pour toutes ces zones, des résultats contradictoires existent. Si certaines équipes ont mis en évidence la production de nouveaux neurones dans ces régions via l'incorporation de thymidine tritiée ou de BrdU, d'autres n'ont pas réussi à reproduire ces résultats, ou alors uniquement dans des conditions de lésions cérébrales ou suite à des injections de facteurs de croissance. L'existence d'une neurogenèse constitutive dans ces zones est donc toujours sujet à débat ; si elle existe, elle est néanmoins d'un niveau beaucoup plus faible que dans les régions neurogéniques classiquement établies.

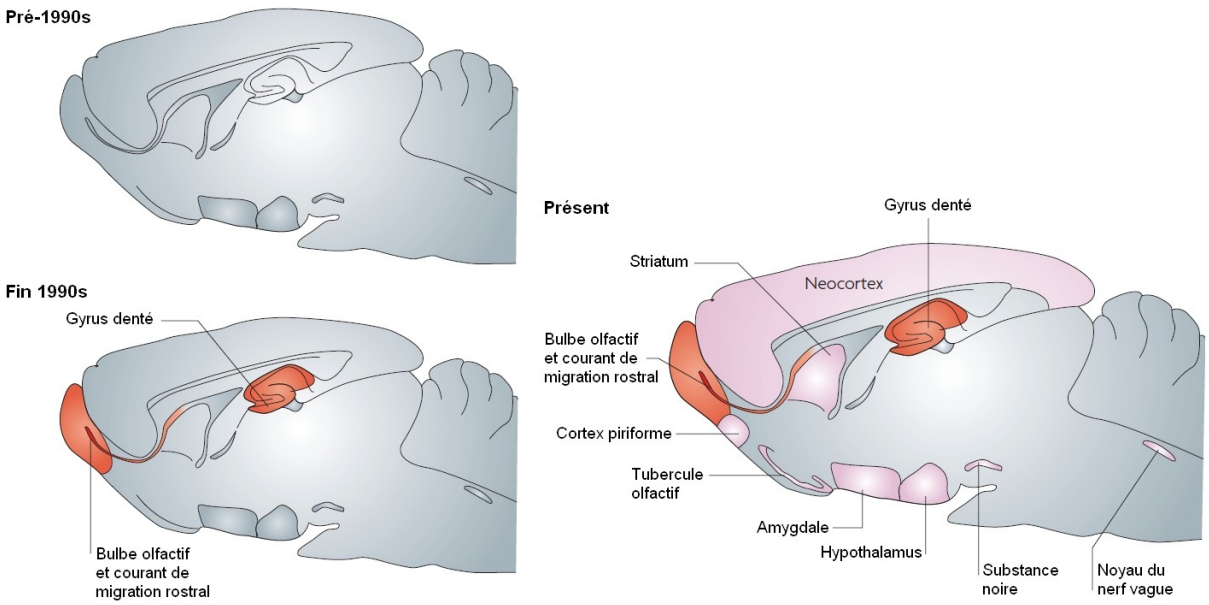

FIGURE II.2 – **Les potentielles zones neurogéniques au cours du XXe siècle**
Avant les années 1990 (en haut à gauche), toutes les régions étaient considérées comme non-neurogéniques (en gris). Dans les années 1990 (en bas à gauche), seuls le gyrus denté de l'hippocampe et le bulbe olfactif étaient considérées comme des zones neurogéniques (en rouge). Aujourd'hui (à droite), d'autres zones sont suspectées comme étant neurogéniques (en rose). Adapté d'après [Gould (2007)].

II.B La production des néo-neurones adultes

Avant de parvenir au bulbe olfactif et de se différencier en interneurones, les cellules souches neurales présentes dans la zone sous-ventriculaire connaissent différentes transformations. On décrira tout d'abord les mécanismes généraux de développement du bulbe olfactif et en particulier la neurogenèse embryonnaire et néonatale, avant de détailler les mécanismes de production des néo-neurones à l'âge adulte.

II.B.1 Le développement embryonnaire et néonatal du bulbe

II.B.1.a Les mécanismes généraux de la neurogenèse embryonnaire

Lors de l'embryogenèse, le processus de gastrulation entraine la formation de trois feuillets : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. Une partie de l'ectoderme se spécialise ensuite en neuro-ectoderme ; c'est le repliement de ce dernier, lors du processus de neurulation, qui donne le tube neural à l'origine du système nerveux central. Le cerveau sera formé à partir de la partie antérieure du tube neural, qui se subdivise en cinq parties : le télencéphale (le plus antérieur), le diencéphale, le mésencéphale, le métencéphale et le myélencéphale (le plus postérieur) [Stiles, Jernigan (2010)]. Une fois la neurulation terminée et le tube neural formé, la neurogenèse commence. Les cellules souches neurales sont situées au bord de la lumière du tube neural : elles sont appelées glies radiaires, et se divisent assez lentement. Elles donnent naissance à des progéniteurs qui se divisent énormément, et donnent eux-mêmes naissance à des neuroblastes. A partir de ces neuroblastes seront ensuite produits à la fois des neurones glutamatergiques et des interneurones inhibiteurs. Les neuroblastes à l'origine des neurones glutamatergiques du cortex proviennent principalement du télencéphale dorsal, et migrent radialement le long des glies radiaires, qui servent donc aussi de substrat. Les neuroblastes à l'origine des interneurones inhibiteurs sont quant à eux originaires du télencéphale ventral, et migrent tangentiellement jusqu'à atteindre leur position finale dans le cortex [Stiles, Jernigan (2010)].

II.B.1.b La formation et le développement du bulbe olfactif

Le bulbe olfactif est une évagination formée à partir du télencéphale rostral. Le développement du bulbe olfactif est dépendant d'une structure particulière, la placode olfactive [De Carlos et al. (1995)]. Les placodes correspondent à des épaississements du neuro-ectoderme rostral, et sont formées par un groupe de cellules qui migrent pour donner un organe donné ; dans notre exemple, la placode olfactive sera à l'origine de l'épithélium olfactif. A partir du jour embryonnaire 12 (E12), des axones émergent de la placode olfactive, et se développent pour atteindre le télencéphale [Hinds (1972a,b); Gong, Shipley (1995)]. Au jour E13, certains axones vont pénétrer profondément dans le télencéphale, en particulier dans la zone ventriculaire qui contient les cellules proliératives. Ces axones sont qualifiés d'axones olfactifs pionniers, et la zone profonde du télencéphale qui contient ces axones constitue le primordium du bulbe olfactif. Au jour E14, de nouveaux axones s'ajoutent à ceux déjà développés, et forment ensemble le nerf olfactif, qui relie l'épithélium et le primordium du bulbe olfactif, qui commence alors à s'évaginer. En effet, à ce stade du développement dans le primordium, le cycle cellulaire s'accélère et la prolifération cellulaire augmente, de manière significativement différente de celle du cortex adjacent. Au jour E15, le primordium s'est évaginé suffisamment pour qu'un bulbe olfactif reconnaissable se soit formé ; le bulbe olfactif est alors nettement plus épais que le cortex adjacent.

A ce moment, la grande majorité des axones sont retrouvés à la surface du bulbe olfactif, et les axones olfactifs pionniers ne sont plus observés dans la zone ventriculaire profonde. Ces axones sont donc des structures transitoires : ils arrivent juste avant l'augmentation de la prolifération cellulaire dans le primordium et l'évagination du bulbe olfactif qui en découle, puis disparaissent ensuite. Ces résultats permettent donc de supposer que les axones olfactifs pionniers contactent et influencent les cellules proliferatives de la zone ventriculaire, et induisent ainsi la formation du bulbe olfactif [Gong, Shipley (1995)].

Suite à l'induction du primordium du bulbe olfactif, les différentes populations de cellules qui le composent vont commencer à être générées. Les cellules mitrales sont les premières à être produites, entre les jours embryonnaires E11 et E13 chez la souris ; les cellules à panache sont formées ensuite, entre les jours E13 et E18 [Hinds (1968a,b)]. Les interneurones sont les derniers à être générés. En particulier, les cellules en grain sont formées à partir du jour E18, et continuent à l'être après la naissance, même si leur prolifération diminue progressivement. De manière intéressante, les neurones produits autour du jour postnatal 7 (P7) seront conservés à long terme dans le bulbe olfactif en plus grandes proportions que ceux formés avant ou après [Lemasson et al. (2005)]. Il a aussi été observé que les cellules en grain profondes sont produites pendant une période plus longue et tardive que les cellules en grain superficielles et périglomérulaires.

Comme nous allons le voir par la suite, la neurogenèse adulte dans le bulbe olfactif reproduit certains mécanismes de la neurogenèse embryonnaire et néonatale, et des similitudes peuvent être retrouvées. Néanmoins, la neurogenèse adulte possède aussi des caractéristiques et des propriétés uniques que nous allons à présent décrire.

II.B.2 La prolifération cellulaire et la formation de neuroblastes

II.B.2.a Les cellules souches neurales dans les niches neurogéniques

La zone sous-ventriculaire borde la paroi des ventricules latéraux ; cette paroi est constituée d'une couche de cellules épendymaires, en contact direct avec le liquide céphalo-rachidien [Figure II.3]. Trois grandes catégories de cellules ont été décrites dans la zone sous-ventriculaire, appelées cellules de type A, B et C [Doetsch et al. (1997)].

Les cellules de type B constituent les cellules souches neurales, et dérivent des cellules de la glie radiaire embryonnaire [Merkle et al. (2004, 2007)]. Elles présentent des caractéristiques structurelles et moléculaires d'astrocytes, et expriment notamment la protéine GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*), caractéristique de cette population [Doetsch et al. (1999); Laywell et al. (2000); Imura et al. (2003); Garcia et al. (2004)]. Ces cellules souches neurales possèdent néanmoins des propriétés uniques, et possèdent un phénotype intermédiaire entre les cellules de la glie radiaire et les astrocytes [Liu et al. (2005); Kriegstein, Alvarez-Buylla (2009)].

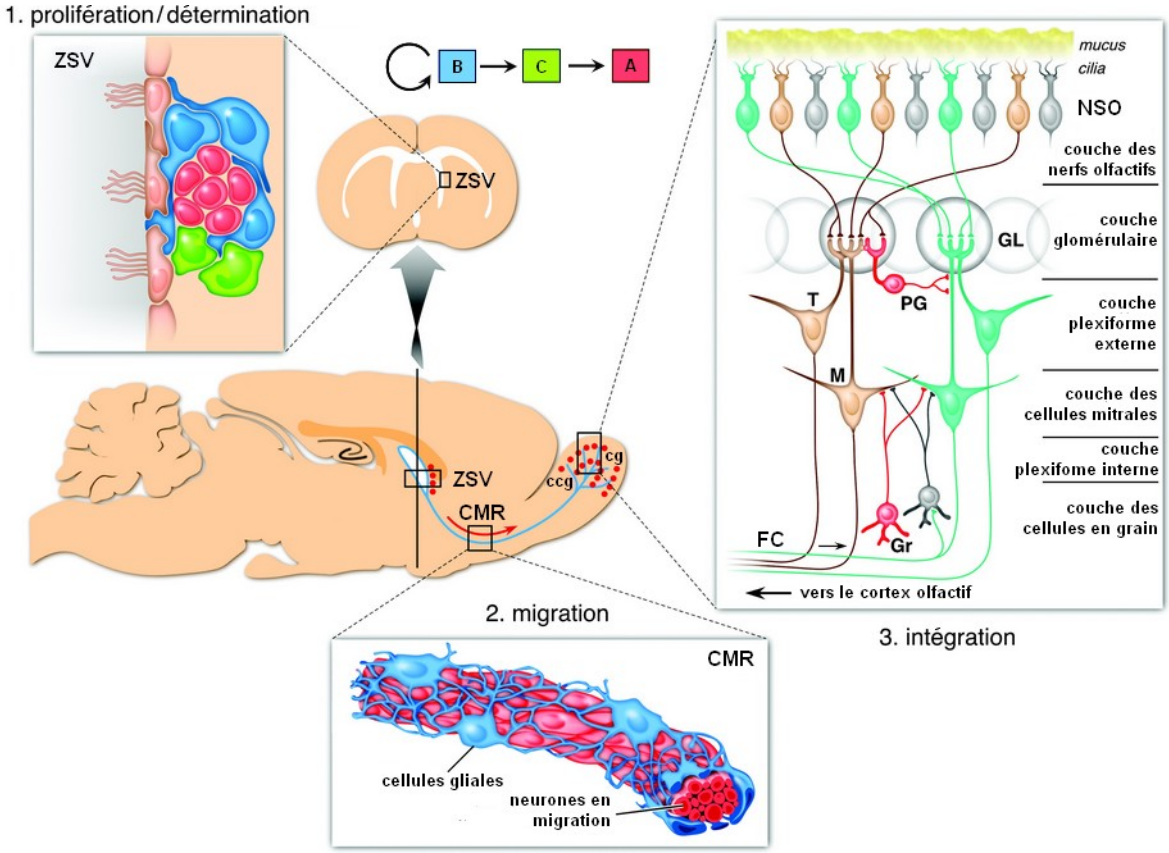

FIGURE II.3 – **Les étapes de la production de néo-neurones adultes bulbaires**
1. Prolifération des cellules au niveau de la zone sous-ventriculaire (ZSV). Les cellules souches neurales (cellules de type B) sont des cellules astrocytaires dérivées de la glie radiaire embryonnaire, qui sont situées au contact des cellules épendymaires bordant les ventricules latéraux. Ces cellules donnent naissance à des cellules transitoires à division rapide ou « *transient amplifying cells* » (cellules de type C), qui donnent ensuite naissance à des neuroblastes (cellules de type A). 2. Migration des neuroblastes le long du courant de migration rostral (CMR). 3. Intégration et différentiation des nouveaux interneurones (en rose) dans le réseau préexistant du bulbe olfactif. FC : fibres centrifuges ; GL : glomérules ; Gr : cellules en grain ; M : cellules mitrales ; NSO : neurones sensoriels olfactifs ; PG : cellules périglomérulaires ; T : cellules à panache. Adapté d'après [Lie et al. (2005)].

Il existe deux sous-catégories de cellules de type B : les cellules de type B1 et les cellules de type B2. Les cellules de type B1 sont plus grosses, leurs somas sont situés contre la paroi du ventricule, et ils possèdent un cil primaire qui s'étend entre les cellules épendymaires. Les cellules de type B1 ont une activité neurogénique et constituent donc les cellules souches au sens strict. A l'inverse, les cellules de type B2, plus petites, sont situées à l'interface avec le striatum et n'ont pas d'activité neurogénique [Doetsch et al. (1997, 1999)]. Les cellules souches neurales peuvent être soit dans un état quiescent, soit dans un état activé [Codega et al. (2014)]. Lorsqu'elles sont activées, ces cellules se divisent de manière asymétrique, ce qui permet à la fois leur auto-renouvellement et la production de cellules de type C [Ortega et al. (2013); Lim, Alvarez-Buylla (2014)]. Les cellules de type

C sont des progéniteurs neuraux transitoires à division rapide, ou « *transient amplifying cells* ». Ces cellules ont un cycle de division beaucoup plus rapide que les cellules de type B (quelques jours contre plus d'une semaine) et permettent donc une amplification rapide de la population de précurseurs neuraux. Elles se divisent de manière symétrique, environ trois fois, avant de donner des cellules de type A, les neuroblastes [Ponti et al. (2013)]. Les cellules de type A vont ensuite se diviser une ou deux fois supplémentaires, tout en commençant leur migration vers le bulbe via le courant de migration rostral.

On trouve donc dans le courant de migration rostral des cellules de type A, mais également des cellules similaires aux cellules de type B de la zone sous-ventriculaire, qui entourent les chaines de neuroblastes [Doetsch et al. (1997)]. De manière intéressante, ces cellules possèderaient les mêmes caractéristiques de progéniteurs neuraux que ceux de la zone-sous ventriculaire [Gritti et al. (2002); Alonso et al. (2008); Mendoza-Torreblanca et al. (2008)]. Le courant de migration rostral constitue donc lui aussi une zone germinative, en continuité directe avec la zone sous-ventriculaire.

II.B.2.b La quiescence et la différenciation des progéniteurs neuraux

Au sein des niches neurogéniques, il est important que des neuroblastes soient produits de manière constante, mais également que la population de cellules souches neurales soit maintenue à l'état germinatif et puisse s'auto-renouveler. La quiescence et la différenciation des progéniteurs neuraux semblent en grande partie conditionnées par le microenvironnement de la niche. En effet, si l'on extrait des cellules progénitrices du cerveau adulte, y compris des cellules du gyrus denté de l'hippocampe, et qu'on les implante au niveau de la zone sous-ventriculaire ou du courant de migration rostral, elles pourront générer des neurones du bulbe olfactif [Lois, Alvarez-Buylla (1994); Gage et al. (1995); Suhonen et al. (1996); Gage (2000)]. En revanche, si ces cellules sont greffées dans des zones habituellement non neurogéniques, aucun nouveau neurone ne sera produit [Herrera et al. (1999)]. Réciproquement, des progéniteurs normalement non-neurogéniques peuvent générer des neurones s'ils sont greffés dans une zone neurogénique telle que la zone sous-ventriculaire. La régulation de la quiescence et de la différenciation des progéniteurs se fait donc via des interactions avec les cellules présentes localement dans la niche neurogénique, et/ou grâce à des facteurs solubles présents dans l'environnement. Les éléments régulateurs étant extrêmement nombreux, nous en dresserons ici une liste non exhaustive.

Dans la zone sous-ventriculaire, les cellules de type A, B et C sont en étroit contact les unes avec les autres [Alvarez-Buylla, Lim (2004)]. *In vitro*, des cellules souches neurales issues de la zone sous-ventriculaire cultivées sans sérum mais en contact direct avec une couche d'astrocytes peuvent générer des neurones [Lim, Alvarez-Buylla (1999)]. De plus, la prolifération et la différenciation des cellules souches neurales sont plus importantes en présence de facteurs solubles et membranaires dérivés d'astrocytes [Song et al. (2002)].

Les cellules de nature astrocytaire présentes dans la niche neurogénique ne sont donc pas uniquement des précurseurs neuraux, ils participent également à la création d'un microenvironnement qui stimule la neurogenèse [Gengatharan et al. (2016)].

Lors du développement, la maintenance et la différenciation des cellules souches sont souvent conditionnées par la présence d'une lame basale : la zone sous-ventriculaire adulte ne fait pas exception. La lame basale de la zone sous-ventriculaire est riche en laminine ; les cellules souches et progénitrices de la niche, en contact direct avec la lame basale, expriment quant à elles un récepteur de la laminine, l'intégrine-$\alpha 6$. Ce contact est primordial pour la régulation de la prolifération : lorsqu'on bloque ce récepteur, les cellules souches neurales s'éloignent de la lame basale, et leur prolifération est augmentée d'un tiers [Shen et al. (2008)]. De plus, la lame basale est associée à un tissu conjonctif péri-vasculaire comprenant des fibroblastes et des macrophages, qui produisent des cytokines et des facteurs de croissance. Elle pourrait donc permettre la concentration ou la modulation de ces éléments, qui ont un effet direct sur les cellules progénitrices [Mercier et al. (2002)]. La lame basale est un composant essentiel du microenvironnement neurogénique : il permet à la fois l'ancrage des progéniteurs neuraux et la régulation de leur prolifération.

La zone sous-ventriculaire possède un réseau vasculaire très développé [Mercier et al. (2002); Tavazoie et al. (2008); Shen et al. (2008)]. Les vaisseaux sanguins, entourés de lame basale, sont fortement entremêlés avec les cellules de la zone sous-ventriculaire, en particulier les cellules souches neurales. Il a été montré que les cellules endothéliales qui composent les vaisseaux jouent un rôle important dans le maintien de l'état germinatif de ces cellules souches. *In vitro*, si des cellules endothéliales sont mises en culture avec des cellules souches neurales, elles stimulent leur auto-renouvellement et inhibent leur différenciation ; en revanche, si les cellules endothéliales sont retirées du milieu, la production de nouveaux neurones augmente [Shen et al. (2004)]. De manière intéressante, *in vivo*, les contacts entre les cellules progénitrices et les vaisseaux ont lieu fréquemment dans des zones « découvertes » sans astrocytes ni péricytes : des molécules peuvent ainsi passer directement du sang aux progéniteurs [Tavazoie et al. (2008)]. En particulier, les cellules progénitrices possèdent des récepteurs au VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) : la présence de VEGF stimule la neurogenèse, à la fois *in vitro* et *in vivo* [Jin et al. (2002)]. La prolifération neuronale peut donc être régulée par des facteurs sanguins, mais aussi par des hormones et des facteurs de croissance présents dans le liquide céphalo-rachidien. En effet, les cellules souches neurales de type B1 sont en contact direct avec le ventricule grâce à leur cil primaire : celui-ci est nécessaire à leur prolifération [Tong et al. (2014)].

Que ce soit par l'intermédiaire de la lame basale, des vaisseaux sanguins ou du liquide céphalo-rachidien, de nombreux facteurs de croissance influencent la neurogenèse dans la zone sous-ventriculaire. Outre le VEGF, les facteurs EGF (*Epidermal Growth Factor*) et FGF (*Fibroblast Growth Factor*) stimulent eux aussi la neurogenèse et l'expansion de la

population de progéniteurs [Craig et al. (1996); Kuhn et al. (1997); Wagner et al. (1999); Doetsch et al. (2002b)]. Le PEDF (*Pigment Epithelium-Derived Factor*) va lui favoriser l'auto-renouvellement et le maintien des cellules progénitrices neurales [Ramírez-Castillejo et al. (2006)]. D'autres facteurs extrinsèques contrôlent la prolifération des progéniteurs neuraux, comme certains morphogènes. Ces molécules sont très importantes durant le développement embryonnaire : en fonction de leur concentration, elles induisent la production de types cellulaires différents, et sont notamment responsables de la mise en place des axes de polarité chez l'embryon. Des morphogènes restent exprimés à l'âge adulte, et on les retrouve notamment dans la zone sous-ventriculaire. Par exemple, le morphogène Sonic hedgehog (Shh), stimule la prolifération des cellules progénitrices [Palma et al. (2005)]. On peut également citer Noggin, un antagoniste de la famille des morphogènes BMP (*Bone Morphogenetic Proteins*), qui favoriserait lui aussi la neurogenèse [Lim et al. (2000)]. Plusieurs cascades de signalisation sont aussi impliquées dans la régulation de la prolifération cellulaire, comme la voie de signalisation des éphrines [Conover et al. (2000); Holmberg et al. (2005)], de Wnt/beta-caténine [Lie et al. (2005); Adachi et al. (2007)] ou de Notch [Androutsellis-Theotokis et al. (2006)], ainsi que des facteurs régulateurs du cycle cellulaire [Doetsch et al. (2002a); Li et al. (2009); Katsimpardi et al. (2008)].

En plus de tous ces facteurs régulateurs, les cellules souches neurales de la zone sous-ventriculaire reçoivent également des informations en provenance de neurones : certains neurotransmetteurs peuvent en effet influencer directement la neurogenèse. C'est le cas de la dopamine, qui est libérée par des fibres dopaminergiques situées à proximité des progéniteurs neuraux. Elle régule alors positivement ou négativement la prolifération cellulaire, via l'activation de récepteurs de type D1, D2 et/ou D3, exprimés de manière différentielle dans les différentes populations cellulaires de la niche [Van Kampen et al. (2004); Kippin et al. (2005); Baker et al. (2004); O'Keeffe et al. (2009); Kim et al. (2010); Lao et al. (2013)]. La sérotonine favoriserait également la prolifération cellulaire [Brezun, Daszuta (1999); Banasr et al. (2004)], tout comme certains neuropeptides [Stanic et al. (2008); Paul et al. (2017)]. Enfin, de manière remarquable, il existe une régulation neuronale par le GABA entre les différentes cellules de la niche [Wang et al. (2003); Liu et al. (2005)]. En effet, les neuroblastes présents dans la zone sous-ventriculaire peuvent se dépolariser de manière spontanée, ce qui induit la libération de GABA non-synaptique. Celui-ci active alors les récepteurs $GABA_A$ exprimés à la membrane des cellules souches, contrôle leur prolifération, et limite la production de neuroblastes.

Une multitude de facteurs est donc impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire dans la zone sous-ventriculaire. L'équilibre entre l'auto-renouvellement et le maintien des cellules souches neurales d'une part, et la prolifération et la différenciation neuronale d'autre part, est permis par la convergence de ces voies de signalisation, qui agissent ensemble de manière coordonnée et complémentaire [Alvarez-Buylla, Lim (2004); Ninkovic, Götz (2007); Ihrie, Alvarez-Buylla (2008); Zhao et al. (2008)].

II.B.2.c L'hétérogénéité des cellules souches dans la niche neurogénique

Toutes les cellules souches neurales de la zone sous-ventriculaire ne sont pas rigoureusement identiques : ces différences dépendent en partie de leur origine embryonnaire. Elles proviennent de différentes régions du télencéphale embryonnaire, en particulier des éminences ganglionnaires médiane et latérale et du cortex cérébral [Young et al. (2007)]. Dans chacune de ces régions sont exprimés des facteurs de transcription majoritaires : Nkx2.1 dans l'éminence ganglionnaire médiane, Gsh2 dans l'éminence ganglionnaire radiale, et Emx1 pour le cortex cérébral [Alvarez-Buylla et al. (2008); Lledo et al. (2008)]. Les cellules souches issues de ces différentes régions continuent à exprimer les mêmes facteurs, et colonisent des sous-régions distinctes de la zone sous-ventriculaire. Ainsi, la paroi dorsale du ventricule contient des cellules originaires du cortex, la paroi latérale celles de l'éminence ganglionnaire latérale, et la pointe ventrale celles de l'éminence ganglionnaire médiane [Alvarez-Buylla et al. (2008)]. Les cellules souches neurales de la zone sous-ventriculaire sont donc en partie prédéterminées génétiquement et spatialement.

De manière remarquable, les cellules souches neurales présentes dans les différentes sous-régions de la zone sous-ventriculaire donnent naissance dans le bulbe à des types neuronaux différents [Figure II.4] [Merkle et al. (2007, 2014)]. Par exemple, chaque type de cellules glomérulaires provient de différentes parties de la zone germinative. Les cellules exprimant la calrétinine sont issues des régions antéro-médianes de la zone sous-ventriculaire, ainsi que des cellules progénitrices du courant de migration rostral. Celles exprimant la calbindine proviennent quant à elles des régions ventrales, tandis que les neurones dopaminergiques exprimant la tyrosine hydroxylase sont originaires des régions dorsales. On retrouve le même type d'organisation différentielle pour les cellules en grain. Les cellules souches neurales de la zone sous-ventriculaire dorsale génèrent principalement des cellules en grain superficielles, tandis que celles de la zone sous-ventriculaire ventrale et latérale génère des cellules en grain profondes [Merkle et al. (2007)]. Il est intéressant de noter que les cellules en grain exprimant la calrétinine sont issues des mêmes régions que les cellules périglomérulaires exprimant ce même marqueur. De plus, l'origine de quatre sous-types d'interneurones supplémentaires, localisés dans la couche des cellules en grain, la couche des cellules mitrales et la couche plexiforme externe, a été décrite récemment. Ces interneurones proviennent des régions antéro-ventrales de la zone sous-ventriculaire, et chacun d'entre eux est associé à une sous-région spécifique, plus ou moins antérieure et/ou plus ou moins ventrale [Merkle et al. (2014)]. Enfin, il a été montré que les cellules souches de la zone sous-ventriculaire dorsale pourraient aussi générer une population d'interneurones glutamatergiques, retrouvés dans la région juxtaglomérulaire [Brill et al. (2009)]. Toutes ces populations neuronales semblent être intrinsèquement déterminées : en effet, si l'on greffe des cellules souches neurales de l'une des sous-régions de la zone sous-ventriculaire dans une autre sous-région, celles-ci généreront le type neuronal correspondant à leur région d'origine [Merkle et al. (2007)].

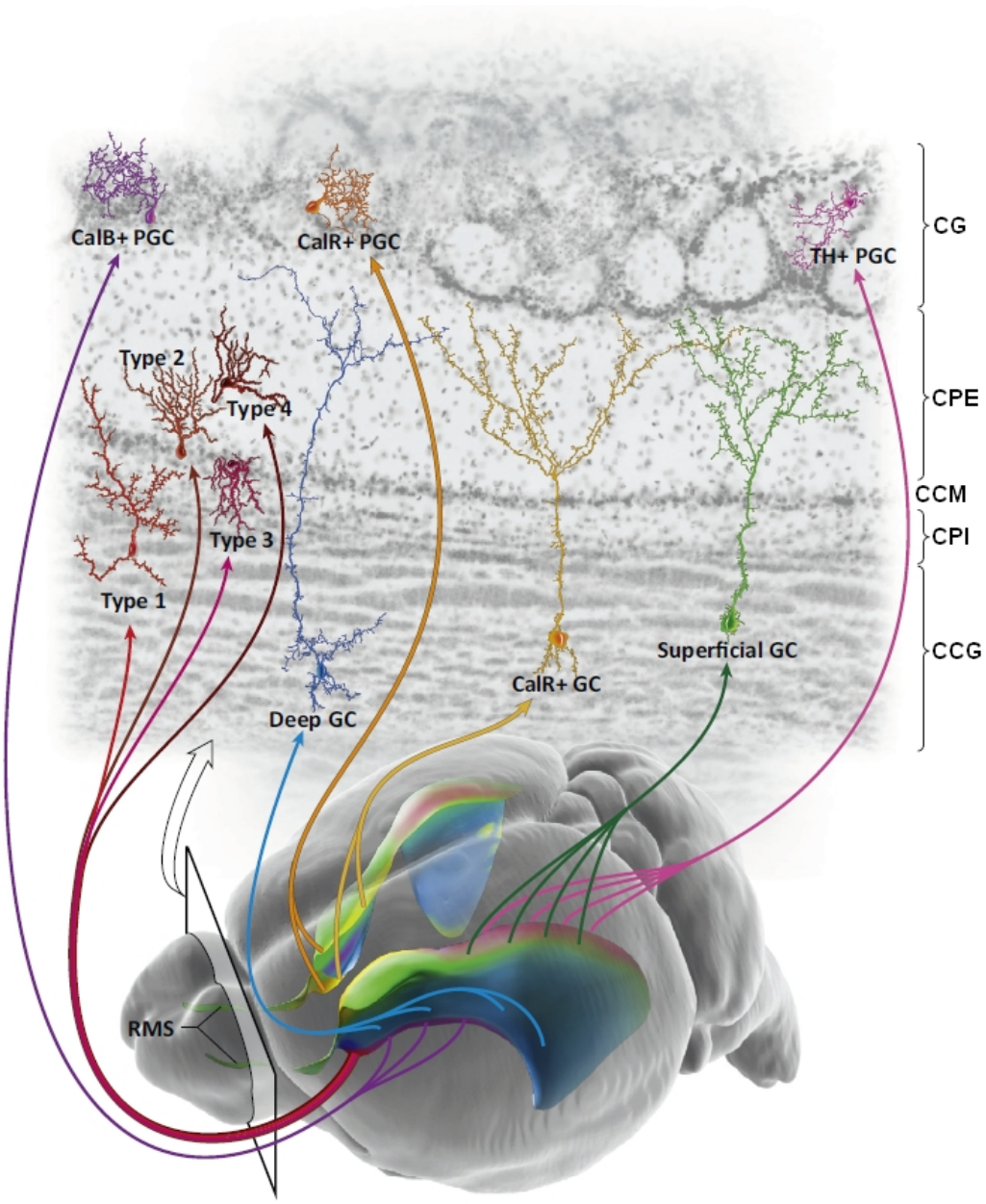

FIGURE II.4 – **L'organisation des cellules souches de la zone sous-ventriculaire** (Bas) Vue oblique du cerveau de souris adulte. Les structures colorées correspondent aux ventricules latéraux, et permettent de mettre en évidence l'organisation régionale de la zone sous-ventriculaire. En fonction des sous-régions d'où ils sont originaires, les neuroblastes donnent naissance dans le bulbe olfactif à différents types d'interneurones. On retrouve des cellules en grain (superficielles : en vert ; qui expriment la calrétinine : en jaune ; profondes : en bleu), des cellules périglomérulaires (qui expriment la tyrosine hydroxylase : en rose ; qui expriment la calrétinine : en orange ; qui expriment la calbindine : en violet) et quatre autres sous-types d'interneurones (type 1 à 4 : en rouge) dérivés de la partie la plus antérieure de la zone sous-ventriculaire. CalB : calbindine ; CalR : calrétinine ; TH : tyrosine hydroxylase ; PGC : cellule périglomérulaire ; GC : cellule en grain ; CG : couche glomérulaire ; CPE : couche plexiforme externe ; CCM : couche des cellules mitrales ; CPI : couche plexiforme interne ; CCG : couche des cellules en grain. Adapté d'après [Lim, Alvarez-Buylla (2014)].

Il existe donc une spécification régionale précise des cellules souches neurales de la zone sous-ventriculaire, et des populations d'interneurones bulbaires qui en sont originaires. Cette régionalisation est mise en place très tôt, dès le jour embryonnaire E11.5, et est ensuite conservée à l'âge adulte [Fuentealba et al. (2015)]. Plusieurs autres facteurs intrinsèques génétiques sont également impliqués dans la détermination des néo-neurones [Kohwi et al. (2005); Waclaw et al. (2006); Saino-Saito et al. (2007)].

De plus, des signaux extrinsèques peuvent cibler spécifiquement des sous-populations de cellules souches. Une étude récente a en effet montré que des fibres provenant de l'hypothalamus et libérant de la β-endorphine innervent spécifiquement la zone sous-ventriculaire antéro-ventrale, et induisent la prolifération des cellules exprimant Nkx2.1 et donc la formation de cellules en grain profondes. De manière intéressante, ces connexions, et donc la prolifération associée, sont modulées par la faim et la satiété [Paul et al. (2017)].

II.B.3 La migration des neuroblastes jusqu'au bulbe olfactif

Suite à leur production dans la zone sous-ventriculaire, les neuroblastes migrent ensuite jusqu'au bulbe olfactif sur une assez longue distance, autour de 5 mm chez la souris [Lois, Alvarez-Buylla (1994)]. Cette migration se divise en deux processus distincts : les neuroblastes migrent d'abord de manière tangentielle (parallèle à la surface cérébrale) dans le courant de migration rostral [Lois et al. (1996)]. Une fois parvenus à destination, ils migrent ensuite de manière radiale (perpendiculaire à la surface cérébrale) au sein du bulbe olfactif pour atteindre leurs couches cibles [Luskin (1993)].

II.B.3.a La migration tangentielle

Chez la souris, près de 30000 neuroblastes migrent chaque jour via le courant de migration rostral [Lois, Alvarez-Buylla (1994); Alvarez-Buylla et al. (2001)]. Cette structure s'étend de la zone sous-ventriculaire au bulbe olfactif et passe à proximité de nombreuses régions : sa partie postérieure est située entre le corps calleux et le striatum, sa partie intermédiaire ventrale entre le néocortex et le *nucleus accumbens*, et sa partie antérieure traverse l'AON [Lois et al. (1996)]. Les neuroblastes en migration ont une morphologie caractéristique bipolaire : leur soma est allongé, ils possèdent une longue extension antérieure portant un cône de croissance, et parfois une petite extension postérieure [Lois et al. (1996)]. Ils migrent à une vitesse pouvant aller 30 à 80 μm/heure [Lois, Alvarez-Buylla (1994); Bolteus, Bordey (2004); Davenne et al. (2005)] : il leur faut donc entre 2 et 7 jours pour parcourir la distance de 5 mm qui les séparent du bulbe [Petreanu, Alvarez-Buylla (2002)]. Cependant, cette migration tangentielle n'est pas un phénomène constant : certains neuroblastes peuvent aussi entrer en phase stationnaire, ou adopter ponctuellement un comportement exploratoire local [Nam et al. (2007)].

Dans le courant de migration rostral, les neuroblastes migrent en longues chaines continues : la partie postérieure de chaque cellule est accolée à la partie antérieure de la cellule suivante. Le courant de migration rostral serait ainsi constitué de 30 à 40 chaines continues de neuroblastes [Rousselot et al. (1995)]. Ces chaines sont entourées de cellules astrocytaires de type B, qui forment une structure tubulaire permettant de séparer les chaines de neuroblastes des tissus environnants [Alvarez-Buylla (1997); Peretto et al. (1999)]. Ce sont les neuroblastes eux-mêmes qui régulent la formation de cette gaine d'astrocytes [Kaneko et al. (2010)]. Des résultats variables ont été observés quant au rôle de cette gaine dans la migration des neuroblastes. En effet, certaines études ont mis en évidence que les neuroblastes pouvaient migrer même en l'absence des cellules gliales [Wichterle et al. (1997); Lim, Alvarez-Buylla (1999)]. Néanmoins, selon d'autres études, les astrocytes seraient importants pour l'initiation et la modulation de la migration des neuroblastes, [Mason et al. (2001)]. L'utilisation de lignées transgéniques de souris où la gaine d'astrocytes est rompue montre que l'absence de cette gaine altère la migration des neuroblastes [Chazal et al. (2000); Belvindrah et al. (2007)]. De plus, des neuroblastes cultivés sur une monocouche de cellules astrocytaires du courant de migration peuvent migrer *in vitro*, alors qu'ils restent immobiles en présence d'astrocytes corticaux [García-Marqués et al. (2010)]. La présence de la gaine d'astrocytes semble donc malgré tout importante pour la migration tangentielle des neuroblastes. Les astrocytes pourraient notamment contrôler la vitesse de migration des neuroblastes en régulant le niveau de GABA extracellulaire [Bolteus, Bordey (2004)]. En effet, la libération de GABA par les neuroblastes active leurs propres récepteurs $GABA_A$, induisant un ralentissement de la migration. Les astrocytes de la gaine possédant des transporteurs au GABA, ils peuvent ainsi l'internaliser, limiter sa concentration extracellulaire et donc à terme moduler la vitesse de migration des neuroblastes.

La migration des neuroblastes est régulée par un ensemble complexe de facteurs intrinsèques et extrinsèques : certains sont exprimés par les neuroblastes eux-mêmes, tandis que d'autres sont présents dans leur environnement.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les neuroblastes établissent entre eux des liaisons homophiliques, permettant leur migration en chaine. La molécule d'adhérence principale exprimée à la membrane des neuroblastes et qui permet leur adhésion est la PSA-NCAM (*Polysialylated-Neural Cell Adhesion Molecule*) [Bonfanti, Theodosis (1994); Rousselot et al. (1995)]. Les interactions établies grâce à la PSA-NCAM permettent aux neuroblastes de glisser les uns par rapport aux autres, et donc d'avancer progressivement. Cette molécule est primordiale, car son absence dans des lignées transgéniques de souris entraine le ralentissement et l'altération de la migration tangentielle des neuroblastes [Ono et al. (1994); Hu et al. (1996)]. L'absence de PSA-NCAM perturbe notamment les interactions entre les neuroblastes et leur gaine d'astrocytes. Elle est à l'origine d'une diminution considérable de la taille du bulbe olfactif [Chazal et al. (2000)]. La doublecortine

(DCX) est une autre protéine exprimée par les neuroblastes en cours de migration dans le courant de migration rostral [Nacher et al. (2002); Brown et al. (2003)]. Cette protéine est essentielle à la polymérisation des microtubules lors de la migration cellulaire [Moores et al. (2004)]. L'inhibition ou la suppression de la doublecortine provoque une altération de la migration des neuroblastes *in vitro* [Ocbina et al. (2006)] et *in vivo* [Kappeler et al. (2006); Belvindrah et al. (2011)]. L'absence de doublecortine modifie notamment la morphologie des neuroblastes, qui adoptent une forme multipolaire, ce qui entraine des défauts de translocation nucléaire et donc de migration [Koizumi et al. (2006)]. Enfin, certains récepteurs à activité tyrosine kinase, comme le récepteur ErbB4, et leurs ligands, les neurégulines, semblent également jouer un rôle important dans la régulation de la migration [Anton et al. (2004)].

De nombreuses molécules de la matrice extracellulaire influencent également la migration des neuroblastes. C'est le cas notamment de la tenascine C [Thomas et al. (1996)] ou de la laminine. De la même manière que pour les cellules progénitrices de la zone sous-ventriculaire, les neuroblastes expriment l'intégrine $\alpha 6\beta 1$, un récepteur de la laminine. Plusieurs études ont montré que la présence de cette intégrine, en particulier l'intégrine $\beta 1$, et sa liaison avec la laminine de la matrice contrôle la formation des chaines de neuroblastes, et sont nécessaires à leur migration ainsi qu'au maintien de la gaine d'astrocytes [Murase, Horwitz (2002); Belvindrah et al. (2007)]. Le BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) joue aussi un rôle dans la régulation de la migration des neuroblastes. Ce facteur, présent tout le long du courant de migration rostral, est probablement synthétisé par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, à proximité immédiate des chaines de migration [Snapyan et al. (2009)]. Le BDNF interagit alors avec le récepteur Trkb présent sur la membrane des neuroblastes : l'activation du récepteur favorise alors la migration des neuroblastes [Chiaramello et al. (2007)]. De manière intéressante, la libération de GABA par les neuroblastes entraine une succession de réactions au niveau des astrocytes de la gaine, aboutissant à l'externalisation de récepteur TrkB au niveau de leur membrane. Le BDNF est ainsi piégé et ne peut plus se fixer de manière optimale sur les neuroblastes, ce qui pourrait entrainer une diminution de la migration [Snapyan et al. (2009)].

Enfin, la bonne orientation de la migration tangentielle est rendue possible grâce à l'existence dans le courant de migration rostral de gradients de molécules, à la fois chimio-attractives et chimio-répulsives. Parmi elles, on trouve les protéines Slit 1 et 2, qui sont exprimées dans le septum, à proximité de la zone sous-ventriculaire. Leur interaction avec la protéine Robo, exprimée à la membrane des neuroblastes, entraine leur répulsion et les oriente vers le bulbe olfactif [Wu et al. (1999)]. Chez les souris n'exprimant pas la protéine Slit 1, on observe ainsi la migration dans le sens inverse de certains neuroblastes [Nguyen-Ba-Charvet et al. (2004)]. Les protéines Slit 1 et 2 agissent donc ici en tant que chimio-répulsifs. Le morphogène Sonic hedgehog, présent dans la zone sous-ventriculaire, participe également à la régulation de la migration tangentielle : il agit quant à lui de

manière chimio-attractive, et pourrait réguler le départ des neuroblastes depuis la zone sous-ventriculaire [Angot et al. (2008) Hor, Tang (2010)]. La présence de Sonic hedgehog est donc bien requise pour la migration correcte des neuroblastes [Balordi, Fishell (2007)]. La présence de certains facteurs au niveau de la zone sous-ventriculaire est ainsi nécessaire à la migration des neuroblastes.

De l'autre côté du courant de migration rostral, au niveau du bulbe olfactif, l'existence de facteurs chimio-attractifs impliqués dans la migration des neuroblastes a été sujet à débat. Certaines études montrent que le bulbe olfactif n'est pas nécessaire à la migration tangentielle des neuroblastes dans le courant de migration rostral : même en son absence, des neuroblastes peuvent continuer à migrer [Alonso et al. (1999); Kirschenbaum et al. (1999)]. Des résultats contradictoires montrent à l'inverse que l'ablation du bulbe olfactif entraine une diminution significative de la migration neuronale, et donc qu'il libère probablement des molécules chimio-attractives [Liu, Rao (2003)]. Plusieurs de ces molécules ont pu être identifiées par la suite ; c'est notamment le cas de la prokinéticine 2. Les neuroblastes expriment normalement des récepteurs à cette molécule ; en leur absence, un élargissement du courant de migration rostral et une réduction de la taille du bulbe olfactif sont observés, suggérant une migration anomale [Prosser et al. (2007); Puverel et al. (2009)].

II.B.3.b La migration radiale

Une fois acheminés vers le bulbe olfactif, les neuroblastes se « détachent » les uns des autres et changent radicalement de direction, pour migrer radialement et individuellement à travers les différentes couches du bulbe jusqu'à leur position finale [Luskin (1993); Petreanu, Alvarez-Buylla (2002)]. Le détachement des chaines de neuroblastes constitue une étape primordiale, est régulé par différents facteurs. La reeline est l'une des protéines impliquées dans ce détachement, ainsi que dans l'initiation de la migration radiale. *In vitro*, la présence de reeline provoque la dispersion des neuroblastes préalablement assemblés en chaine ; *in vivo*, l'absence de reeline entraine une accumulation des neuroblastes dans le cœur du bulbe olfactif [Hack et al. (2002)]. La reeline constitue donc un facteur de détachement, mais pas un signal de guidage. Une autre molécule, la tenascine R, est quant à elle primordiale pour l'initiation de la migration radiale [Saghatelyan et al. (2004)]. Elle est retrouvée au niveau de la couche des cellules en grain, mais est absente du courant de migration rostral. Son absence dans des lignées de souris transgéniques est à l'origine d'une accumulation de neuroblastes dans le cœur du bulbe olfactif, et d'une diminution du nombre de neurones nouvellement générés. La prokinéticine 2, déjà mentionnée précédemment, jouerait également un rôle dans le détachement des chaines de neuroblastes [Ng et al. (2005)]. De manière intéressante, l'expression de certaines protéines exprimées par les neuroblastes peut également être modifiée à leur arrivée dans le bulbe olfactif.

C'est le cas de la plexine-B2, qui constitue un récepteur des sémaphorines, des molécules de guidage présentes dans le milieu : les neuroblastes expriment la plexine-B2 dans le courant de migration rostral, mais cette expression diminue lorsque les futurs neurones commencent leur migration radiale [Saha et al. (2012)]. C'est également le cas de la protéine Slit 1, dont l'expression diminue dans les neuroblastes au moment du passage à la migration radiale [Nguyen-Ba-Charvet et al. (2004)]. Enfin, les neuroblastes qui migrent à travers la couche des cellules en grain utilisent également les vaisseaux sanguins comme support de migration [Bovetti et al. (2007)].

II.C L'intégration des néo-neurones adultes

Les neuroblastes qui arrivent dans le bulbe sont déterminés, mais pas encore totalement différenciés. Au cours de leur migration radiale, ils acquièrent progressivement une morphologie spécifique, forment des connexions avec les populations cellulaires locales, jusqu'à devenir des neurones complètement matures, différenciés et fonctionnellement intégrés dans le réseau bulbaire préexistant [Carlén et al. (2002); Carleton et al. (2003); Lledo, Saghatelyan (2005)]. A la fin de leur maturation, les néo-neurones formés à l'âge adulte sont structurellement similaires à ceux formés au cours du développement embryonnaire et néonatal. Néanmoins, les étapes successives aboutissant à leur différenciation ne sont pas rigoureusement identiques à celles ayant lieu au cours du développement.

II.C.1 La différenciation des neuroblastes en neurones

II.C.1.a La différenciation morphologique

Les néo-neurones formés à l'âge adulte sont quasi exclusivement des interneurones GABAergiques, en majorité des cellules en grain (plus de 90% des néo-neurones), et dans une moindre proportion des cellules périglomérulaires. Néanmoins, plusieurs études ont mis en évidence la formation à l'âge adulte d'autres populations neuronales. Des interneurones de la couche plexiforme externe, comme des cellules à axone court superficielles ou des cellules multipolaires, peuvent ainsi être générés [Yan et al. (2008)]. De manière intéressante, la formation de néo-neurones adultes glutamatergiques, appartenant à la catégorie des cellules à axone court, a également pu être observée [Brill et al. (2009)]. La formation de ces différents types de neurones à l'âge adulte reste néanmoins minoritaire. Nous nous intéresserons ici principalement à la maturation et à la différenciation des cellules en grain, qui constituent l'objet principal de cette thèse.

La maturation morphologique des cellules en grain se divise en cinq grandes étapes [Figure II.5] [Petreanu, Alvarez-Buylla (2002); Lledo, Lagier (2006)]. Les cellules au stade I sont des neuroblastes non différenciés, et ont entre 2 et 7 jours : ils sont situés dans

l'extension bulbaire du courant de migration rostral, et leur morphologie est semblable à celle des neuroblastes migrant tangentiellement. Au stade 2, lorsque les cellules ont entre 7 et 9 jours, elles migrent radialement dans le bulbe et leurs extensions cytoplasmiques commencent à s'allonger : le prolongement apical se ramifie progressivement, et le cône de croissance rétrécit. Au stade III, les cellules, qui ont alors entre 9 et 11 jours, arrêtent leur migration et atteignent leur position définitive dans la couche des cellules en grain. Les dendrites basales commencent à apparaître, et l'arbre dendritique apical se développe et s'étend vers les couches plus superficielles. Entre le 11e et le 15e jour après leur naissance, les cellules passent au stade IV : le développement de l'arbre dendritique se poursuit, et les ramifications s'étendent jusqu'à la couche plexiforme externe. Des connexions synaptiques commencent alors à se former, mais les cellules ne possèdent à ce stade que très peu d'épines dendritiques. Enfin au stade V, lorsque les cellules ont entre 15 et 30 jours, les épines dendritiques se développent en grande quantité, et les cellules en grain sont alors complètement développées et différenciées. L'arborisation dendritique continue à se développer encore pendant plusieurs mois durant lesquels le nombre et la longueur des ramifications augmente. La séquence de maturation des cellules périglomérulaires est assez similaire, bien qu'un peu plus longue [Lledo, Lagier (2006)].

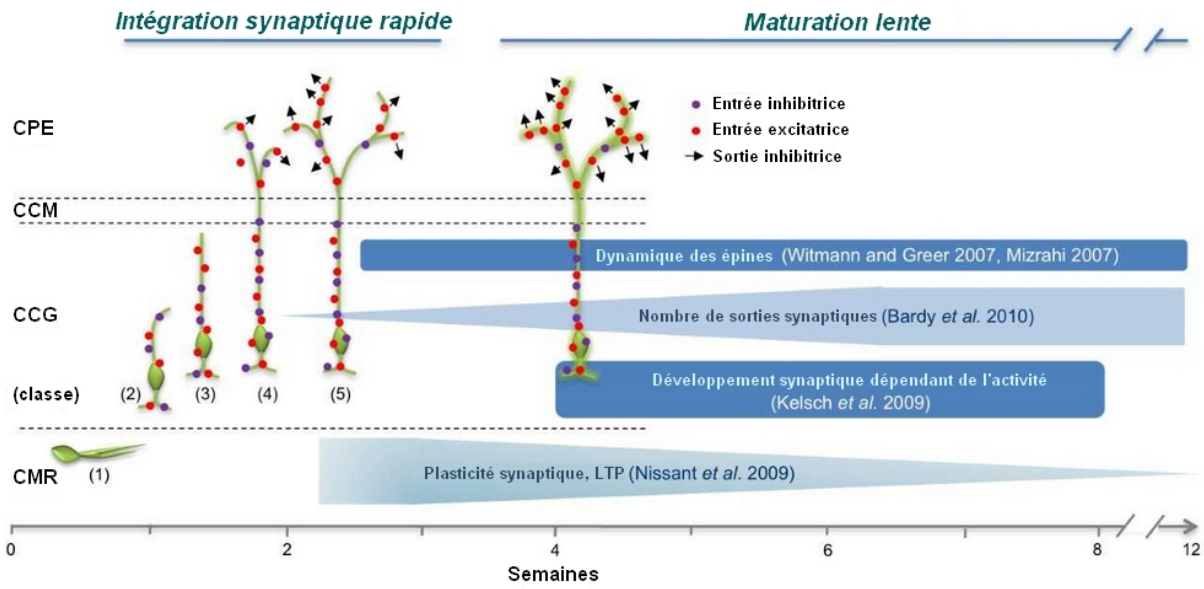

FIGURE II.5 – **Stades de maturation des cellules en grain formées à l'âge adulte.** Les classes (1) à (5) correspondent aux différents stades de développement de cellules en grain. L'intégration synaptique des néo-neurones est un processus rapide : ils reçoivent des afférences excitatrices et inhibitrices dès leur arrivée dans le bulbe. Les synapses efférentes sont quant à elles produites plus tardivement, environ deux semaines après la naissance des neurones. La maturation des contacts synaptiques continue ensuite pendant plusieurs mois. RMS : courant de migration rostral ; GCL : couche des cellules en grain ; MCL : couche des cellules mitrales : EPL : couche plexiforme externe. Adapté d'après [Nissant, Pallotto (2011)].

II.C.1.b La différenciation physiologique et synaptique

Au cours de leur migration puis de leur intégration dans le réseau, les néo-neurones subissent également une différenciation physiologique et synaptique. Les neuroblastes qui migrent tangentiellement dans le courant de migration rostral expriment déjà des récepteurs au GABA, ainsi que des récepteurs AMPA [Carleton et al. (2003); Bolteus, Bordey (2004)]. L'expression des récepteurs NMDA serait quant à elle plus tardive, et aurait lieu au début de la migration radiale [Carleton et al. (2003)]. Ce dernier point est cependant discuté, puisque l'expression de récepteurs NMDA fonctionnels a également été observée chez des neuroblastes en cours de migration, et ceci avant leur entrée dans le bulbe [Platel et al. (2010)]. Ces récepteurs seraient d'ailleurs essentiels pour la survie des neuroblastes.

Une fois parvenues dans le bulbe olfactif, les cellules en grain commencent à développer des synapses à la fois afférentes et efférentes : celles-ci apparaissent précocement et séquentiellement au niveau des différents domaines dendritiques [Carleton et al. (2003); Whitman, Greer (2007); Kelsch et al. (2008); Panzanelli et al. (2009); Lepousez et al. (2015)] [Figure II.6]. Les premières synapses sont afférentes, et commencent à être formées peu de temps après l'arrivée des cellules dans le bulbe olfactif. Les cellules en grain reçoivent en premier lieu des afférences axo-dendritiques, au niveau de leur soma et de leurs dendrites proximales. Elles sont d'abord connectées par des neurones GABAergiques, principalement des cellules à axone court, puis par des neurones glutamatergiques, en particulier par les fibres centrifuges et les collatérales d'axones des cellules principales [Whitman, Greer (2007); Kelsch et al. (2008); Deshpande et al. (2013)]. Après environ deux semaines, les synapses dendrodendritiques réciproques avec les cellules de projection se forment sur les dendrites apicales des cellules en grain ; on observe également la formation de synapses additionnelles au niveau des dendrites basales. De nouvelles synapses seront ensuite formées en grande quantité jusqu'à la fin du premier mois : la densité d'épines dendritiques atteint alors son maximum, et décroit ensuite progressivement [Whitman, Greer (2007); Pallotto et al. (2012); Sailor et al. (2016)]. La séquence de maturation des cellules en grain formées à l'âge adulte est différente de celle observée durant le développement néonatal : en effet, chez les nouveaux-nés, les synapses réciproques apparaissent en même temps que les synapses entrantes [Kelsch et al. (2008)].

Une activité électrique spontanée apparait rapidement après l'arrivée des futurs neurones dans le réseau bulbaire. Néanmoins, ils n'acquièrent la capacité de générer des potentiels d'action que beaucoup plus tard, vers la fin de la maturation [Carleton et al. (2003)]. En effet, les canaux sodiques dépendants du voltage apparaissent lentement et tardivement sur les membranes des cellules en grain ; la stimulation de ces cellules entre les stades de maturation I à IV n'entrainent donc pas de réponse électrique. Peu de temps après avoir acquis la capacité de générer des potentiels d'action, des synapses efférentes fonctionnelles commencent à être mises en place, même si la plupart d'entre elles ne

sont formées qu'environ un mois plus tard [Bardy et al. (2010)]. Les cellules en grain néoformées reçoivent donc leurs entrées synaptiques bien avant de pouvoir envoyer des informations efférentes vers leurs cibles. Cette excitabilité différée constitue une propriété unique des neurones formés à l'âge adulte, et permettrait de contrôler leur intégration. En effet, les néo-neurones doivent s'intégrer dans un réseau préexistant, et l'établissement de contacts aberrants pourrait perturber le fonctionnement du bulbe olfactif. La formation des synapses appropriées avant l'activation neuronale permet d'éviter ce problème : les néo-neurones « écoutent » avant de « parler ».

De manière intéressante, la maturation physiologique et synaptique des cellules périglomérulaires est assez différente de celle des cellules en grain. Les canaux sodiques apparaissent beaucoup plus tôt sur la membrane des cellules périglomérulaires, et celles-ci peuvent donc émettre des potentiels d'action avant la formation de synapses fonctionnelles : dans ce cas, les néo-neurones « parlent » avant « d'écouter » [Belluzzi et al. (2003)]. Ces différences fonctionnelles pourraient être le résultat de différences intrinsèques entre les deux populations neuronales, et/ou de différences extrinsèques liées aux microcircuits distincts où s'intègrent les deux populations.

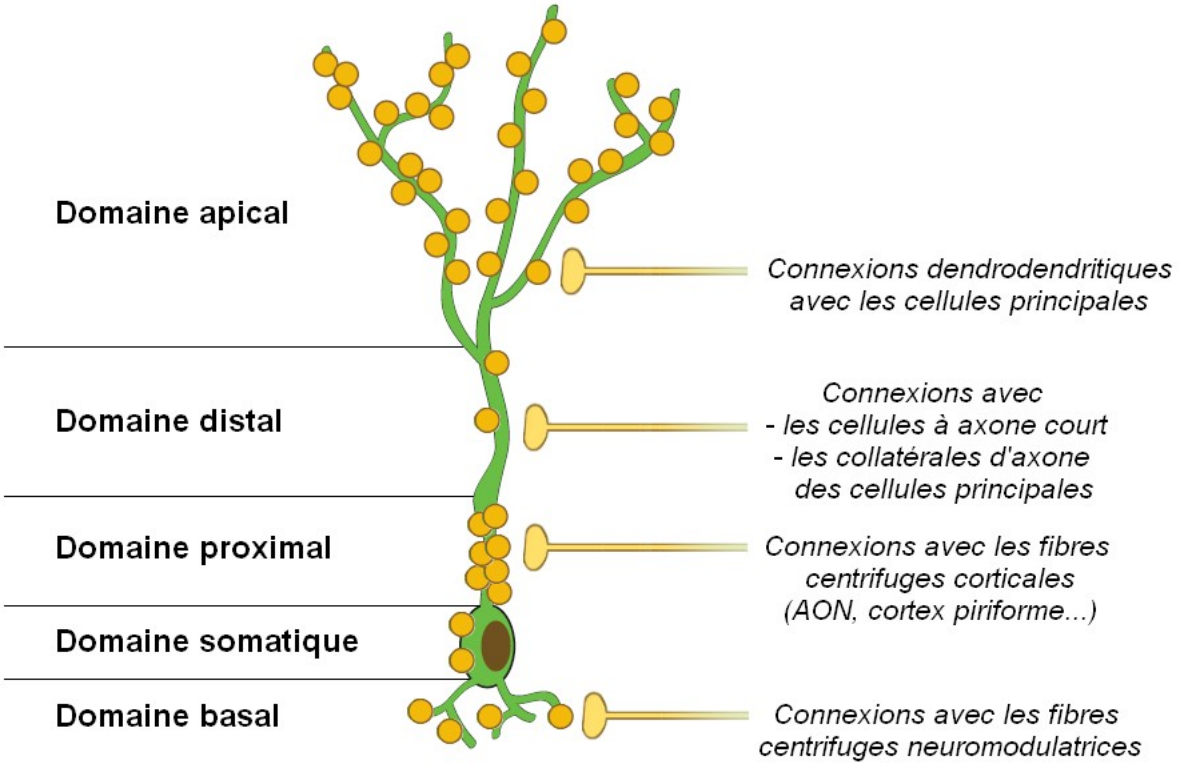

FIGURE II.6 – **Les différents domaines dendritiques des cellules en grain**
Les connexions synaptiques entre les cellules en grain nouvellement générées et les différents types cellulaires sont formées dans des domaines dendritiques précis. Adapté d'après [Lepousez et al. (2015)].

II.C.2 La sélection et l'intégration des néo-neurones

Chaque jour, plusieurs milliers de nouveaux neurones parviennent au bulbe olfactif, et participent au remplacement des néo-neurones préexistants [Sakamoto et al. (2014)]. Cependant, tous les néo-neurones formés ne sont pas conservés à long terme : quelques semaines après leur arrivée, la moitié des neurones meurt par apoptose, tandis que l'autre moitié survit [Petreanu, Alvarez-Buylla (2002); Winner et al. (2002)]. On observe ainsi dans certaines cellules en grain l'activation de la voie des caspases [Yamaguchi, Mori (2005)]. Les cellules ayant survécu à cette vague d'élimination précoce seront ensuite maintenues dans le bulbe pendant plusieurs mois, voire plusieurs années [Petreanu, Alvarez-Buylla (2002); Winner et al. (2002)]. Chez le rongeur adulte, la régulation de la survie ou de la mort des néo-neurones constitue donc un processus primordial de la neurogenèse ; de multiples facteurs peuvent influencer le destin de ces néo-neurones.

II.C.2.a La régulation de la survie des néo-neurones

L'un des facteurs majeurs contrôlant la survie des neurones formés à l'âge adulte est l'activité sensorielle olfactive : elle joue un rôle essentiel dans la régulation de l'intégration des néo-neurones, et ceci dès leur arrivée dans le bulbe olfactif. En effet, l'expression de la tenascine R, molécule primordiale à la migration radiale des cellules en grain, est régulée par le degré d'activité du bulbe : la privation olfactive entraine une diminution de son expression, et donc une diminution de la migration et de l'intégration des néo-neurones [Saghatelyan et al. (2004); David et al. (2013)]. L'activité sensorielle olfactive est aussi grandement impliquée dans la sélection neuronale, et influence la survie des néo-neurones parvenus à destination dans le bulbe. Une stimulation sensorielle importante du système olfactif, notamment par l'exposition à un environnement enrichi en odeurs, favorise en effet la prolifération et la survie des néo-neurones [Rochefort et al. (2002); Alonso et al. (2008); Bonzano et al. (2014)]. A l'inverse, la privation sensorielle, notamment par occlusion nasale ou chez des souris anosmiques, entraine une augmentation de la mort neuronale par apoptose [Petreanu, Alvarez-Buylla (2002); Saghatelyan et al. (2005); Sawada et al. (2011)]. La modulation du taux de survie par l'activité sensorielle est un processus réversible avec un effet à court terme. En effet, lorsque l'environnement et l'exposition aux odeurs redevient habituel, le nombre de néo-neurones intégrés dans le bulbe retrouve un niveau comparable à celui observé en conditions contrôles [Fiske, Brunjes (2001); Rochefort, Lledo (2005)]. L'activité sensorielle entrante dans le bulbe est donc primordiale pour la survie des néo-neurones à court terme. Elle activerait notamment la voie des MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinases*), qui favorise la survie des cellules en grain nouvellement générées : en effet, le blocage de cette voie empêche l'augmentation de la survie des neurones induite par l'activité olfactive [Miwa, Storm (2005)]. Il a également été montré que la survie est gouvernée par le niveau global d'activité intrinsèque des néo-neurones, et

que des patrons précis de décharge ne sont pas essentiels pour leur intégration [Lin et al. (2010)]. En conséquence, l'exposition à une simple paire d'odeurs n'est en général pas suffisante pour induire une augmentation de la survie [Alonso et al. (2006)]. En revanche, l'exposition à ces mêmes odeurs, mais au cours d'un apprentissage olfactif, peut quant à elle mener à une hausse du taux d'intégration de nouveaux neurones, en particulier dans des zones bulbaires activées par les odeurs [Alonso et al. (2006); Sultan et al. (2010, 2011a)].

De manière intéressante, la régulation de la survie par l'activité sensorielle et par l'apprentissage olfactif varie selon l'âge des néo-neurones. On parle alors de période critique, c'est-à-dire une période durant laquelle un événement a plus d'impact sur un organisme qu'à un autre moment de son développement. Dans le bulbe olfactif, la période critique pour la survie des neurones semble comprise entre 14 et 28 jours après la naissance des néo-neurones [Yamaguchi, Mori (2005)]. La privation sensorielle au cours de cette période entraine en effet une forte diminution du nombre de nouveaux neurones intégrés ; en revanche, une même privation avant ou après cette période n'a que peu d'impact sur la survie des néo-neurones [Yamaguchi, Mori (2005)]. Cette période critique correspond globalement à la phase de développement des épines dendritiques et de mise en place des connexions avec les neurones préexistants : cela suggère donc le rôle important des entrées synaptiques dans la sélection des cellules en grain nouvellement générées. Cependant, l'apprentissage olfactif peut aussi réguler la survie des néo-neurones en dehors de la période critique classiquement établie. En effet, si l'apprentissage entraine bien une augmentation du taux d'intégration des « jeunes » néo-neurones (entre 15 et 30 jours), il induit en revanche une diminution de la survie des neurones plus matures (entre 35 et 45 jours) [Mandairon et al. (2006b); Mouret et al. (2008)]. L'apprentissage ne semble pas avoir d'effet sur la survie des néo-neurones tout juste arrivés dans le bulbe (moins de 15 jours) ou complètement matures (plus de 60 jours) [Mouret et al. (2008)]. De plus, la difficulté de la tâche et la durée du protocole d'apprentissage peut également influencer le taux de survie des néo-neurones [Mandairon et al. (2006b); Kermen et al. (2010)]. Enfin, seule la survie des cellules en grain profondes semble affectée par l'apprentissage [Mouret et al. (2008)]. L'apprentissage olfactif induit donc une succession d'événements de stabilisation ou d'élimination des néo-neurones, et conduit à une régulation complexe du nombre de neurones nouvellement générés dans le circuit adulte bulbaire.

L'activité sensorielle, transmise essentiellement via les synapses avec les cellules principales, influence donc la survie des néo-neurones. Cependant, les cellules en grain reçoivent également de nombreuses afférences centrifuges : dans la mesure où ces synapses sont formées très rapidement après l'arrivée des néo-neurones dans le bulbe, il est aisé de supposer que ces fibres centrifuges pourraient elles aussi jouer un rôle important dans le processus de sélection neuronale et sur la survie des néo-neurones [Whitman, Greer (2007)]. C'est le cas en particulier des fibres neuromodulatrices. L'activation du système cholinergique

semble favoriser la survie des néo-neurones [Kaneko et al. (2006)], tandis que des lésions des neurones cholinergiques du télencéphale basal entrainent une diminution de la survie [Cooper-Kuhn et al. (2004)]. Néanmoins, cet effet varie selon de type de récepteurs activés ; en effet, l'activation spécifique des récepteurs nicotiniques entraine une baisse de la survie des néo-neurones [Mechawar et al. (2004)]. Les fibres centrifuges noradrénergiques semblent également être impliquées dans la régulation de la survie neuronale. Le blocage des récepteurs $\alpha 2$, des récepteurs inhibiteurs présynaptiques présents sur les fibres noradrénergiques, entraine une augmentation de la transmission noradrénergique et une augmentation de la survie neuronale dans le bulbe olfactif [Bauer et al. (2003); Veyrac et al. (2005)]. La libération de noradrénaline a donc un effet neuroprotecteur, et diminue la mort neuronale.

Les fibres centrifuges corticales jouent aussi un rôle important dans le processus de sélection neuronale. Une diminution des afférences centrifuges, illustrée par la baisse du nombre de synapses glutamatergiques dans le domaine dendritique proximal des cellules en grain néoformées, entraine une altération de leur survie [Kelsch et al. (2012a)]. De plus, l'élimination des cellules en grain par apoptose est favorisée durant la période postprandiale, et est corrélée à la durée du sommeil postprandial chez la souris [Yokoyama et al. (2011)] ; cette élimination est induite par des signaux centrifuges en provenance du cortex olfactif [Komano-Inoue et al. (2014)]. Fait intéressant, la privation sensorielle augmente encore plus la mort neuronale durant la période postprandiale, et cet effet est annulé grâce au blocage des afférences centrifuges. La survie des néo-neurones est donc régulée par une interaction complexe entre les afférences sensorielles et centrifuges.

Enfin, le taux de prolifération dans la zone sous-ventriculaire semble aussi influencer la survie des néo-neurones : celle-ci est augmentée suite à une baisse de la prolifération des précurseurs neuronaux, et permet le maintien du nombre d'interneurones [Sui et al. (2012)]. En effet, il est classiquement admis que le nombre total de neurones bulbaires n'est pas affecté par le processus de neurogenèse adulte : l'addition de nouveaux neurones dans le réseau est contrebalancée par la mort de neurones préexistants, et les néo-neurones ne font alors que remplacer les anciens [Sakamoto et al. (2014)]. Une étude récente tend cependant à remettre en cause la véracité de ce phénomène [Platel, Cremer (2018)]. Selon les chercheurs, la mort neuronale serait en réalité quasi absente dans le bulbe olfactif adulte : sa mise en évidence dans de nombreuses études serait uniquement due aux doses de BrdU utilisées, toxiques pour les neurones. Les néo-neurones produits s'ajouteraient alors à leurs homologues préexistants selon un processus additif, entrainant une augmentation du nombre de cellules bulbaires au cours de la vie [Platel, Cremer (2018)]. Des études supplémentaires seront donc nécessaires pour trancher quant à l'existence ou non d'une mort neuronale importante dans le bulbe olfactif.

II.C.2.b La régulation de la maturation des néo-neurones

La maturation des néo-neurones adultes dépend elle aussi de l'activité sensorielle. Chez les cellules périglomérulaires formées à l'âge adulte, la stimulation olfactive augmente le nombre de nouvelles synapses formées [Livneh et al. (2009)]. Les interneurones dopaminergiques de la couche glomérulaire sont particulièrement impactés par cette activité : une privation sensorielle entraine en effet une diminution de l'expression de la tyrosine hydroxylase dans ces cellules [Bastien-Dionne et al. (2010); Bovetti et al. (2013)].

Chez les cellules en grain, la quantité et la longueur des dendrites sont modulées par l'activité olfactive : elles diminuent suite à une privation sensorielle, et augmentent lorsque l'animal est exposé à un environnement riche en odeurs. La synaptogenèse est aussi modifiée : la densité d'épines diminue globalement suite à une privation olfactive [Saghatelyan et al. (2005); Kelsch et al. (2009)]. Néanmoins, tous les domaines dendritiques ne sont pas affectés de la même manière : la privation sensorielle entraine une diminution de la densité d'épines dans les domaines distal et basal, mais une augmentation dans le domaine proximal [Kelsch et al. (2009)]. Réciproquement, une stimulation olfactive entraine une augmentation de la densité d'épines dans le domaine distal [Breton-Provencher et al. (2014)]. L'activation des cellules principales du bulbe provoque alors la formation et la rétraction de filopodes au niveau des dendrites distales des cellules en grain nouvellement formées, suivie de la relocalisation des épines dendritiques ; ce phénomène dépend de l'activation des récepteurs NMDA [Breton-Provencher et al. (2014)]. Des interneurones de la couche plexiforme externe exprimant la CRH (*Corticotopin-Releasing Hormon*) participent aussi à la modulation de la synaptogenèse chez les cellules en grain néoformées [Garcia et al. (2014)]. Enfin, la privation sensorielle peut entrainer l'élimination de certaines synapses via le recrutement de cellules microgliales [Denizet et al. (2017); Reshef et al. (2017)].

Comme pour la survie, l'apprentissage olfactif peut influencer la synaptogenèse des néo-neurones : il entraine en effet une augmentation de la densité d'épines dans les domaines dendritiques basal, proximal et distal des cellules en grain [Lepousez et al. (2014)], même si cette régulation de la synaptogenèse varie selon le protocole utilisé [Mandairon et al. (2018)]. De plus, la régulation de la synaptogenèse par l'activité sensorielle est aussi différente en fonction de l'âge des néo-neurones étudiés. En effet, les effets d'une privation sensorielle sont moindres si elle débute après la fin du développement synaptique, suggérant l'existence d'une potentielle période critique pour la plasticité synaptique [Kelsch et al. (2009)]. Néanmoins, les néo-neurones adultes peuvent présenter une plasticité dépendante de l'expérience sensorielle bien après leur intégration dans le réseau et la prétendue fin de leur maturation [Livneh, Mizrahi (2011)], et remettent donc en cause l'existence de cette période critique.

II.D Des propriétés spécifiques des néo-neurones

Une fois intégrés dans le réseau bulbaire et complètement différenciés, les neurones formés à l'âge adulte semblent à première vue similaires à ceux formés au cours du développement. Néanmoins, ces néo-neurones, et en particulier les cellules en grain, possèdent des propriétés spécifiques, tant structurellement que fonctionnellement, qui les distinguent de leurs homologues préexistants [Breton-Provencher, Saghatelyan (2012)].

II.D.1 Des caractéristiques structurelles et synaptiques

II.D.1.a La localisation des néo-neurones

Les cellules en grain formées à l'âge adulte et au cours du développement ne sont pas localisées dans des régions strictement identiques : les cellules issues de la neurogenèse adulte sont principalement situées dans la partie profonde de la couche de cellules en grains, tandis que les cellules issues de la neurogenèse embryonnaire ou néonatale sont plutôt localisées dans la partie superficielle [Lemasson et al. (2005)]. Les cellules en grain présentes dans la couche profonde sont fortement remplacées par des nouveaux neurones formés à l'âge adulte ; celles présentes dans la couche superficielle le sont beaucoup moins [Imayoshi et al. (2008); Sakamoto et al. (2014)]. Sachant que les cellules en grain superficielles établissent plutôt des synapses avec les cellules à panache, alors que les cellules en grain profondes contactent préférentiellement les cellules mitrales, les populations de cellules en grain formées au cours du développement ou à l'âge adulte pourraient moduler l'activité de microcircuits distincts, et donc avoir des rôles différents [Sakamoto et al. (2014) et al., 2014]. L'activité des cellules à panache serait ainsi sous le contrôle préférentiel des cellules en grain préexistantes stables, tandis que les cellules en grain formées à l'âge adulte inhiberaient plutôt les cellules mitrales.

La différence de localisation entre les néo-neurones adultes et ceux formés au cours du développement n'est cependant pas totalement stricte. En effet, selon la région de la zone sous-ventriculaire dont sont originaires leurs progéniteurs, les cellules en grain formées au cours du développement atteignent des zones différentes dans le bulbe olfactif [Kelsch et al. (2007)]. Les progéniteurs néonataux issus des régions antérieures de la zone sous-ventriculaire donnent ainsi naissance à des cellules en grain superficielles, dont l'arbre dendritique s'étend jusqu'aux glomérules. A l'inverse, ceux issus des régions postérieures de la niche neurogénique donnent des cellules en grain profondes. De manière intéressante, ces dernières sont plutôt similaires aux cellules en grain formées à partir de progéniteurs localisés dans les régions antérieures de la zone sous-ventriculaire chez l'adulte [Kelsch et al. (2007)]. De plus, cette spécificité de localisation est déterminée intrinsèquement, et n'est pas dépendante de facteurs locaux présents dans l'environnement du bulbe. Il existe donc bien des différences de localisation entre cellules en grain formées à l'âge adulte ou

au cours du développement, mais qui dépendent essentiellement de la localisation de leurs progéniteurs dans la niche neurogénique. Le potentiel rôle différentiel des cellules en grain localisées dans les couches superficielles ou profondes reste néanmoins à démontrer.

II.D.1.b Les propriétés synaptiques des néo-neurones

Les cellules en grain formées à l'âge adulte ou pendant le développement ont un rôle principal semblable : elles inhibent les cellules principales via les synapses dendrodendritiques réciproques. Néanmoins, les cellules formées à l'âge adulte possèdent des propriétés membranaires uniques [Carleton et al. (2003)]. Il a notamment été montré que la localisation des récepteurs $GABA_B$ est différente chez les cellules en grain formées à l'âge adulte : ils seraient en effet beaucoup plus concentrés au centre des dendrites qu'à la membrane des cellules [Valley et al. (2013)]. Comme la localisation des récepteurs $GABA_B$ est modifiée, les cellules en grain formées à l'âge adulte sont plus résistantes à l'autoinhibition induite par l'activation des récepteurs $GABA_B$. La neurogenèse adulte produit donc une population neuronale ayant des synapses GABAergiques uniques.

De plus, le nombre de synapses chez les cellules en grain formées à l'âge adulte ou au cours du développement n'est pas rigoureusement identique. En effet, si les synapses localisées au niveau des domaines dendritiques basal et distal sont présentes en quantités similaires pour les deux populations, ce n'est pas le cas pour le domaine dendritique proximal : chez les cellules en grain formées à l'âge adulte, il y a près de deux fois plus de synapses dans ce domaine [Kelsch et al. (2008)]. De manière intéressante, ces synapses peuvent présenter une potentiation à long terme (LTP) ; cette plasticité synaptique est cependant observée uniquement chez des néo-neurones adultes récemment arrivés dans le bulbe [Nissant et al. (2009)]. Ces synapses sont également sujettes à des modifications à long terme, qui diffèrent entre les deux populations de cellules en grain. Chez les cellules en grain générées à l'âge adulte, les densités synaptiques, quel que soit le domaine dendritique, sont similaires entre les neurones et sont très peu variables au cours de leur vie : elles ne changent quasiment pas jusqu'à un an après leur naissance [Kelsch et al. (2012b)]. En revanche, chez les cellules en grain formées au cours du développement, une grande variabilité intercellulaire apparait progressivement quelques mois après la naissance des neurones et concerne spécifiquement les densités synaptiques des domaines dendritiques basal et proximal [Kelsch et al. (2012b)]. Les cellules en grain formées à l'âge adulte constituent donc une population plus homogène et stable, en comparaison avec celles formées lors du développement, dont l'hétérogénéité augmente au fil du temps. Bien que stables, ces néo-neurones adultes présentent néanmoins une importante plasticité structurale [Mizrahi (2007); Sailor et al. (2016)].

II.D.1.c L'impact de l'activité olfactive sur les néo-neurones

Les neurones formés à l'âge adulte ou au cours du développement présentent donc des caractéristiques structurelles distinctes en conditions basales ; de manière intéressante, ils sont également différentiellement impactés par l'activité olfactive. En effet, l'exposition à de nouvelles molécules odorantes entraine une activation des cellules en grain nouvellement formées beaucoup plus importante que celle de leurs homologues préexistantes [Magavi et al. (2005)]. La familiarisation des animaux avec ces odeurs entraine également des réactions différentes chez les deux populations de cellules en grain : les réponses des cellules formées à l'âge adulte sont augmentées et maintenues à long terme, tandis que celles des cellules formées au cours du développement sont diminuées [Magavi et al. (2005)]. Ces résultats suggèrent donc que les cellules en grain néoformées ou préexistantes pourraient jouer un rôle différent dans le traitement de l'information olfactive.

Le remodelage des synapses par l'activité sensorielle est également différent chez ces deux populations de cellules en grain. La privation sensorielle entraine notamment des effets contrastés : elle modifie les densités synaptiques de manière plus prononcée chez les cellules en grain matures formées au cours du développement néonatal que chez celles formées à l'âge adulte [Kelsch et al. (2012b)]. De plus, la relocalisation des épines dendritiques au niveau des synapses dendrodendritiques, induite par l'activation des cellules principales et la formation de filopodes, ne se produit pas de manière identique dans les deux populations de cellules en grain. En effet, ce phénomène est observé spécifiquement chez les cellules en grain formées à l'âge adulte [Breton-Provencher et al. (2016)]. Ces épines relocalisées sont d'ailleurs conservées à long terme, y compris après une privation sensorielle [Breton-Provencher et al. (2016)], illustrant une nouvelle fois la plus grande stabilité des synapses des néo-neurones en l'absence de stimuli olfactifs. Cette relocalisation des épines des néo-neurones pourrait ainsi permettre une réorganisation rapide des réseaux neuronaux du bulbe, et donc avoir des conséquences fonctionnelles sur le traitement des informations olfactives.

II.D.2 Le rôle des néo-neurones dans les fonctions olfactives

Dans le bulbe olfactif, l'arrivée constante de nouveaux neurones, qui possèdent des propriétés uniques, constitue une forme de plasticité importante à l'échelle du réseau neuronal. En effet, des chercheurs ont estimé que près d'1% des cellules en grain du bulbe olfactif étaient renouvelées chaque jour à l'âge adulte [Peterson (2002)]. De nombreuses études ont donc cherché à mettre en évidence l'implication de ces néo-neurones adultes dans diverses réponses comportementales aux odeurs [Breton-Provencher, Saghatelyan (2012); Gheusi, Lledo (2014); Malvaut, Saghatelyan (2016)].

De nombreux modèles et méthodes peuvent être utilisés pour mettre en évidence le rôle des néo-neurones adultes dans ces tâches comportementales. Certaines études utilisent des méthodes d'enrichissement olfactif pour augmenter artificiellement la neurogenèse [Rochefort et al. (2002); Rochefort, Lledo (2005); Alonso et al. (2006); Mandairon et al. (2006b); Mouret et al. (2008); Moreno et al. (2009); Sultan et al. (2010)]. D'autres utilisent des modèles génétiques ciblant indirectement la neurogenèse [Gheusi et al. (2000); Enwere et al. (2004); Mechawar et al. (2004); Imayoshi et al. (2008)]. Enfin, dans certaines expériences, l'ablation de la neurogenèse est plus spécifique, et est permise grâce à des modèles génétiques inductibles, à l'injection d'agents antimitotiques dans les ventricules, ou à une irradiation de la zone sous-ventriculaire [Moreno et al. (2009); Breton-Provencher et al. (2009); Lazarini et al. (2009); Mouret et al. (2009); Valley et al. (2009); Sultan et al. (2010); Arruda-Carvalho et al. (2014)]. Cependant, la réduction ou l'ablation de la neurogenèse dans ces différentes études a souvent mené à des résultats contradictoires. Cela peut s'expliquer en partie par le fait que certains modèles et méthodes utilisées dans ces expériences ne sont pas complètement spécifiques [Breton-Provencher, Saghatelyan (2012)]. En effet, si l'enrichissement olfactif induit bien une augmentation de la neurogenèse adulte dans le bulbe, il modifie également le renouvellement des neurones sensoriels olfactifs et la plasticité structurelle au niveau des glomérules [Watt et al. (2004); Jones et al. (2008)]. Concernant l'utilisation de modèles transgéniques constitutifs, ils peuvent affecter de manière globale le développement et le fonctionnement du système olfactif, et ne mener qu'indirectement à des changements du taux de neurogenèse adulte. Enfin, même une ablation plus spécifique de la neurogenèse entraine la mise en place de mécanismes compensatoires homéostatiques, si elle est maintenue sur des périodes assez longues. Les résultats sont donc dans certaines études simplement corrélés à une modification de la neurogenèse adulte, et pas nécessairement une conséquence directe de cette modification.

Grâce à l'avènement des techniques d'optogénétique [Fiala et al. (2010); Deisseroth (2011); Lepousez et al. (2011)], les résultats comportementaux obtenus dans des études plus récentes peuvent être plus directement reliés à des modifications de la neurogenèse adulte [Alonso et al. (2012)]. En effet, l'insertion de protéines sensibles à la lumière au niveau de la membrane des néo-neurones rend possible leur activation ou leur inhibition de manière très spécifique. Les résultats présentés dans cette partie seront donc à mettre en perspective avec les techniques utilisées pour les obtenir.

II.D.2.a Le rôle des néo-neurones dans les réponses spontanées

Les néo-neurones sont impliqués dans les réponses spontanées aux odeurs. Ils participent notamment au processus de détection : lorsque la neurogenèse adulte est réduite par l'injection d'une drogue antimitotique, le seuil de détection des odeurs est affecté, et les animaux ne parviennent plus à détecter des odeurs lorsqu'elles sont à de faibles

concentrations [Breton-Provencher et al. (2009)]. La neurogenèse adulte semble également jouer un rôle dans la discrimination olfactive spontanée, ainsi que dans la mémorisation d'odeurs à court terme. L'enrichissement olfactif, à l'origine d'une augmentation de la neurogenèse adulte, entraine effectivement une amélioration de la mémoire à court terme [Rochefort et al. (2002); Rochefort, Lledo (2005)]. De manière similaire, l'enrichissement olfactif entraine une amélioration de la discrimination de paires d'odeurs similaires ; le blocage de la neurogenèse adulte par injection de drogue antimitotique empêche cette amélioration [Moreno et al. (2009)]. Cet effet est d'ailleurs spécifiquement observé pour la discrimination de paires d'odeurs similaires : l'ablation de la neurogenèse n'a pas d'effet sur la discrimination de paires d'odeurs non semblables [Breton-Provencher et al. (2009)]. Des résultats contradictoires ont cependant été trouvés dans des études utilisant d'autres modèles. L'utilisation d'un modèle transgénique, où les animaux n'expriment pas la PSA-NCAM et présentent donc une migration altérée et une diminution de la neurogenèse, réduit les capacités de discrimination d'odeurs similaires, mais laisse intacts les seuils de détection des odeurs et la mémoire à court terme [Gheusi et al. (2000)]. Dans une autre étude, l'irradiation de la zone sous-ventriculaire entraine une diminution de près de 70% du nombre de nouveaux neurones produits, mais la discrimination spontanée d'odeurs et la mémoire olfactive à court terme ne sont pas affectées [Lazarini et al. (2009)]. Enfin, l'ablation des néo-neurones dans un modèle transgénique conditionnel n'entraine pas non plus de déficit de discrimination spontanée chez les animaux [Imayoshi et al. (2008)]. Néanmoins, comme cela a déjà été mentionné, ces modèles peuvent entrainer des phénomènes compensatoires importants, et par exemple être à l'origine de la survie à plus long terme des neurones préexistants. Les résultats obtenus ne sont donc probablement pas complètement spécifiques.

Plusieurs études ont également mis en évidence le rôle des néo-neurones adultes dans les réponses innées. Il a notamment été montré que l'altération de la neurogenèse adulte chez des souris femelles, suite à l'irradiation de la zone sous-ventriculaire, entraine des modifications de leur comportement social spécifiquement avec les mâles [Feierstein et al. (2010)]. L'ablation génétique conditionnelle de la neurogenèse adulte entraine une diminution de l'aversion pour l'odeur de renard, ainsi qu'une modification de réponses spécifiques à chaque sexe et dépendantes des odeurs, comme notamment l'attraction des mâles vers l'odeur des femelles [Sakamoto et al. (2011)]. Une autre étude utilisant le même type de technique a montré que la reconnaissance sociale était aussi affectée par la diminution de la neurogenèse adulte [Garrett et al. (2015)]. Néanmoins, dans ce cas, la neurogenèse hippocampique est également affectée, et peut constituer un facteur confondant. De plus, l'implication des néo-neurones adultes bulbaires dans les réponses innées n'est pas toujours observée [Imayoshi et al. (2008); Lazarini et al. (2009)]. Le rôle de ces néo-neurones adultes dans les réponses innées aux odeurs reste donc encore à clarifier.

II.D.2.b Le rôle des néo-neurones dans les réponses acquises

De par la plasticité importante qu'ils apportent au réseau, les néo-neurones formés à l'âge adulte semblent tout à fait à même de participer à la mise en place de réponses acquises aux odeurs, et notamment aux processus d'apprentissage et de mémorisation. Néanmoins, si de multiples études ont cherché à mettre en évidence le rôle des néo-neurones adultes dans l'apprentissage olfactif perceptif ou associatif, ainsi que dans la mémorisation olfactive à court ou à long terme, les résultats obtenus sont assez souvent contradictoires ; l'implication des néo-neurones dans ces phénomènes est donc toujours débattue.

Concernant les processus d'apprentissage et de mémorisation non-associatifs (c'est-à-dire l'apprentissage perceptif et la mémorisation à court terme, respectivement), la plupart des études s'accordent sur la participation et l'importance des néo-neurones pour leur réalisation [Rochefort et al. (2002); Breton-Provencher et al. (2009); Moreno et al. (2009, 2012)]. En effet, la neurogenèse adulte est non seulement impliquée mais aussi nécessaire à l'apprentissage perceptif [Moreno et al. (2009)]. De manière intéressante, les chercheurs ont montré par la suite que les fibres noradrénergiques centrifuges ciblant les cellules en grain néoformées sont également nécessaires pour la réalisation d'un apprentissage perceptif [Moreno et al. (2012)]. Les fibres centrifuges peuvent donc agir spécifiquement sur les néo-neurones formés à l'âge adulte, et induire une modulation des performances d'apprentissage. De plus, l'augmentation de la neurogenèse adulte améliore les capacités de mémorisation olfactive à court terme des animaux [Rochefort et al. (2002)], alors que l'ablation de la neurogenèse par l'injection d'une drogue antimitotique diminue ces capacités [Breton-Provencher et al. (2009)]. Cependant, cet effet n'est pas reproduit lorsque l'ablation de la neurogenèse est induite par une irradiation de la zone sous-ventriculaire [Lazarini et al. (2009)] : l'implication des néo-neurones adultes dans la mémorisation à court terme demeure donc toujours incertaine.

Le rôle de la neurogenèse adulte dans l'apprentissage associatif a également été soumis à controverse. Une première étude a tout d'abord montré qu'une baisse du nombre de néo-neurones adultes pouvait être reliée à une dégradation des performances de discrimination fine au cours d'un apprentissage associatif [Enwere et al. (2004)]. Cependant, la diminution de la neurogenèse était due dans ce cas à l'âge avancé des animaux étudiés : l'altération des performances pouvait donc être simplement corrélée à cette diminution de la neurogenèse, et être induite par d'autres facteurs liés à l'âge. Plusieurs études ont ensuite montré que les néo-neurones adultes n'étaient pas nécessaires à l'acquisition de ce type d'apprentissage, que la discrimination soit facile ou difficile [Imayoshi et al. (2008); Breton-Provencher et al. (2009); Lazarini et al. (2009); Sultan et al. (2010)]. Concernant la mémorisation à long terme de cet apprentissage associatif, des résultats contradictoires existent également : certaines études affirment que les néo-neurones adultes ne sont pas

impliqués [Imayoshi et al. (2008); Breton-Provencher et al. (2009)], tandis que d'autres mettent en évidence l'importance des néo-neurones adultes dans ce processus [Lazarini et al. (2009); Sultan et al. (2010, 2011b); Arruda-Carvalho et al. (2014)]. Cette dernière étude [Arruda-Carvalho et al. (2014)] montre en particulier que l'ablation des cellules en grain néoformées après l'acquisition de l'apprentissage associatif empêche sa mémorisation. Ces résultats suggèrent donc que, si ces cellules en grain sont présentes au moment de l'apprentissage, elles joueront ensuite un rôle essentiel pour l'expression des souvenirs associatifs [Arruda-Carvalho et al. (2014)].

Comme cela a déjà été précisé, les différences observées dans ces études peuvent être expliquées par l'utilisation de méthodes différentes d'ablation de la neurogenèse ; certaines ne sont en effet pas totalement spécifiques, et peuvent entrainer des mécanismes de compensation qui constituent un biais expérimental. Le type d'apprentissage utilisé peut également influencer les résultats [Lazarini, Lledo (2011); Mandairon et al. (2011); Breton-Provencher, Saghatelyan (2012)]. En effet, les néo-neurones adultes ne semblent pas participer à la mémorisation d'une association odeur-récompense lorsque les tâches utilisées reposent sur des méthodes de conditionnement non opérant, où l'apprentissage est passif [Imayoshi et al. (2008); Breton-Provencher et al. (2009)]. De plus, l'âge des néo-neurones adultes étudiés pourrait également expliquer ces différences. En effet, selon leur âge, les néo-neurones semblent impliqués dans des fonctions olfactives différentes : une simple stimulation olfactive recrute préférentiellement des néo-neurones immatures, tandis que l'apprentissage associatif recrute de manière plus importante des néo-neurones matures, vieux de plusieurs semaines [Belnoue et al. (2011)]. L'importance de l'âge des néo-neurones adultes dans les réponses acquises sera abordée plus en détail dans la discussion.

Enfin, il est important de noter que toutes les expériences présentées jusqu'ici reposent sur des méthodes d'ablation de la neurogenèse adulte, et n'étudient pas l'impact fonctionnel de la stimulation de ces néo-neurones. De manière intéressante, l'activation spécifique des cellules en grain néoformées, grâce à une approche optogénétique, entraine une amélioration significative des performances d'apprentissage associatif et de mémorisation à long terme de l'association [Alonso et al. (2012)]. Cet effet est observé uniquement lorsque les deux odeurs à discriminer sont similaires, et est spécifique des néo-neurones adultes, puisqu'il n'est pas observé dans le cas d'une activation des cellules en grain formées au cours du développement. Le débat quant à l'implication des néo-neurones adultes dans l'apprentissage associatif est donc toujours ouvert.

Chapitre III

Problématique générale

Le bulbe olfactif, unique relai entre l'organe périphérique sensoriel et le cortex, est l'une des rares structures du cerveau murin concernée par la neurogenèse adulte. Cette neurogenèse tardive constitue une forme de plasticité très spécifique : des milliers de nouveaux neurones, en particulier des cellules en grain, sont produits chaque jour et s'insèrent dans les réseaux préexistants. Si les mécanismes à l'origine de leur formation commencent à être bien connus, leurs fonctions dans les circuits bulbaires ne sont pas encore complètement élucidées, et des résultats contradictoires ont été obtenus. Cette thèse a pour objectif de préciser l'implication des cellules en grain générées à l'âge adulte dans les fonctions olfactives. Quel est leur rôle dans le bulbe olfactif ? Dans quelles fonctions spécifiques sont-elles impliquées ? Quels sont les potentiels mécanismes à l'origine de la réalisation de ces fonctions ? Comment sont-elles connectées avec les neurones préexistants des circuits bulbaires et corticaux ? Leurs propriétés sont-elles identiques à leurs homologues formées au cours du développement, ou sont-elles au contraire spécifiques ?

Un intérêt particulier sera porté à l'implication des cellules en grain néoformées dans l'apprentissage associatif et la formation de l'association entre odeur et récompense. En effet, des signaux associés à la valeur des odeurs ont été mis en évidence dans différentes structures corticales, mais aussi au niveau des cellules principales du bulbe olfactif. Néanmoins, la pertinence de ces signaux précoces demeure méconnue, et le rôle des cellules en grain dans la formation de cette association entre odeur et récompense, en particulier de celles formées à l'âge adulte, est méconnu. Outre l'analyse du rôle fonctionnel de ces néo-neurones, la mise en évidence de potentielles spécificités anatomiques et structurelles constitue le deuxième axe d'étude de cette thèse. Comme cela a déjà été montré, les cellules en grain formées à l'âge adulte possèdent des propriétés synaptiques uniques, différentes de leurs homologues produites au cours du développement. Néanmoins, ces caractéristiques ont toutes été observées à une échelle très locale, au sein même du bulbe olfactif : l'existence de caractéristiques à plus grande échelle, notamment au niveau de leur connectivité avec d'autres structures cérébrales, est à ce jour inconnue.

Deuxième partie

Résultats

Chapitre I

Le rôle des néo-neurones adultes dans l'apprentissage associatif

I.A Contexte de l'étude

Comme cela a été évoqué précédemment, l'olfaction est un sens primordial chez les rongeurs, qui guide de manière importante le comportement. Certaines odeurs entrainent des réponses innées [Root et al. (2014); Li, Liberles (2015); Kermen et al. (2016)], mais la majorité ne provoque aucune réponse chez des animaux naïfs. Suite à des expériences répétées, il est néanmoins possible d'apprendre à associer une odeur avec une valeur négative ou positive, par exemple une récompense. Cet apprentissage associatif est un processus extrêmement flexible, qui nécessite de multiples formes de plasticité.

Des signaux associés à la récompense ont déjà été observés dans différentes structures du cortex olfactif, comme le cortex piriforme ou les tubercules olfactifs [Roesch et al. (2006); Calu et al. (2007); Gire et al. (2013); Gadziola et al. (2015)]. De manière intéressante, il a aussi été montré que l'apprentissage associatif modifie l'activité électrique des cellules principales du bulbe olfactif, qui répondent alors différemment selon la valeur de l'odeur présentée [Doucette, Restrepo (2008); Doucette et al. (2011)]. Cependant, les mécanismes impliqués dans le codage de la valeur des odeurs à un stade si précoce du traitement sensoriel demeurent encore inconnus.

Dans le bulbe olfactif, l'activité des cellules principales est régulée par des interneurones inhibiteurs GABAergiques, notamment les cellules en grain. Ces cellules possèdent la particularité de pouvoir être renouvelées en permanence à l'âge adulte : cette neurogenèse adulte contribue grandement à la plasticité du système [Lepousez et al. (2013, 2015)]. Il est donc aisé de supposer que les cellules en grain, en particulier celles formées à l'âge adulte, pourraient participer à la génération et la régulation des signaux associatifs dans les cellules principales. Elles occupent en effet une position clé, et constituent le point de convergence entre les informations sensorielles, portées par les cellules principales, et les

informations contextuelles, portées par les afférences centrifuges depuis le cortex olfactif [Boyd et al. (2012); Markopoulos et al. (2012); Lepousez et al. (2014)]. De plus, les cellules en grain formées à l'âge adulte possèdent des propriétés uniques, tant au niveau synaptique [Carleton et al. (2003); Nissant et al. (2009); Valley et al. (2013)] que fonctionnel [Magavi et al. (2005)]. Sachant qu'elles jouent un rôle important dans le processus d'apprentissage [Alonso et al. (2012)], j'ai cherché à mettre en évidence dans cette première étude l'implication des cellules en grain formées à l'âge adulte dans le codage de la valeur des odeurs.

Pour cela, j'ai comparé le rôle des cellules en grain formées à l'âge adulte (jour postnatal P60) avec celui des cellules formées au cours du développement néonatal (jour postnatal P6). Les deux populations de cellules en grain étudiées dans ces expériences ont toutes plus de deux mois, et sont donc parfaitement intégrées dans le réseau du bulbe olfactif. Dans un premier temps, j'ai analysé l'activation des cellules en grain suite à un apprentissage associatif, en fonction de la valeur de l'odeur présentée aux animaux. Dans un second temps, j'ai ensuite cherché à contrôler l'activité de ces néo-neurones lors de la mise en place de l'association entre odeur et valeur correspondante, pour ainsi révéler la potentielle implication de ces cellules dans le codage de la valeur des odeurs.

I.B Méthodologie utilisée

Pour mettre en évidence le rôle des néo-neurones formés à l'âge adulte dans la mise en place de l'association entre odeur et récompense, des tests comportementaux ont été combinés à des méthodes d'optogénétique, ainsi qu'à des analyses immunohistochimiques.

I.B.1 Tests comportementaux

L'apprentissage associatif est réalisé via un protocole de conditionnement opérant de type « *go/no-go* ». Lors de la période d'entrainement, les animaux ont un accès restreint à l'eau, qui constitue pour eux une récompense et un objet de motivation. Le principe de la tâche est de discriminer des couples d'odeurs : l'une est associée à la récompense (stimulus positif : S+) et l'autre n'est pas associée à la récompense et est donc neutre pour les animaux (stimulus négatif : S-). Le protocole est réalisé dans des olfactomètres contrôlés par ordinateur [Figure I.1]. Les souris sont placées dans la boite de conditionnement opérant : elles doivent apprendre, lors d'une phase de pré-entrainement, à insérer leur museau au niveau du port de l'odeur, où se trouve un photodétecteur. Cela entraine alors l'ouverture de l'une des valves d'odeur puis de la valve finale, aboutissant à la libération de la vapeur odorante dans la boite de conditionnement où se trouve la souris.

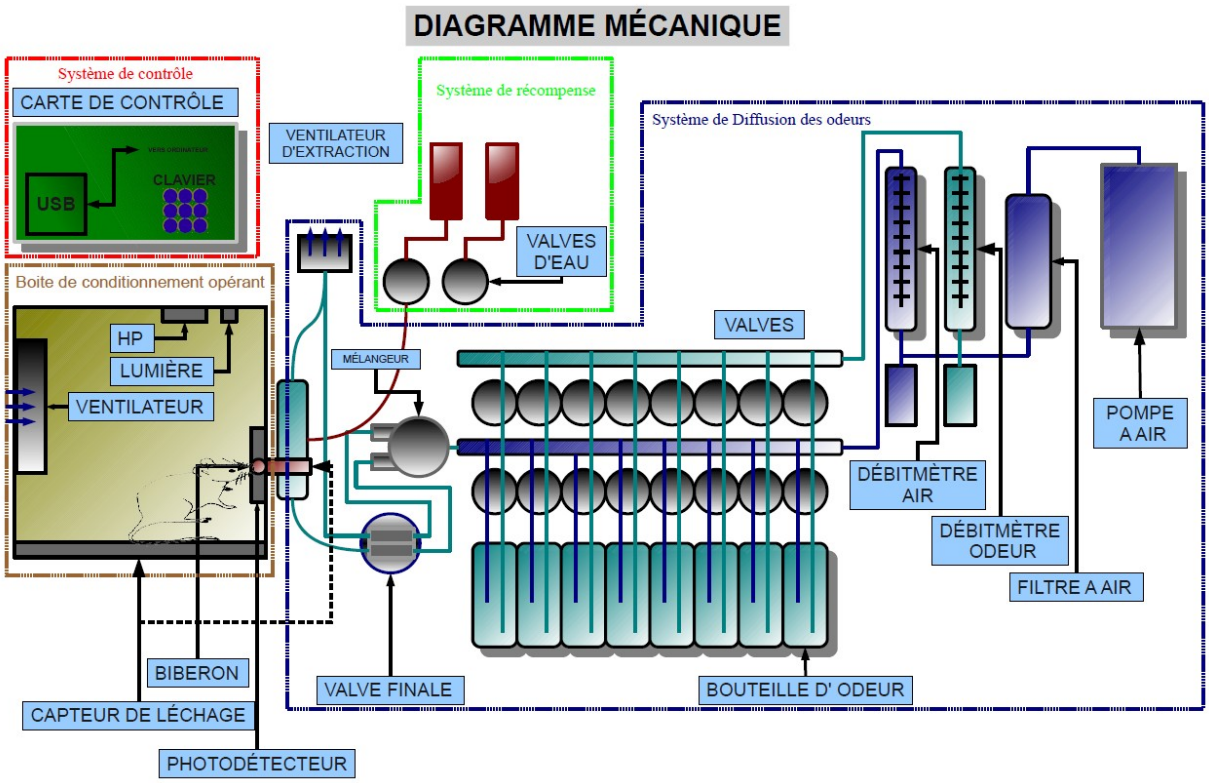

FIGURE I.1 – **Description de l'olfactomètre**
L'olfactomètre est divisé en quatre sous-ensembles : le système de contrôle relié à l'ordinateur (en rouge), le système de libération de la récompense (en vert), le système de diffusion des odeurs (en bleu), et la boîte de conditionnement opérant dans laquelle la souris réalise les tâches de discrimination (en marron). Le dispositif est contrôlé automatiquement par ordinateur. Lorsque la souris insère sa tête au niveau du port de l'odeur où se trouve un photodétecteur, les valves correspondant à l'une des odeurs s'ouvrent, et un courant d'air de 200cc/min passe au-dessus de la surface de la solution contenue dans la bouteille d'odeur. La vapeur odorante est ensuite mélangée avec 3200cc/min d'air pur dans le mélangeur, puis la valve finale s'ouvre et la vapeur odorante est libérée dans la boite de conditionnement opérant où se trouve la souris. Si l'odeur présentée est l'odeur renforcée et que la souris va lécher le biberon, les valves d'eau s'ouvrent et la souris obtient sa récompense. Les différentes actions de la souris (léchage ou rejet) sont comptabilisées grâce au capteur de léchage.

Si l'odeur présentée est l'odeur renforcée S+, la souris doit aller lécher le biberon localisé à côté du port de l'odeur : cela entraine l'ouverture de la valve d'eau et la récompense est libérée. Dans le cas de la présentation de l'odeur non renforcée S-, aucune récompense n'est délivrée. Un pourcentage de réponses correctes peut alors être calculé au fur et à mesure de l'apprentissage. Pour l'odeur S+, la réponse correcte consiste donc à aller chercher la récompense (*hit*), et ne pas y aller constitue un échec (*miss*) ; à l'inverse pour l'odeur S-, aller chercher la récompense constitue une fausse alerte (*false alarm*), et la réponse correcte est de ne rien faire (*correct rejection*) [Figure 1A, Grelat et al. (2018)]. Pour chaque couple d'odeurs, les animaux réalisent tous les jours 10 « blocs » de

20 essais, durant lesquels la moitié des présentations correspond à S+, et l'autre moitié à S-. On considère qu'un animal a correctement appris à associer odeur et récompense lorsqu'il atteint le critère de 85% de bonnes réponses au sein d'un bloc. Dans chaque expérience, les animaux sont d'abord familiarisés avec le protocole par une tâche d'initiation où les odeurs à discriminer sont relativement différentes, ce qui constitue une tâche facile. Les performances d'apprentissage des animaux sont ensuite testées uniquement pour des tâches difficiles, où les odeurs à discriminer sont très similaires : il peut s'agir à la fois d'odeurs monomoléculaires ou de mixtures binaires. Enfin, il est aussi possible de réaliser une exposition passive aux odeurs dans ces olfactomètres ; les boites où sont placés les animaux sont alors légèrement différentes.

I.B.2 Analyses immunohistochimiques

Dans cette étude, l'activation des néo-neurones en fonction de la valeur de l'odeur présentée a pu être mise en évidence par des analyses immunohistochimiques, c'est-à-dire la visualisation de protéines d'intérêt grâce à l'utilisation d'anticorps fluorescents. L'injection préalable de BrdU, à P60 ou P6, permet de repérer *post mortem* les néo-neurones formés au moment de l'injection, donc à l'âge adulte ou au cours du développement, respectivement. En parallèle, la mise en évidence de l'activation neuronale suite à l'exposition olfactive est rendue possible grâce à l'analyse de l'expression du gène *c-fos*, un gène dit « à expression précoce immédiate » [Sheng, Greenberg (1990)]. En effet, l'activation neuronale induit très rapidement l'expression de ce gène, et donc la production de la protéine correspondante C-FOS. Ainsi, si l'on observe la présence de cette protéine dans un neurone, cela signifie qu'il a été activé. Grâce à cette méthode, la quantité de néo-neurones activés par des odeurs spécifiques a pu être évaluée par le comptage des neurones présentant les deux marquages, BrdU et C-FOS.

I.B.3 Méthodes optogénétiques

L'optogénétique est une technique mariant l'optique et la génétique, et qui permet de contrôler précisément l'activité neuronale uniquement grâce à la lumière [Fiala et al. (2010); Deisseroth (2011)]. Cette méthode repose sur l'utilisation d'opsines, des protéines-canal membranaires sensibles à la lumière découvertes chez des microorganismes tels que des archées ou des algues unicellulaires [Oesterhelt, Stoeckenius (1973); Matsuno-Yagi, Mukohata (1977); Nagel et al. (2002)]. Par des stratégies génétiques permettant l'expression de ces protéines dans des populations neuronales, il est ainsi possible d'activer ou d'inhiber spécifiquement ces neurones grâce à la lumière [Boyden et al. (2005)]. Dans notre étude, nous avons utilisé la channel-rhodopsine de type 2 (ChR2), une protéine activatrice sensible à la lumière bleue : sous l'influence des photons, le canal s'ouvre et laisse passer les ions, entrainant la dépolarisation membranaire et l'activation du neurone.

Pour pouvoir activer spécifiquement les néo-neurones formés à l'âge adulte, des vecteurs lentiviraux exprimant la ChR2 sont injectés dans le courant de migration rostral. Cette méthode permet ainsi de cibler les neurones en cours de migration, c'est-à-dire uniquement les néo-neurones formés au moment de l'injection [Lepousez et al. (2011); Alonso et al. (2012)]. Pour comparer le rôle des néo-neurones formés à l'âge adulte ou au cours du développement néonatal, les vecteurs lentiviraux sont injectés soit à l'âge adulte (jour postnatal P60), soit peu après la naissance (jour postnatal P6). Les expériences comportementales sont réalisées deux mois après l'injection : ainsi, les neurones sont complètement matures et intégrés dans le réseau bulbaire, et les deux populations de cellules en grain ont le même âge.

L'activation par la lumière *in vivo* est permise par l'implantation préalable de diodes électroluminescentes (LED) miniatures au niveau du bulbe olfactif des animaux [Lepousez et al. (2011); Valley et al. (2011)]. L'émission de lumière étant synchronisée avec l'olfactomètre, il est ainsi possible de stimuler les néo-neurones lorsque les animaux sont en train de réaliser les tâches comportementales. Ici, la stimulation lumineuse à 40 Hz est délivrée pendant 500 ms, simultanément avec la présentation de l'odeur soit renforcée, soit non renforcée.

I.C Résultats obtenus

Plusieurs résultats ont été obtenus dans cette étude. Dans une première expérience, j'ai mis en évidence l'implication différentielle des cellules en grain formées à l'âge adulte et au cours du développement dans le codage de la valeur des odeurs [Figure 1, Grelat et al. (2018)]. Suite à l'apprentissage d'une tâche de discrimination olfactive, et donc à l'association entre odeur et valeur, les animaux ont été exposés passivement soit à l'odeur S+, soit à l'odeur S-. Le nombre de néo-neurones activés, c'est-à-dire exprimant à la fois le BrdU et le C-FOS, a été ensuite quantifié. De manière intéressante, les cellules en grain formées à l'âge adulte sont activées en plus grand nombre par l'odeur associée à la récompense, en comparaison avec l'odeur non renforcée ou la même odeur non associée à une récompense. L'augmentation du taux d'activation neuronale est uniquement observable pour les cellules en grain formées à l'âge adulte, et pas pour celles formées au cours du développement ou pour les cellules périglomérulaires.

Dans une deuxième expérience, l'activation différentielle des néo-neurones adultes observée précédemment a été reproduite artificiellement par une stimulation optogénétique [Figure 2, Grelat et al. (2018)]. J'ai ainsi montré que l'activation des néo-neurones formés à l'âge adulte, simultanément avec les présentations de l'odeur S+, permet d'accélérer l'apprentissage d'une tâche de discrimination difficile. En revanche, l'activation de ces mêmes neurones simultanément avec la présentation de l'odeur S- n'a aucun effet sur

les performances des animaux. De plus, cet effet est spécifique des néo-neurones formés à l'âge adulte, puisqu'il n'est pas observé lorsque les cellules en grain formées au cours du développement néonatal sont activées. De manière surprenante, j'ai également montré que la simple activation des néo-neurones adultes simultanément avec l'obtention de la récompense, même sans aucune présentation d'odeur, est suffisante pour déclencher un apprentissage [Figure 3, Grelat et al. (2018)].

Enfin, dans un dernier temps, j'ai réalisé une expérience de réversion durant laquelle les animaux apprennent tout d'abord à discriminer deux odeurs sans activation optogénétique, puis les valeurs des odeurs sont inversées [Figure 4, Grelat et al. (2018)]. Les animaux doivent donc apprendre une nouvelle association, mais avec des odeurs déjà connues. L'activation des néo-neurones adultes durant la phase de réversion facilite l'apprentissage de la nouvelle association, mais pas celle des neurones formés au cours du développement. Ces résultats renforcent l'idée que les cellules en grain formées à l'âge adulte sont spécifiquement impliquées dans le processus d'association entre odeur et récompense lors de l'apprentissage.

Cette étude démontre que, dans le bulbe olfactif, l'activité des cellules en grain formées à l'âge adulte, mais pas de celles formées au cours du développement néonatal, contient des informations sur la valeur positive associée aux odeurs suite à un apprentissage. La stimulation concomitante des néo-neurones formés à l'âge adulte avec la présentation des stimuli récompensés accélère l'apprentissage, et améliore l'actualisation de la valeur des odeurs qui se produit durant la réversion de l'apprentissage. De plus, l'activation de cette population d'interneurones, en l'absence de stimulus olfactif, est suffisante pour déclencher chez certaines souris un comportement motivé par la récompense. Ensemble, ces résultats montrent que la neurogenèse adulte confère au système olfactif des capacités qui permettent de faciliter l'association entre odeur et récompense, et ceci à un stade très précoce du traitement de l'information olfactive.

I.D Article publié

L'article tel que publié le 6 mars 2018 dans le journal *Proceedings of the National Academy of Sciences* est présenté ci-dessous, suivi des données supplémentaires.

Adult-born neurons boost odor–reward association

Anne Grelat[a,b], Laura Benoit[a,b,1], Sébastien Wagner[a,b,1], Carine Moigneu[a,b], Pierre-Marie Lledo[a,b,2,3], and Mariana Alonso[a,b,2,3]

[a]Laboratory for Perception and Memory, Institut Pasteur, F-75015 Paris, France; and [b]Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 3571, F-75015 Paris, France

Edited by Fred H. Gage, The Salk Institute for Biological Studies, San Diego, CA, and approved January 29, 2018 (received for review September 19, 2017)

Olfaction is an important sensory modality driving fundamental behaviors. During odor-dependent learning, a positive value is commonly assigned to an odorant, and multiple forms of plasticity are involved when such odor–reward associations are formed. In rodents, one of the mechanisms underlying plasticity in the olfactory bulb consists in recruiting new neurons daily throughout life. However, it is still unknown whether adult-born neurons might participate in encoding odor value. Here, we demonstrate that exposure to reward-associated odors specifically increases activity of adult-born neurons but not preexisting neurons. Remarkably, adult-born neuron activation during rewarded odor presentation heightens discrimination learning and enhances the ability to update the odor value during reversal association. Moreover, in some cases, activation of this interneuron population can trigger olfactory learning without sensory stimulation. Taken together, our results show a specific involvement of adult-born neurons in facilitating odor–reward association during adaptive learning.

olfactory bulb | adult neurogenesis | associative learning | reinforcement

In many species, including rodents, the sense of smell is a strong driver of animal behavior. Innate odor responses, observed in animals without prior experience, have been extensively studied (1–3). However, most odors do not trigger any significant behavior in naive mice (2, 3), supporting the idea that odor responses are mainly adaptive and learned following repetitive experiences. Particularly, the assignment of a positive value to an odorant depends on its association with a reward outcome. These odor–reward associations are profoundly flexible processes that require multiple forms of plasticity present in the olfactory system.

In the olfactory bulb (OB), odor information sent from sensory neurons is received by relay neurons, mitral and tufted cells (M/TCs), which are involved in early processing before conveying this information to higher brain regions. Previous studies have reported reward-associated signals following associative learning in structures downstream of the OB, such as the piriform cortex or the olfactory tubercles (4–7). Interestingly, associative learning has also been shown to modify the firing activity of M/TCs (8). However, the cellular mechanisms involved in reward encoding at such an early stage of sensory processing and its relevance for odor-driven behavioral responses remain to be elucidated.

In the adult OB, the continuous production of GABAergic interneurons notably contributes to the functional plasticity of the olfactory system (9, 10). It represents an alternative mechanism of neuronal plasticity that acts in parallel to the conventional molecular, synaptic, and connectivity ones. A small population of periglomerular cells (PGCs) is produced by this process, but the majority of the newborn neurons become granule cells (GCs), which regulate the M/TC activity (10). GCs, and particularly adult-born GCs, are in a key position to promote reward-associated changes in OB output neurons because they exhibit unique features. First, GCs are about 100 times more numerous than M/TCs, and they are the converging endpoint of both widespread top-down inputs to the OB and bottom-up olfactory inputs mediated by M/TCs (11–13), allowing them to bind sensory inputs together with top-down influences. Second, OB interneurons display structural and functional plasticity of their inputs as well as their output synapses (13–15). Third, several studies have revealed distinct synaptic (16–19) and functional (20, 21) properties in adult-born and preexisting neurons. Finally, adult-born GCs are involved in various behavioral responses, such as odorant detection (22) and discrimination (23), olfactory innate behaviors (24–26), and fear memory (27), perceptual learning (28), short-term (22, 29) and long-term olfactory memory (30–33), and olfactory learning during a difficult task (32).

Given their key role in learning, we asked whether adult-born GC activity might be involved in encoding odor value and how manipulation of this signal can drive behavior. We demonstrate that adult-born neurons contain information about learned positive value and that activating these neurons simultaneously with rewarded stimuli could be sufficient to guide goal-directed behaviors. Collectively, our results show the involvement of a specific interneuron population in odor–reward association at early stages of sensory processing.

Results

Adult-Born GCs Overreact to Rewarded Odors. We investigated the potential involvement of adult-born GCs in odor–reward association by using a go/no-go operant conditioning paradigm. In this task, mice were trained to discriminate between a pair of stimuli: a reinforced odor associated with a water reward (positive stimulus: S+) and an unreinforced odor (negative stimulus: S−) (Fig. 1*A*). We used only difficult tasks in which mice required extended training to discriminate between the odors correctly (Fig. S1*A*, *Left*) (32). During this associative learning, we observed a simultaneous

Significance

Odor–reward association during appetitive learning is a fundamental process that requires multiple forms of plasticity. In the adult olfactory bulb, the continual production of newborn interneurons contributes to the functional plasticity of the system, placing the newcomers in a key position to participate in olfactory associative learning. Here, we demonstrate that adult-born neurons, but not preexisting ones, contain information about learned positive value. Moreover, specific heightening of this signal improves associative learning and odor value update and is enough in some cases to trigger behavior even without odor stimulus. Collectively, our findings show an important role of this adult-born interneuron population in odor–reward association and unveil the relevance of odor value encoding at early stages of sensory processing.

Author contributions: A.G., P.-M.L., and M.A. designed research; A.G., L.B., S.W., C.M., and M.A. performed research; S.W. contributed new reagents/analytic tools; A.G. and M.A. analyzed data; and A.G., P.-M.L., and M.A. wrote the paper.

The authors declare no conflict of interest.

This article is a PNAS Direct Submission.

This open access article is distributed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License 4.0 (CC BY-NC-ND).

Data deposition: All relevant data are available from Zenodo, https://doi.org/10.5281/zenodo.1173612.

[1]L.B. and S.W. contributed equally to this work.

[2]P.-M.L. and M.A. contributed equally to this work.

[3]To whom correspondence may be addressed. Email: pierre-marie.lledo@pasteur.fr or mariana.alonso@pasteur.fr.

This article contains supporting information online at www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1716400115/-/DCSupplemental.

NEUROSCIENCE

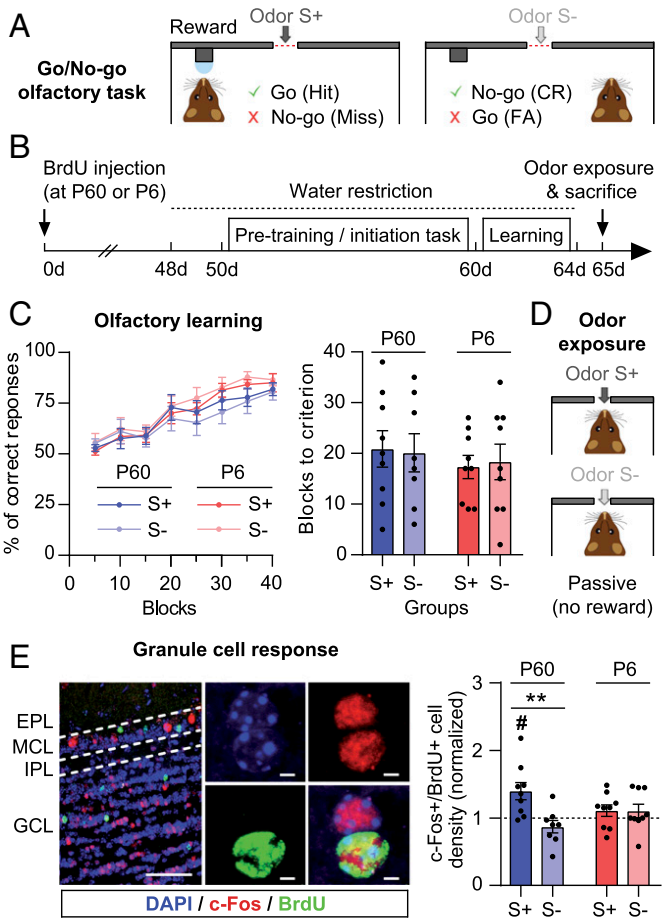

Fig. 1. Adult-born GCs are differentially activated by S+ and S−. (*A*) Schematic of the discrimination learning task. In response to S+, licking the water port triggered water delivery. This constitutes a correct response (Go, a hit), whereas not going to lick is considered an error (No-go, a miss). In response to S−, trained mice refrained from licking, thus constituting the correct response (No-go, CR), whereas going to lick constitutes an error [Go, false alarm (FA)]. (*B*) Experimental timeline. (*C*, *Left*) Learning performances, according to age of labeled GCs (P60: adult-born, P6: neonatal-born) and the odorant to which mice are passively exposed at the end of the training session (S+ or S−) (group: $F_{3,31} = 0.85$, $P = 0.48$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 8$–9; odor pair: P1). (*Right*) Number of blocks needed to reach the criterion (P60: $P = 0.84$, $n = 8$–9; P6: $P = 0.88$, $n = 9$, Mann–Whitney test). (*D*) Schematic of the passive odor exposure. (*E*, *Left*) Confocal images showing DAPI (blue), BrdU (green), and c-Fos (red) staining in OB layers (EPL, external plexiform layer; GCL, granule cell layer; IPL, internal plexiform layer; MCL, mitral cell layer). (Scale bars, *Left*: 100 μm; *Right*: 2 μm.) (*Right*) S+ or S− exposure after learning triggered differential activation of adult-born GCs ($P = 0.0016$, Mann–Whitney test, $^{**}P < 0.01$, $n = 8$–9) but not of neonatal-born GCs ($P = 0.91$, Mann–Whitney test, $n = 9$). This differential activation was due to an increase of adult-born GCs activated by S+ exposure ($P = 0.012$, Wilcoxon signed rank test vs. theoretical mean of 1 test, $^{\#}P < 0.05$, $n = 9$). Data obtained from mice exposed to either S+ or S− after training were normalized with respect to values obtained from mice exposed to the same two odorants without previous training. Data are shown as mean ± SEM and individual data points.

consolidation of a go response only for S+ (hits), and the appearance of no-go responses for S− (correct rejections: CRs) (Fig. S1*A*, *Right*). Moreover, as we demonstrated with our odor replacement experiment, after learning, most of the animals had by default a no-go response to any stimulus different from S+ (Fig. S1*B*). As a consequence, the S+ odor and its associated reward size (Fig. S1*C*) became key factors to drive correct mouse performance, showing the relevance of rewarded odor perception for learning.

To ascertain the contribution of adult-born and neonatal-born GCs in encoding odor value, they were labeled with BrdU at postnatal day (P)60 and P6, respectively; 2 mo later, a go/no-go task was conducted followed by passive odor exposure (Fig. 1*B*). P60- and P6-injected mice were divided in two subgroups, the S+ group and the S− group, according to the odorant to which the mice were exposed at the end of the learning. For all groups, performances were similar in terms of the learning rate (Fig. 1*C*, *Left*) and the training blocks necessary to reach the learning criterion (85% of correct responses) (Fig. 1*C*, *Right*).

Once the task was learned, mice were passively exposed to either S+ or S− without reward delivery (Fig. 1*D*). Immediate early gene *c-Fos* expression was then used as a proxy for neuronal activity, and the density of BrdU-labeled cells expressing c-Fos protein was counted in the GC layer (Fig. 1*E*, *Left*). To evaluate whether S+ or S− odor exposure alters GC activation, the counted cell densities were normalized with respect to mean densities obtained from naive mice exposed to the same two odors but without previous learning. To avoid odor-specific effects, we used highly similar binary odor mixtures evoking both identical input patterns to the OB (34) and equal GC activation and odor-source approach (Fig. S2 *A*–*C*). We found that S+ exposure significantly increased the density of adult-born GCs expressing c-Fos, compared with S− exposure, when animals have previously associated S+ with the reward outcome (Fig. 1*E*, *Right*). This differential activation was mainly due to an increase in the density of adult-born GCs activated by S+ exposure with respect to values obtained from naive mice. Remarkably, no difference in the density of activated neonatal-born GCs (Fig. 1*E*, *Right*) or PGCs (Fig. S2*D*) was found between the S+ and S− odor-exposure groups. In summary, our results show that adult-born GCs are specifically prone to react to reward-associated olfactory stimuli.

Activation of Adult-Born GCs Accelerates Learning. Next, we sought to manipulate the differential activation of adult-born GCs during S+ and S− odor presentation to probe whether this dissimilarity is sufficient to trigger appropriate behaviors. To do this, we used channelrhodopsin-2 (ChR2) to control neuronal activity exclusively in neurons born either at P60 or at P6 (32). We injected a lentiviral vector encoding ChR2-YFP into the rostral migratory stream (RMS) of mice, resulting 10 wk later in comparable cohorts of light-sensitive fully mature GCs (Fig. 2*A* and Fig. S3 *A*–*C*). To stimulate these neurons in vivo, an LED (465 nm) was implanted over the OB, allowing 40-Hz light stimulation during the discrimination learning task (Fig. 2*B*) (32).

In a first initiation task without light stimulation, controls and animals injected with ChR2 performed similarly (Fig. S3 *D* and *E*). Then, a difficult task was conducted, with 40-Hz photoactivation delivered for 500 ms during either S+ or S− presentations (S+ and S− groups, respectively). In mice expressing ChR2, discrimination learning was facilitated by simultaneous photoactivation of adult-born neurons with S+ but not with S− presentations (Fig. 2*C*, *Left*). As expected for a go/no-go task, this facilitation was reflected by an accelerated appearance of CRs during S− trials (Fig. S4*A*). Animals required fewer training blocks to learn to discriminate for both single and mixed odors when light was simultaneously provided with S+ (Fig. 2*C*, *Right*). Despite this change in learning rate, all groups eventually reached the same number of correct responses (last two blocks: $P = 0.69$, Kruskal–Wallis test, $n = 9$–12). Interestingly, this differential effect was specific to adult-born neurons, as there was no improvement in learning during photoactivation of neonatal-born neurons (Fig. 2*D* and Fig. S4 *B*–*D*). P6-injected groups learned at comparable rates and reached a similar number of correct responses (last two blocks: $P = 0.49$, Kruskal–Wallis test, $n = 9$–19). Importantly, in previous work we showed that $ChR2^{+}$ GCs born at P60 had an optical threshold to spike similar to those born at P6, and thus the two groups of neurons were activated by light with a similar regimen (18). Finally, we observed that movement and discrimination times remained the same for all groups (Fig. S5). Taken together, our data showed that activating adult-born GCs specifically during rewarded odor presentation is sufficient to alter behavioral responses.

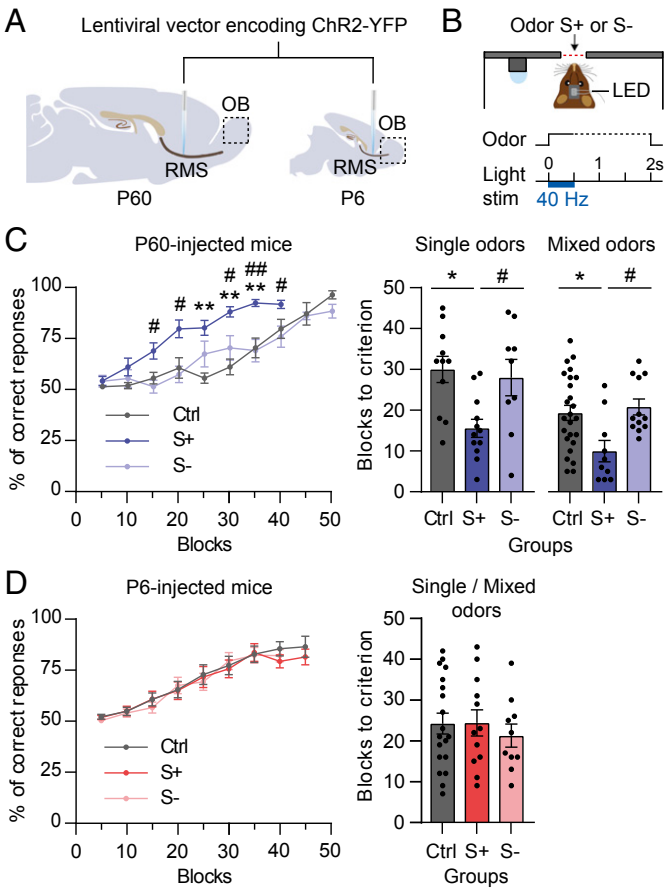

Fig. 2. Activation of adult-born GCs facilitates learning during S+ presentation. (*A*) Lentiviral vectors encoding ChR2-YFP were injected in the RMS during adulthood (P60) (*Left*) or at the neonatal stage (P6) (*Right*). (*B*) The LED implanted above the OB allowed in vivo 40-Hz photoactivation during odor delivery in the discrimination learning task. (*C*, *Left*) Adult-born GC photoactivation during S+ or S− presentation (group: $F_{2,24} = 9.6$, $P = 0.0009$, repeated-measures two-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test; $^{**}P < 0.01$ for S+ vs. control (Ctrl), $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$ for S+ vs. S−, $n = 9$–12; odor pair: P2). Ctrl mice stimulated during S+ vs. S− odor presentations showed identical performances and were pooled together (group: $F_{1,9} = 1.06$, $P = 0.32$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 5$–7). (*Right*) The number of blocks needed to reach the criterion for P60-injected mice for tasks with single odors (odor pair: P2) or mixed odors (odor pair: P1) ($P = 0.007$, $n = 9$–12 and $P = 0.009$, $n = 10$–25, respectively, Kruskal–Wallis test followed by post hoc Dunn's test, $^{*}P < 0.05$, $^{\#}P < 0.05$). (*D*, *Left*) Neonatal-born GC photoactivation during S+ or S− presentation (group: $F_{2,39} = 0.068$, $P = 0.93$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 9$–19; odor pairs: P1 and P2). Control mice stimulated during S+ vs. S− odor presentations showed identical performances and were pooled together (group: $F_{1,17} = 0.06$, $P = 0.81$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 8$–11). (*Right*) The number of blocks needed to reach the criterion for P6-injected mice ($P = 0.80$, Kruskal–Wallis test, $n = 9$–19; odor pairs: P1 and P2). Data are shown as mean ± SEM and individual data points.

The Mere Activation of Adult-Born GCs Is Sufficient to Trigger Behaviors. Then, we investigated if activating adult-born GCs before reward delivery, even in the absence of an odor stimulus, was sufficient to drive appropriate behavioral responses. To address this question, 40-Hz photostimulation without odor presentation was associated with reward delivery for "S+" trials but not for "S−" trials (Fig. 3*A*, *Upper*). We found that GC photoactivation was sufficient to generate a reinforceable stimulus in a subgroup of P60-injected mice (three out of nine mice), whereas all P6-injected ($n = 11$) and control ($n = 14$) mice performed at the 50% chance level (Fig. 3*A*, *Lower*). This learning in the P60-injected group is again reflected by an appearance of CRs during "S−" trials (Fig. S6*A*). Differences between groups persisted if all P60-injected mice were pooled together (Fig. S6*B*), but variability in this group cannot be explain by ChR2-YFP+ cell density (Fig. S6*C*). P60 learners still succeeded in learning the task even when the "S−" stimulus was ambiguously photoactivated by a low-frequency stimulus ("S+": 40 Hz vs. "S−": 10 Hz). However, their performance did not differ from that of the control group if the difference between GC activation during "S+" and "S−" trials was too small (40 Hz vs. 25 Hz) (Fig. 3*A*).

In a similar experiment, 40-Hz photostimulation associated with "S−" unrewarded trials did not drive appropriate behavioral responses in any of the groups (controls: $n = 8$; P60: $n = 9$; P6: $n = 12$) (Fig. 3*B*). These results suggest that activation of adult-born GCs in association with a reward signal can drive the behavioral response. An alternative explanation could be that GC activation is itself rewarding. However, GC photostimulation without or with only a partial water reinforcement did not trigger learning (Fig. S7). In sum, our data support the idea that adult-born neuron activation during rewarded odor presentation and preceding complete reward delivery might be sufficient for triggering the learning process.

Adult-Born GC Activation Improves Reversal Learning. We next asked if GC activation could differentially modify acuity in S+ or S− trials. However, once the learning criterion was reached without photostimulation (Fig. S8*A*), we observed that adult-born GC activation did not further improve discrimination acuity of an already established odor–reward association (Fig. S8*B*). This result suggests a predominant role of adult-born GCs in the early phases of the odor–reward association. To challenge this idea, animals were trained in a reversal version of the go/no-go task. Mice had to reverse the values associated with an odor pair that they had

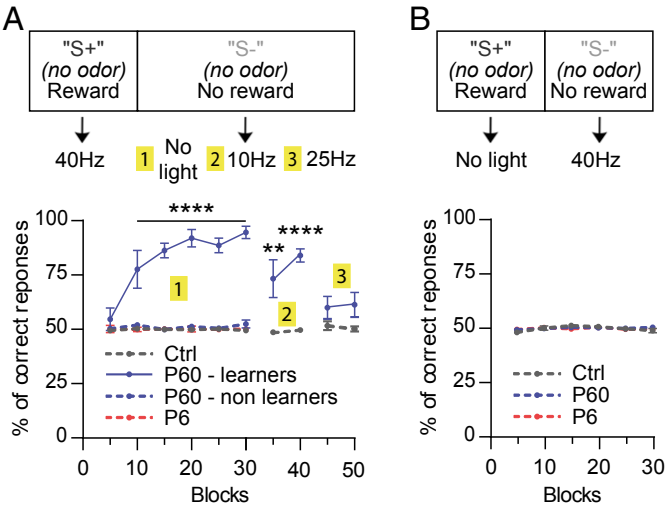

Fig. 3. The mere activation of adult-born GCs is enough to trigger reward-oriented behavior. (*A*, *Upper*) Experimental design of the learning task without odor delivery. For "S+" trials, 40-Hz photostimulation was associated with reward delivery. No light, 10 Hz, or 25 Hz photostimulation was used as a stimulus for "S−" trials (unrewarded). (*Lower*) For the 40-Hz vs. no-light task, some P60-injected mice associate the photostimulation with reward delivery, whereas the other groups kept performing at chance level (50% of correct responses; group: $F_{3,30} = 268.9$, $P < 0.0001$, repeated-measures two-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test; $^{**}P < 0.01$, $^{****}P < 0.0001$ for P60-learners vs. the other groups, $n = 3$–14). P60 learners succeeded in discriminating between 40 Hz and 10 Hz ($F_{1,5} = 38.55$, $P = 0.0016$) but not between 40 Hz and 25 Hz ($F_{1,5} = 3.90$, $P = 0.11$). P6 and P60 control mice showed identical performances and were pooled together (group: $F_{1,12} = 0.38$, $P = 0.55$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 7$). (*B*, *Upper*) Experimental design of the learning task without odors, with no photostimulation for "S+" trials (rewarded) and 40-Hz photostimulation for "S−" trials (unrewarded). (*Lower*) Performances were similar for all groups, and no mice managed to learn the task (group: $F_{2,26} = 0.15$, $P = 0.86$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 8$–12). Data are shown as mean ± SEM.

already learned. Without light stimulation all mice reached similar learning performances (Fig. 4*A*, *Left*). Then, the odorant previously associated with a reward was unreinforced and vice versa (Fig. 4*A*, *Right*). As expected, during the first few blocks of the reversal task (reset), all animals performed below the chance level, as they kept following the previous odor–reward association. However, the adjustment to the new odor–reward association was facilitated by photoactivation of adult-born neurons but not of neonatal-born neurons. This increased learning flexibility was demonstrated by those animals requiring fewer trials before switching to a go response to the newly rewarded odor (Fig. S9*A*). Full learning of the new task was also accelerated; however, the effect was smaller (Fig. 4*B*, *Left*). Despite this improvement in reversal learning, all groups eventually reached the same number of correct responses (last two blocks: $P = 0.76$, Kruskal–Wallis test, $n = 6$–10). Similar results were found when analyzing the number of blocks needed to reach the criterion with the new task rules (Fig. 4*B*, *Right*). It is noteworthy that the dissociation between odor and reward outcome using an extinction protocol, in which no reward was delivered, was not affected by GC photoactivation (Fig. 4*C* and Fig. S9*B*). Reacquisition of the task after extinction was fast, indicating that the odor–reward association was still partially stored (Fig. 4*D*). Collectively, these results point to the specific involvement of adult-born GC activity in the initial positive value attribution to rewarded stimuli.

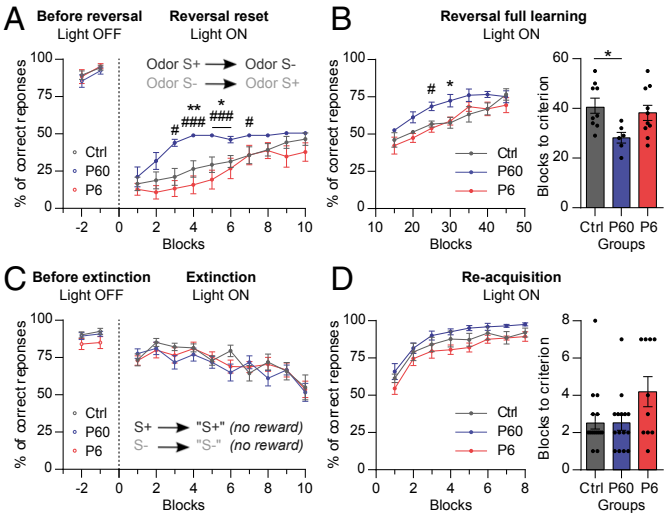

Fig. 4. Adult-born GC activation improves reversal learning. (*A*, *Left*) Mouse performances before reversal learning and without photostimulation (group: $F_{2,25} = 0.26$, $P = 0.77$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 7$–11; odor pair: P1). P6 and P60 control mice showed identical performances and were pooled together (group: $F_{1,9} = 3.09$, $P = 0.11$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 5$–6). (*Right*) Mouse performances for the first 10 blocks of reversal learning (reset) with photoactivated adult-born or neonatal-born GCs (group: $F_{2,25} = 4.88$, $P = 0.016$, repeated-measures two-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test; $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ for P60 vs. Ctrl, $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#\#}P < 0.001$ for P60 vs. P6, $n = 7$–11). (*B*, *Left*) Mouse performances in reversal of full learning following reset (group: $F_{2,21} = 3.54$, $P = 0.047$, repeated-measures two-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test; $^{*}P < 0.05$ for P60 vs. Ctrl, $^{\#}P < 0.05$ for P60 vs. P6, $n = 6$–10). (*Right*) The number of blocks needed to reach the criterion ($P = 0.025$, Kruskal–Wallis test followed by post hoc Dunn's test, $^{*}P < 0.05$, $n = 6$–10). (*C*, *Left*) Mouse performances before extinction and without light delivery (group: $F_{2,42} = 1.07$, $P = 0.35$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 10$–19; odor pair: P2). (*C*) Performances during the extinction protocol, in which the reward was removed and light stimulation was delivered simultaneously with previous "S+" presentations (group: $F_{2,42} = 0.32$, $P = 0.72$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 10$–19). The animals' performance level was reduced until the percentage of correct responses was not different from chance level. (*D*, *Left*) Mouse performances during reacquisition of the task, with light stimulation delivered with "S+" presentations reassociated with the water reward (group: $F_{2,38} = 1.72$, $P = 0.19$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 10$–19). (*Right*) The number of blocks needed to reach the criterion ($P = 0.23$, Kruskal–Wallis test, $n = 10$–19). Data are shown as mean ± SEM and individual data points.

Discussion

The present study demonstrates that in the OB the activity of adult-born GCs, but not of neonatal-born GCs, contains information about learned positive value. Concomitant stimulation of ChR2-expressing adult-born neurons with rewarded stimulus presentation accelerates discrimination learning and improves the odor valence update that occurs during reversal learning. Moreover, activation of this interneuron population, in the absence of odor stimulus, is enough to trigger reward-motivated behavior in some mice. Collectively, our study demonstrates that adult neurogenesis endows the olfactory system with the capacity to enhance odor–reward association at early stages of sensory processing.

Contribution of Adult-Born Neurons in Olfactory Behavior. It is well established that adult-born neurons are involved in several behavioral processes (22–33). However, reducing adult neurogenesis has produced mixed results, frequently not preventing odor learning (27, 28, 30, 31, 33, 35). In general, previous studies used approaches that were not completely selective and/or induce long-term ablation of adult neurogenesis, which may recruit homeostatic mechanisms and thereby introduce confounding factors. Using an optogenetic approach, our recent study showed an immediate causal relationship between adult-born neuron activity and difficult (but not easy), odor discrimination learning (32). These results indicate that the role of adult neurogenesis is extremely dependent on the behavioral task, as previously discussed (36). However, how newborn neurons exactly impact the functioning of preexisting circuits is still unclear (10, 37).

Adding further complexity to this panel of adult neurogenesis-dependent behavioral responses, the present investigation describes a role of adult-born neurons in odor–reward association. In our experiments, we found that adult-born neurons activation can boost olfactory learning but only when it occurs during rewarded odor presentations. Interestingly, we observed that facilitated learning produced by photostimulation during S+ presentations did not modify the percentage of hits, but it was reflected by an accelerated appearance of CRs during S− trials (Fig. S4). A possible explanation of this apparent paradox may be the switch from programmed go to no-go responses observed in this task. During pretraining sessions, animals learn to exhibit by default a go response to obtain a reward. However, once odor stimuli have been presented during the discrimination task, the mismatch detected between S− presentation and reward outcome triggers a consolidation of a go response only for the rewarded odor. As a result, at criterion level, S+ became the key signal, and most of the animals exhibited by default a no-go response for any other stimulus, as demonstrated with our odor-replacement experiment (Fig. S1*B*). We therefore hypothesize that adult-born neurons improve learning by facilitating the association of S+ with the reward, a process required to change the default response. These results support the idea that adult-born GCs mostly participate in the associative learning process per se and not only in the ability to identify and distinguish between the two different odorants.

Although adult neurogenesis produces both GCs and PGCs, our present results indicate that PGCs are not involved in odor–reward coding. As photostimulation of ChR2-positive neurons led to selective activation of GCs (32), future experiments will be required to elucidate the specific role of PGCs on associative learning.

Finally, our gain-of-function approach reveals a role of adult-born GCs in odor–reward association, but inhibition of GC activity would be essential to investigate their necessity for this process. An inducible genetic approach for loss-of-function analysis will be required to target a large number of GCs. In addition, an inhibitory opsin with higher conductance and a low-intensity level for activation will be critical to reach deeper regions of the OB using fiber optics or noninvasive illumination (38).

Different Functions for Newly Generated and Preexisting GCs. Recent studies demonstrated that predominant manipulation of preexisting GCs alters innate odor attractiveness (3), and their inactivation disrupts responses to innately aversive odors (26). These experiments therefore support the notion that preexisting GCs are typically involved in innate responses to odors. On the other hand, our present findings unveil the unexpected role of adult-born neurons, but not neonatal-born neurons, in attributing early positive value to odorants that do not elicit reliable innate attraction or avoidance behavior (2). Given this context, we propose that adult-born GCs could be more prone to participate in adaptive odor responses, while their preexisting counterparts would be dedicated to innate behaviors.

How can these functional differences between the two GC populations be explained? Several studies have revealed distinct functional properties between adult-born and neonatal-born neurons. For instance, young adult-born OB interneurons have been reported to be more excitable than preexisting ones (16) and to undergo different experience-dependent synaptic modifications (17) before losing these features once mature. In addition, adult-generated neurons respond differently to novel odors (20) and are more prone to cell death compared with their neonatal counterparts (21). In our study, newly generated GCs were more than 10 wk old at the time the mice learned the task; therefore they had already reached their final excitability (39). Interestingly, it has been shown that OB adult-born neurons undergo experience-dependent plasticity long after maturation and integration, suggesting that the potential time window for plasticity of these neurons extends well into maturity (14, 19). In the same line, we recently showed matching, robust structural plasticity in GCs and M/TCs of the OB, and computational modeling demonstrated this plasticity to be compatible with stable memory (15). Finally, we have shown that mature adult-born neurons express unique features in their synaptic outputs that are distinctly sensitive to $GABA_B$ receptor modulation, leading to their escape from autoinhibition (18). This last property could explain in part why photoactivation of adult-born neurons is more effective in accelerating learning than activation of preexisting ones.

Top-Down Control of GC Activity. To be efficient, sensory processing requires a combination of external sensory inputs and top-down feedback provided by higher-order brain areas, which assign meaning to the sensory cue. In the olfactory system, the OB is not a mere relay for olfactory information. In addition to receiving sensory inputs from the olfactory epithelium, it receives numerous centrifugal inputs from different brain areas, such as regions of the olfactory cortex and limbic and neuromodulatory subcortical regions (10). GCs are therefore perfectly located to integrate both sensory and top-down information, adapting sensory processing to the behavioral and/or internal context, which may include valence, sleep/arousal, stress, nutrition status, attention, and motivation. Coarse lesioning of centrifugal afferents to the OB impairs the animal's ability to perform reward-associated olfactory discrimination tasks or perceptual learning (40). Along these lines, we recently found that olfactory associative learning promotes a selective synaptic plasticity of cortico-bulbar inputs to young adult-born GCs, resulting in the strengthening of top-down inputs (13). Future experiments will be required to decipher how top-down inputs could affect adult-born neuron activity during the olfactory learning process. In addition to the already identified discrepancies between the two GC subpopulations, the possibility of a unique functional connectivity within the OB circuit and/or with higher brain regions remains to be explored.

Relevance of Coding Odor Value at Early Stages of Information Processing. The associative features of reward outcome and the expectation following learning occur at early stages in several primary sensory cortices (41–43). In the olfactory system, reward-outcome encoding has been characterized in different regions (4–7). Our present results show that odor value information is present in GC interneurons, specifically in those produced in the adult brain. Remarkably, light-induced activity of adult-born GCs, without odor stimulus, is enough to trigger reward-motivated behavior in a few blocks for a subgroup of animals. The difficulty with using GC photoactivation as the only stimulus could explain why only some animals are able to learn this task. Because mere adult-born GC activation is able to drive behavioral responses, we propose that adult-born GCs could target spontaneous M/TC activity to generate relevant "virtual olfactory information." Then this information, instead of odor-evoked signals, could be conveyed to the cortex. We demonstrated previously that in vivo GC 40-Hz photoactivation shapes spontaneous M/TC responses in favor of highly active M/TCs, thus enhancing the contrast between M/TC firing rates (32). Here, as no odor stimulus was present, we hypothesized that M/TC spontaneous activity might be adjusted by anticipatory information, potentially mediated by top-down fibers. This anticipatory activity may thus help to produce regularity of the virtual olfactory information throughout learning. However, intertrial variability of this anticipatory information could also be one of the reasons why this learning is extremely difficult. Additionally, even if odor stimuli could be replaced in some cases by GC photoactivation to learn this task, the absence of reward cannot be replaced by light stimulation, indicating that GC activation is not itself rewarding and that a real reward is necessary to trigger this behavior (Fig. S7). Further experiments will be necessary to decipher which features of GC activity acting on M/TCs are used by downstream brain structures to trigger an adequate reward-motivated behavior.

Reward-outcome encoding in adult-born GCs, probably mediated by top-down inputs, might improve stimulus selection and information extraction, two processes required to cope with ambiguous sensory inputs. As proposed in other sensory modalities, odor-reward coding in adult-born neurons might change the state of the OB circuit to achieve rapid processing of olfactory stimuli during learning. We and others have previously demonstrated that GC activation shapes M/TC firing, increasing the signal-to-noise ratio (32, 34). Furthermore, adult-born neurons might play a role in supporting coincident activity detection necessary to associate sensory inputs with reward values. Although odor and reward are never coincident in our task, both M/TC and GC activity could be modulated in the long term by local and/or external inputs (44, 45). Recent results suggest the presence of strong sensory-evoked feedback projections from the anterior olfactory nucleus to the OB that mediate different brain states (46). We hypothesize that preferential control of adult-born neurons by the top-down fibers carrying information about reward outcome could explain the differences between GC subpopulations (Fig. S10). The odor-activated GCs might be endowed with a sensory experience-dependent tag that could be potentiated by top-down fibers containing reward information. As mentioned before, long-lasting GC activity could be the potential neural substrate of this tag. For instance, glomerulus-specific long-term potentiation (LTP) at GABAergic GC-M/TC synapses, requiring activity-dependent IGF1 signaling, was recently described to be essential for social memory formation in the OB (47). Alternatively, LTP at the synapses between centrifugal top-down fibers and adult-born GCs could be a potential mechanism capturing this sensory experience-dependent tag (13, 17).

As was classically described for basal ganglia/midbrain dopamine neurons (48), after the association between a sensory cue and the presence of a reward, reward-predicting cues become capable of triggering reward expectation. These reward signals in the adult-born GC population may be boosted by photoactivation, thereby increasing the likelihood of top-down–mediated synaptic plasticity specifically in these neurons. Further characterization of reward-signaling dynamics in the OB during the learning process as well as the top-down circuits implicated in their generation will be required to fully understand the circuit basis of olfactory-associative learning.

Materials and Methods

Animals. The mice used in this study were young adult (>2 mo old, $n = 160$) C57BL/6JRj males, except for those injected at P6, which were either male ($n = 58$) or female ($n = 55$). There was no significant difference between males and females in learning performance (first initiation task, group: $F_{1,80} = 0.33$, $P = 0.57$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 41$). Mice were housed under a 12-h light/dark cycle with dry food and water available ad libitum except during behavioral experiments. All procedures were consistent with the European Communities Council Directive of 22 September 2010 (2010/63/EU) and the European Union guidelines and were reviewed and approved by the Animal Welfare Committee of Institut Pasteur. We used the minimum number of animals, estimated from our previous knowledge in performing the same type of experiments.

Lentiviral Vectors and Stereotaxic Injections. LV-ChR2(H134R)-YFP was injected into the RMS as described previously (32).

Behavior, in Vivo Light Stimulation, and Odorants. Olfactory stimulation was performed as described previously (32). Odor-exposure sessions were conducted in modified olfactometers. The difficult pairs of odorants and the dilutions used in the experiments were 0.6% ethyl butyrate + 0.4% amyl acetate vs. 0.4% ethyl butyrate + 0.6% amyl acetate (P1) and 1% (+)-limonene vs. 1% (–)-limonene (P2).

BrdU Injection, Immunohistochemistry, and Image Analysis. Optimal detection and quantification of c-Fos$^+$/BrdU$^+$ cells were obtained as described previously (32). See *SI Materials and Methods* for more detailed information.

ACKNOWLEDGMENTS. We thank Gabriel Lepousez and Kurt Sailor for helpful discussions, Aleksandra Polosukhina and Christoph Schmidt-Hieber for critical reading of the manuscript, and Natacha Menezes, Romane Manceau, and Benoit Theuil for assistance with preliminary behavioral experiments. This work was supported by Agence Nationale de la Recherche Grants ANR-15-CE37-0004-01 "SmellBrain" and ANR-15-NEUC-0004-02 "Circuit-OPL," Laboratory for Excellence Programme "Revive" Grant ANR-10-LABX-73, and the Life Insurance Company AG2R-La Mondiale.

1. Li Q, Liberles SD (2015) Review aversion and attraction through olfaction. *Curr Biol* 25: 120–129.
2. Root CM, Denny CA, Hen R, Axel R (2014) The participation of cortical amygdala in innate, odour-driven behaviour. *Nature* 515:269–273.
3. Kermen F, et al. (2016) Topographical representation of odor hedonics in the olfactory bulb. *Nat Neurosci* 19:876–878.
4. Roesch MR, Stalnaker TA, Schoenbaum G (2007) Associative encoding in anterior piriform cortex versus orbitofrontal cortex during odor discrimination and reversal learning. *Cereb Cortex* 17:643–652.
5. Calu DJ, Roesch MR, Stalnaker TA, Schoenbaum G (2007) Associative encoding in posterior piriform cortex during odor discrimination and reversal learning. *Cereb Cortex* 17:1342–1349.
6. Gire DH, Whitesell JD, Doucette W, Restrepo D (2013) Information for decision-making and stimulus identification is multiplexed in sensory cortex. *Nat Neurosci* 16: 991–993.
7. Gadziola MA, Tylicki KA, Christian DL, Wesson DW (2015) The olfactory tubercle encodes odor valence in behaving mice. *J Neurosci* 35:4515–4527.
8. Doucette W, et al. (2011) Associative cortex features in the first olfactory brain relay station. *Neuron* 69:1176–1187.
9. Lepousez G, Valley MT, Lledo P-M (2013) The impact of adult neurogenesis on olfactory bulb circuits and computations. *Annu Rev Physiol* 75:339–363.
10. Lepousez G, Nissant A, Lledo P-M (2015) Adult neurogenesis and the future of the rejuvenating brain circuits. *Neuron* 86:387–401.
11. Boyd AM, Sturgill JF, Poo C, Isaacson JS (2012) Cortical feedback control of olfactory bulb circuits. *Neuron* 76:1161–1174.
12. Markopoulos F, Rokni D, Gire DH, Murthy VN (2012) Functional properties of cortical feedback projections to the olfactory bulb. *Neuron* 76:1175–1188.
13. Lepousez G, et al. (2014) Olfactory learning promotes input-specific synaptic plasticity in adult-born neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:13984–13989.
14. Livneh Y, Mizrahi A (2011) Experience-dependent plasticity of mature adult-born neurons. *Nat Neurosci* 15:26–28.
15. Sailor KA, et al. (2016) Persistent structural plasticity optimizes sensory information processing in the olfactory bulb. *Neuron* 91:384–396.
16. Carleton A, Petreanu LT, Lansford R, Alvarez-Buylla A, Lledo P-M (2003) Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat Neurosci* 6:507–518.
17. Nissant A, Bardy C, Katagiri H, Murray K, Lledo P-M (2009) Adult neurogenesis promotes synaptic plasticity in the olfactory bulb. *Nat Neurosci* 12:728–730.
18. Valley MT, Henderson LG, Inverso SA, Lledo P-M (2013) Adult neurogenesis produces neurons with unique GABAergic synapses in the olfactory bulb. *J Neurosci* 33: 14660–14665.
19. Breton-Provencher V, et al. (2016) Principal cell activity induces spine relocation of adult-born interneurons in the olfactory bulb. *Nat Commun* 7:12659.
20. Magavi SS, Mitchell BD, Szentirmai O, Carter BS, Macklis JD (2005) Adult-born and preexisting olfactory granule neurons undergo distinct experience-dependent modifications of their olfactory responses in vivo. *J Neurosci* 25:10729–10739.
21. Lemasson M, Saghatelyan A, Olivo-Marin J-C, Lledo P-M (2005) Neonatal and adult neurogenesis provide two distinct populations of newborn neurons to the mouse olfactory bulb. *J Neurosci* 25:6816–6825.
22. Breton-Provencher V, Lemasson M, Peralta MR, 3rd, Saghatelyan A (2009) Interneurons produced in adulthood are required for the normal functioning of the olfactory bulb network and for the execution of selected olfactory behaviors. *J Neurosci* 29: 15245–15257.
23. Enwere E, et al. (2004) Aging results in reduced epidermal growth factor receptor signaling, diminished olfactory neurogenesis, and deficits in fine olfactory discrimination. *J Neurosci* 24:8354–8365.
24. Sakamoto M, et al. (2011) Continuous neurogenesis in the adult forebrain is required for innate olfactory responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:8479–8484.
25. Garrett L, et al. (2015) Conditional reduction of adult born doublecortin-positive neurons reversibly impairs selective behaviors. *Front Behav Neurosci* 9:302.
26. Muthusamy N, Zhang X, Johnson CA, Yadav PN, Ghashghaei HT (2017) Developmentally defined forebrain circuits regulate appetitive and aversive olfactory learning. *Nat Neurosci* 20:20–23.
27. Valley MT, Mullen TR, Schultz LC, Sagdullaev BT, Firestein S (2009) Ablation of mouse adult neurogenesis alters olfactory bulb structure and olfactory fear conditioning. *Front Neurosci* 3:51.
28. Moreno MM, et al. (2009) Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:17980–17985.
29. Rochefort C, Gheusi G, Vincent J-D, Lledo P-M (2002) Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory. *J Neurosci* 22:2679–2689.
30. Lazarini F, et al. (2009) Cellular and behavioral effects of cranial irradiation of the subventricular zone in adult mice. *PLoS One* 4:e7017.
31. Sultan S, et al. (2010) Learning-dependent neurogenesis in the olfactory bulb determines long-term olfactory memory. *FASEB J* 24:2355–2363.
32. Alonso M, et al. (2012) Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory. *Nat Neurosci* 15:897–904.
33. Arruda-Carvalho M, et al. (2014) Posttraining ablation of adult-generated olfactory granule cells degrades odor-reward memories. *J Neurosci* 34:15793–15803.
34. Gschwend O, et al. (2015) Neuronal pattern separation in the olfactory bulb improves odor discrimination learning. *Nat Neurosci* 18:1474–1482.
35. Imayoshi I, et al. (2008) Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nat Neurosci* 11:1153–1161.
36. Lazarini F, Lledo P-M (2011) Is adult neurogenesis essential for olfaction? *Trends Neurosci* 34:20–30.
37. Sailor KA, Schinder AF, Lledo P-M (2017) Adult neurogenesis beyond the niche: Its potential for driving brain plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 42:111–117.
38. Wiegert JS, Mahn M, Prigge M, Printz Y, Yizhar O (2017) Silencing neurons: Tools, applications, and experimental constraints. *Neuron* 95:504–529.
39. Bardy C, Alonso M, Bouthour W, Lledo P-M (2010) How, when, and where new inhibitory neurons release neurotransmitters in the adult olfactory bulb. *J Neurosci* 30: 17023–17034.
40. Kiselycznyk CL, Zhang S, Linster C (2006) Role of centrifugal projections to the olfactory bulb in olfactory processing. *Learn Mem* 13:575–579.
41. Samuelsen CL, Gardner MP, Fontanini A (2012) Effects of cue-triggered expectation on cortical processing of taste. *Neuron* 74:410–422.
42. Jaramillo S, Zador AM (2011) The auditory cortex mediates the perceptual effects of acoustic temporal expectation. *Nat Neurosci* 14:246–251.
43. Schiffer AM, Muller T, Yeung N, Waszak F (2014) Reward activates stimulus-specific and task-dependent representations in visual association cortices. *J Neurosci* 34: 15610–15620.
44. Kapoor V, Urban NN (2006) Glomerulus-specific, long-latency activity in the olfactory bulb granule cell network. *J Neurosci* 26:11709–11719.
45. Cazakoff BN, Lau BY, Crump KL, Demmer HS, Shea SD (2014) Broadly tuned and respiration-independent inhibition in the olfactory bulb of awake mice. *Nat Neurosci* 17:569–576.
46. Rothermel M, Wachowiak M (2014) Functional imaging of cortical feedback projections to the olfactory bulb. *Front Neural Circuits* 8:73.
47. Liu Z, et al. (2017) IGF1-dependent synaptic plasticity of mitral cells in olfactory memory during social learning. *Neuron* 95:106–122.e5.
48. Schultz W (2007) Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci* 30:203–210.

Supporting Information

Grelat et al. 10.1073/pnas.1716400115

SI Materials and Methods

Animals. The mice used in this study were young adult (>2 mo old, $n = 160$) C57BL/6JRj males, except for those injected at P6, which were either male ($n = 58$) or female ($n = 55$). There was no significant difference between males and females on learning performances (first initiation task, group: $F_{1,80} = 0.33$, $P = 0.57$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 41$). Mice were housed under a 12-h light/dark cycle with dry food and water available ad libitum except during behavioral experiments. All procedures were consistent with the European Communities Council Directive of 22 September 2010 (2010/63/EU) and the European Union guidelines and were reviewed and approved by the Animal Welfare Committee of Institut Pasteur. We used the minimum number of animals, estimated from our previous knowledge in performing the same type of experiments.

BrdU i.p. Injection. To label newly generated cells, BrdU (Sigma-Aldrich), a marker of cell proliferation, was administered i.p. every 2 h over the course of 1 d. BrdU was dissolved in 0.4 M NaOH with 0.9% NaCl (15 mg/mL). Adult (P60) and neonatal (P6) mice received five injections (100 mg/kg) and two injections (150 mg/kg), respectively.

Lentiviral Vectors. A replication-deficient lentiviral vector based on the HIV virus was used to express a ChR2-YFP fusion construct driven by a synapsin 1 (*Syn1*) promoter using plasmids generously provided by K. Deisseroth (Stanford University, Stanford, CA), ChR2(H134R)-YFP. The concentration of lentiviral vector particles used for injection was 12 ng of viral antigen/mL assayed by ELISA (~10^{10} transduction units/mL).

Stereotaxic Injection. To perform stereotaxic injections of lentiviral vector in P60 mice, animals were first anesthetized with 100 mg/kg ketamine (Imalgene 1000, Merial) and 10 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer) diluted in sterile saline. Mice were then positioned in a stereotaxic frame, and craniotomies were performed above the injection sites. Virus was injected bilaterally (200 nL per injection) into the RMS (+3.3 mm anteroposterior and ±0.82 mediolateral from bregma and −2.9 mm dorsoventral from brain surface) with a glass micropipette connected to a Nanoject II microinjector (Drummond Scientific). For lentiviral injections in neonatal mice, pups at P6 were anesthetized with isofluorane (3.5%; 372 mL/min; Iso-Vet, Piramal Healthcare) and positioned in a stereotaxic frame using a homemade cast. Small craniotomies were drilled above the injection sites with a needle, and bilateral viral injections (350 nL per site) were made into the RMS (+2.4 mm anteroposterior and ±0.6 mm mediolateral from bregma and −2.7 mm dorsoventral from skull surface). For sham-injected mice (control group) anesthesia and craniotomies were performed identically but without the viral vector injection. The skin was closed with adhesive cyanoacrylate (Vetbond; 3M). Pups were placed back with their mother after recovery (30–60 min) on a warm pad. After weaning (at P21), mice were segregated by gender.

In Vivo Light Stimulation. Animals injected 8–10 wk before with lentiviral particles (the ChR2 groups) or without (control groups) were chronically implanted with a miniature LED (Osram, LED CMS 4.6W blue) above the OB. Mice were anesthetized as for the stereotaxic injections and were positioned in a stereotaxic frame. A thin layer of adhesive cyanoacrylate (Vetbond; 3M) was applied for better adhesion of the dental acrylic used subsequently. To make rectangular cranial windows (3.0 × 1.4 mm), the skull was removed using a scalpel over both OB hemispheres, replaced with coverglass, and sealed with adhesive cyanoacrylate. The miniature LED was then positioned; one dental acrylic layer (Selfast) was applied followed by a second acrylic layer (Unifast). After surgeries, mice were placed in recovery for 7 d and were housed in individual cages for the rest of the study. The timing and intensity of the LED was controlled with a custom-built current-source circuit; light power received was about 100 mW. All LEDs were tested before implantation and after termination of the experiments. For behavioral experiments, this device was synchronized with the olfactometer, and 40-Hz light stimulation was delivered during the discrimination learning task. Previous in vivo findings indeed indicate that, following odor stimulation, activated GCs typically fire spikes at rates up to ~40 Hz (1) and receive spontaneous high-frequency barrages of excitatory postsynaptic potentials at 35 Hz (2). We have previously shown that photostimulation of ChR2-positive neurons at 40 Hz led to higher expression levels of c-Fos protein in the GC layer but not in the glomerular layer (3), indicating a selective activation of GCs. In addition, we dismissed the possibility of an uneven activation of GC toward OB regions that receive additional centrifugal afferents (4), because we previously demonstrated that our light-stimulation device allowed homogeneous activation of GC throughout the entire layer (3). After behavioral experiments, all animals were perfused to verify the presence of ChR2-YFP$^+$ cells and the integrity of the OB. Animals were excluded from the analysis when lentiviral injection was not successful and no transfected cells were found (P6-injected mice: $n = 4$).

Behavioral Apparatus. Mice were trained using custom-built computer-controlled eight-channel olfactometers. Odors were generated by passing a 120-mL/min stream of air over the surface of diluted odorants in disposable 50-mL glass tubes. The odorant vapor was mixed with 3.20 L/min clean air before its introduction into the sampling port. Thus, the odor concentration delivered was 4.3% that of the head space above the liquid odorant.

Odorants. Odorants were diluted in odorless mineral oil (Sigma-Aldrich) to the desired concentration, and 10 mL of solution was used as the odorant source. The liquid odorant was refreshed daily. The pairs of odorants and the dilutions used in the experiments were divided into easy pairs used for initiation tasks (IP1: 1% hexanol vs. 1% octanal; IP2: 1% cineol vs. 1% valeraldehyde) and difficult pairs [P1: 0.6% ethyl butyrate + 0.4% amyl acetate vs. 0.4% ethyl butyrate + 0.6% amyl acetate; P2: 1% (+)-limonene vs. 1% (−)-limonene; P3: 0.6% 1-butanol + 0.4% 1-pentanol vs. 0.4% 1-pentanol + 0.6% 1-butanol]. Easy and difficult odor pairs were classified as previously described (3).

Pretraining Procedures. Partially water-deprived mice (at 80–85% of their normal body weight) were trained using a go/no-go procedure. First, standard operant conditioning methods were used to train mice to insert their snouts into the odor-sampling port and to respond by retracting the head and licking the water port (located to the left of the odor port). The mice initiated each trial by breaking the light beam positioned across the odor port. This led to the opening of an odor valve and a diversion valve directing all airflow away from the sampling tube. This resulted in the odorant vapor being combined with the main air stream and the diversion of the main air stream to an exhaust path. The diversion valve closed 1 s later, and the odor stimulus was presented to the odor sampling port. The stimulus valve closed 2 s later (maximum odor stimulus duration), terminating delivery of the odor. Reward delivery depended on the mouse licking the water delivery tube (maximum

response criterion, 2 s). Trials in which the mouse did not keep its snout in the odor-sampling port for at least 0.1 s after odor onset were aborted and counted as short-sample trials. A 3-μL water reward was delivered if the mouse satisfied the response criterion (except for experiments in Figs. S1 and S7, where reward was increased, reduced, or omitted). The mouse then had to retract its head (the beam was resealed) and wait at least 5 s (intertrial interval) before initiating a new trial. All mice underwent at least five pretraining sessions using mineral oil instead of odor stimuli. We considered that mice had learned the rules when they responded by introducing their snout in the odor port, waited 1,200 ms before leaving to lick the water port for at least 40 trials, and exhibited fewer than 50 short samples.

Training Procedures. The trial procedures were identical to those used in the initial pretraining sessions. Mice were trained to respond to the presence of an odor (S+: positive stimulus) by licking the water port and to refrain from responding to the presence of another odor (S−: negative stimulus). In each trial, a single stimulus (S+ or S−) was presented. If the response criterion was met in S+ trials, a droplet of water (3 μL) was given as a reward, and the trial was scored as a hit; if not, the trial was scored as a miss. Failing to lick in a S− trial was scored as a CR; otherwise, the trial was scored as an FA. S+ and S− trials were presented in a modified random order (each block contained equal numbers of S+ and S− stimulus trials, and neither stimulus was presented more than three times consecutively). The percentage of correct responses was determined for each block of 20 trials [(hits + CRs)/20 × 100]. Scores ≥85% implied that mice had correctly learned to assign the reward value to the S+ and the nonreward value to the S−. All trained mice underwent 10 blocks/d. Learning was assessed as the mean percentage of correct responses for five blocks of 20 trials. The number of blocks needed to reach the criterion level was counted as the number of blocks employed before reaching a block with 85% correct responses. The odor-sampling time (discrimination time) was the latency from odor onset to withdrawal of the nose from the odor port. The movement time was the latency from the withdrawal of the nose from the odor port to the first lick on the water port (Fig. S5). To provide photostimulation, the LED was connected to the control system before the mouse was placed in the olfactometer. Light onset was synchronized with the closing of the diversion valve that allows either S+ or S− odor presentation, except for the experiment shown in Fig. S7, where the LED was synchronized with the water valve. The duration of light stimulation was always 500 ms at 40 Hz (20 pulses of 5 ms). This duration and frequency were set to match the mean discrimination time measured for this task as well as the physiological activity of GCs (3). The absolute light intensity was calibrated before each experiment. To mask possible scattered light from the LED light source, an LED arrangement was also located on the ceiling of the olfactometer box. This "mask" LED arrangement delivered a series of bright blue light flashes (40 Hz) with both S+ and S− odor presentations. A pseudorandom protocol was used during behavioral experiments to assign animals to the different olfactometers (six olfactometers in total). A given animal was never trained more than two consecutive days in the same device.

Olfactory Discrimination Learning Sessions. For each group of experiments, animals were trained with similar odor sets, always used in the same order. All mice were first trained to discriminate an easy odor pair (initiation pair, IP) to become familiar with the go/no-go task. Thereafter, animals were trained to discriminate one or two consecutive difficult pairs (P); in some experiments, reversal learning and/or extinction of these pairs could also be performed. For some experiments, a light stimulation was paired with S+ or S− odor presentations (except for those shown in Fig. S7). Data for single and mixed odors in P6-injected mice are shown independently in Figs. S4 and S5. For these animals, we first performed a task with single odors and photostimulation on S+ presentation. Because no difference was found between groups, we chose to test the second protocol (with mixed odors and photostimulation on S− presentation) in the same mice, to reduce the number of P6-injected animals as much as possible. We used single and mixed odors for the two different tasks in this group due to the difficulty in finding odor pairs that are similarly difficult to learn. Nevertheless, as mentioned in the legend of Fig. 2, control animals showed identical performances in both tasks and were pooled together in the main text. For experiments shown in Fig. 1, a pseudorandomized method was used to allocate animals to experimental groups (at least one mouse in each group per housing cage). Pairs of odors were randomized and counterbalanced for S+ and S− conditions.

Odor-Exposure Sessions. Exposure sessions were conducted in modified olfactometers with small cages (0.5 L) that could be rapidly saturated with odorant vapor (air flux 3.5 L/min; total saturation time ∼9 s). The odor port was located on one side, an extraction fan was located on the opposite side to evacuate the odorant vapor (fan speed, 147 L/min; total evacuation time ∼200 ms), and in some experiments a camera (SJ5000, SJCAM) was located on the top of the olfactometer to record animal behavior. Mice were first habituated to the device for 1 h. During this habituation session, animals were subjected to deodorized air with the extraction fan operating continuously. The following day, the mice were subjected to (*i*) deodorized air for 60 min to minimize basal c-Fos expression, (*ii*) odorant-containing air pulses (0.3 L/min odor flux; 8.5% final odor dilution) for 40 min (120 pulses of 9 s each, interleaved with 10-s applications of deodorized air to avoid sensory habituation), and (*iii*) deodorized air for 1 h. The mice were then quickly perfused.

Immunohistochemistry and Imaging. Mice were first deeply anesthetized (sodium pentobarbital, 100 mg/kg; Sanofi) and were transcardially perfused with 0.9% NaCl supplemented with heparin (5×10^3 U/mL; Sanofi), followed by 4% paraformaldehyde (PFA) in 0.1 M PBS. Then, the brains were removed and postfixed by incubation in the same fixative reagent at 4 °C for 2 h. OB coronal sections (40 μm) were obtained with a vibrating microtome (Leica), collected in PBS supplemented with 0.02% azide, and then used for immunohistochemistry. For c-Fos staining, the primary antibody used was a rabbit polyclonal anti–c-Fos antibody (1:500; Calbiochem PC38 or 1:2,000; Millipore ABE457; similar results were obtained with both antibodies), and the secondary antibody was Alexa-conjugated goat anti-rabbit 568 (1:1,000; Molecular Probes A-11036). This staining was fixed by incubation in a 4% PFA solution for 15 min at room temperature. Then, slices were incubated with a 2 M HCl solution for 30 min at room temperature to allow DNA denaturation before BrdU staining. The antibodies used were a rat monoclonal anti-BrdU primary antibody (1:1,000; Abcys/Eurobio ABC117-7513), a Biotin SP monkey anti-rat secondary antibody (1:400; Jackson 712–065-150), and Alexa-conjugated Streptavidin 488 (1:2,000; Molecular Probes S-11223). For doublecortin (DCX) staining, slices were first incubated in a citrate buffer (0.1 M; pH = 9) for 20 min at 80 °C; the antibodies used were a rabbit polyclonal anti-DCX primary antibody (1:2,000; Abcam ab18723) and an Alexa-conjugated goat anti-rabbit 568 secondary antibody (1:1,000; Molecular Probes A-11036). For GFP staining, the primary antibody used was either a chicken polyclonal anti-GFP antibody (1:1,000; Upstate 06-896) or a rabbit polyclonal anti-GFP antibody (1:1,000; Molecular Probes A-11122), and the secondary antibody used was either an Alexa-conjugated goat anti-chicken 488 antibody (1:1,000; Molecular Probes A-11039) or an Alexa-conjugated goat anti-rabbit 488 antibody (1:1,000; Molecular Probes A-11034). All slices were incubated with DAPI

(1:5,000) and mounted in Moviol (Calbiochem) or Fluoromount (SouthernBiotech).

Image Acquisition and Quantification. For slices stained for c-Fos/BrdU (five to seven slices per mouse), stacks of optical slices (10 μm thick) along the *z* axis of tissue sections from the whole OB were collected using a microscope (25× objective) equipped with Apotome system (Zeiss) and Axiovision 4.8 software (Zeiss). c-Fos$^+$ cells, BrdU$^+$ cells, and c-Fos$^+$/BrdU$^+$ double-positive cells in the GC layer were counted automatically on maximal intensity projection images using Icy software, an open community platform for bioimage informatics (Institut Pasteur). Values were given as cell density (the number of cells per square millimeter). For c-Fos$^+$/BrdU$^+$ cell density analysis, mean values obtained from individual mice exposed to either S+ or S− odor (Fig. 1*E*) after training were normalized with respect to mean values obtained from group mice exposed to the same odors without previous training (S1 vs. S2) (Fig. S2*A*). Images of slices stained for DCX/YFP were collected using a confocal laser-scanning microscope (LSM 700, 25× objective; Zeiss); stacks of optical slices (1 μm thick) along the *z* axis of tissue sections from the dorsal OB were collected (one stack per tissue slice; three slices per mouse). YFP$^+$ cells and YFP$^+$/DCX$^+$ double-positive cells were counted manually throughout the entire stack of optical slices by an experimenter who was blind to the image condition. Values are given as cell density (the number of cells per cubic millimeter) and percentage of total YFP$^+$ cells, respectively.

Statistical Analyses. Statistical analyses were performed with Prism 6.0 and StatView 5.0 software. Most of the tests used in this study are nonparametric tests. When parametric repeated-measures two-way ANOVA was used, normality was verified using the Shapiro–Wilk normality test, and variances were statistically compared using an F-test. All datasets were described using the mean; error bars in the figures represent SEM. Differences were considered significant for $P < 0.05$.

Data Availability. All relevant data are available from Zenodo, https://doi.org/10.5281/zenodo.1173612.

1. Tan J, Savigner A, Ma M, Luo M (2010) Odor information processing by the olfactory bulb analyzed in gene-targeted mice. *Neuron* 65:912–926.
2. Cang J, Isaacson JS (2003) In vivo whole-cell recording of odor-evoked synaptic transmission in the rat olfactory bulb. *J Neurosci* 23:4108–4116.
3. Alonso M, et al. (2012) Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory. *Nat Neurosci* 15:897–904.
4. Padmanabhan K, et al. (2016) Diverse representations of olfactory information in centrifugal feedback projections. *J Neurosci* 36:7535–7545.

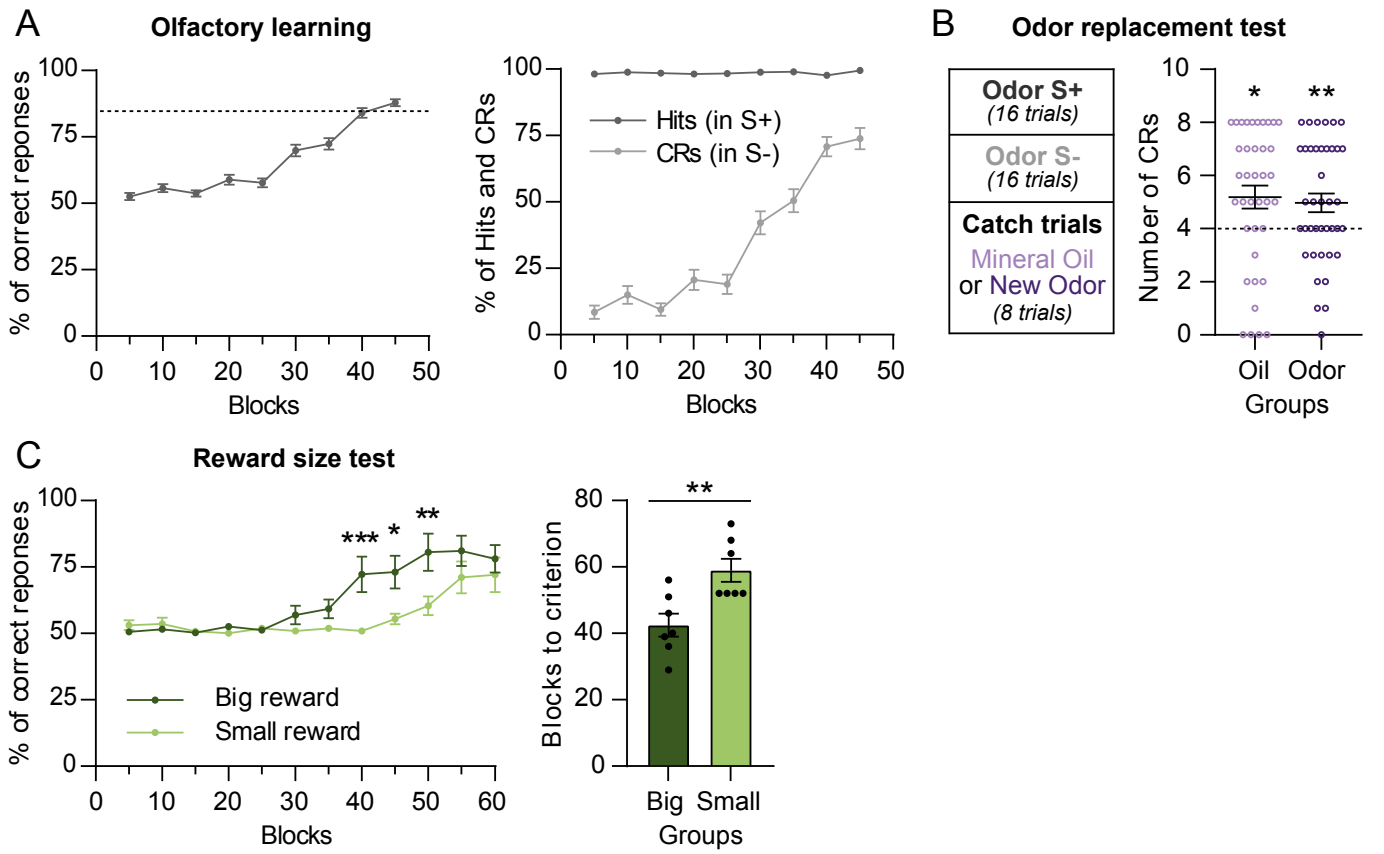

Fig. S1. Relevance of S+ odor perception and reward amplitude for mouse performance. (*A*, *Left*) Control mice were first trained to a difficult task (odor pair: P3) until they reached the learning criterion of 85% correct responses (dashed line). The percentage of correct responses increased over time (time: $F_{5.001,\ 280.1} = 53.0$, $P < 0.0001$, repeated-measures one-way ANOVA, $n = 57$). (*Right*) The percentages of hits during S+ trials and of CRs during S− trials were analyzed separately for the same task. The percentage of hits for S+ trials (time: $F_{4.162,\ 233.1} = 0.58$, $P = 0.69$, repeated-measures one-way ANOVA, $n = 57$) did not change during learning. However, the percentage of CRs for S− trials increased gradually (time: $F_{3.788,\ 208.3} = 54.5$, $P < 0.0001$, repeated-measures one-way ANOVA, $n = 57$). (*B*, *Left*) Experimental design of the odor-replacement test. Once the learning criterion was reached, either mineral oil or a new unknown odor [1% (+)-carvone] was presented instead of S+ and S− presentations for two blocks of eight trials (catch trials). In these catch trials, animals had the choice of making go or no-go responses. (*Right*) By counting the number of CRs, we found that animals mostly responded with no-go during catch trials. These results suggest that animals essentially learned to detect the S+ odor for a go response and, at criterion, the default response was mainly a no-go response (mineral oil: $P = 0.016$, $n = 38$; new odor: $P = 0.0085$, $n = 40$, Wilcoxon signed rank test vs. the theoretical mean of 4 representing chance level; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$). (*C*) Two groups of mice were trained in a difficult task (odor pair: P2) using a big reward outcome (a 6-μL water drop per trial) or a small reward outcome (a 1.5-μL water drop per trial). We found that the larger the reward was, the faster the odor discrimination learning occurred, in agreement with previous results (1). Performances were measured by analyzing the learning rate (group: $F_{1,12} = 7.05$, $P = 0.02$, repeated-measures two-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$, $n = 7$) (*Left*) and the number of blocks necessary to reach the learning criterion ($P = 0.006$, Mann–Whitney test, $n = 7$) (*Right*). The relationship between reward magnitude and speed of learning suggests that, in addition to S+ perception, the associated reward size can determine mouse performance, supporting the idea that the rewarded odor acts as a key signal for olfactory associative learning. Data are shown as mean ± SEM and individual data points.

1. Cohen JY, Haesler S, Vong L, Lowell BB, Uchida N (2012) Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature* 482:85–88.

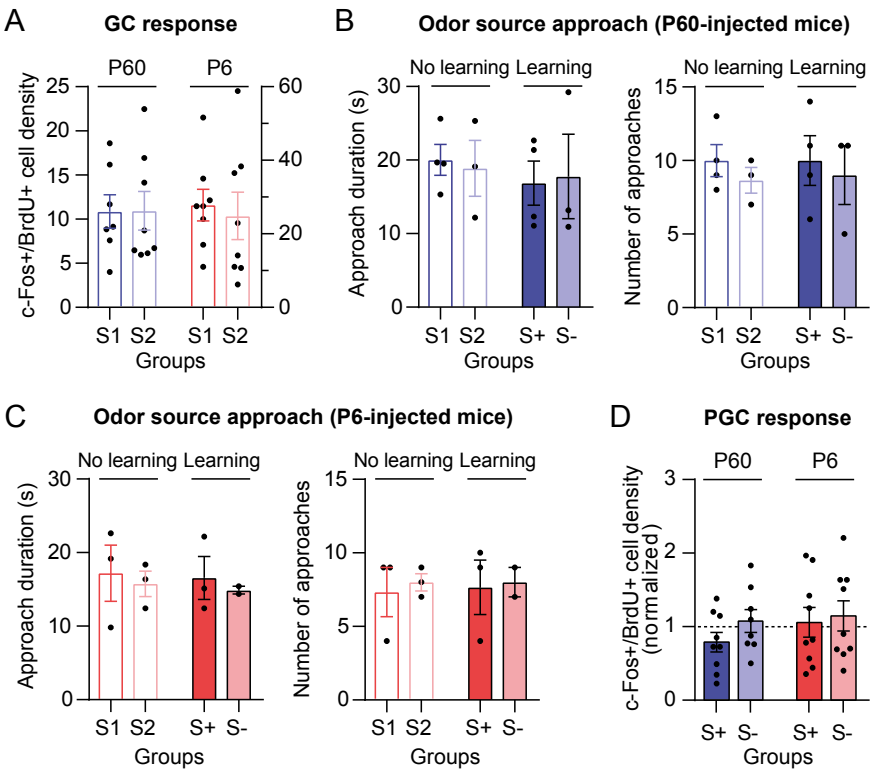

Fig. S2. Responses to odorants during passive odor exposure. (*A*) No difference was found in the density of c-Fos$^+$/BrdU$^+$ GCs in naive P60- and P6-injected mice exposed to either odor S1 or S2 (P60: $P = 0.68$, $n = 7$–8 and P6: $P = 0.49$, $n = 8$, Mann–Whitney test; odor pair: P1). Note that mature adult-born neurons responded less to the novel odor than the neonatal ones, as previously reported (1) (P60 vs. P6, $P = 0.0006$, Mann–Whitney test, $n = 15$–16). (*B*, *Left*) During passive exposure, the duration of the approach to the odor port was similar for P60-injected animals exposed to either odor S1 or S2 without previous learning and for S+ or S− exposure after learning ($P = 0.57$ and $P > 0.99$, respectively, Mann–Whitney test, $n = 3$–4). (*Right*) The number of approaches toward the odor port was also identical (S1 vs. S2, $P = 0.60$; S+ vs. S−, $P = 0.88$, Mann–Whitney test, $n = 3$–4). (*C*) Similar results were found for P6-injected mice, for approach duration (S1 vs. S2, $P = 0.70$, $n = 3$; S+ vs. S−, $P > 0.99$, $n = 2$–3, Mann–Whitney test) (*Left*) and number of approaches (S1 vs. S2, $P > 0.99$, $n = 3$; S+ vs. S−, $P = 0.90$, $n = 2$–3, Mann–Whitney test) (*Right*). (*D*) S+ or S− exposure after learning triggered identical activation of adult-born PGCs ($P = 0.17$, Mann–Whitney test, $n = 8$–9) and neonatal-born PGCs ($P = 0.71$, Mann–Whitney test, $n = 9$; odor pair: P1). Data obtained from mice exposed to either the S+ or S− odor after training were normalized with respect to values obtained from mice exposed to the same two odorants without previous training. Importantly, no difference was found in the density of c-Fos$^+$/BrdU$^+$ PGCs in naive P60- and P6-injected mice exposed to either odor S1 or S2 (P60: $P = 0.99$, $n = 7$–8; P6: $P = 49$, $n = 8$; Mann–Whitney test). Data are shown as mean ± SEM and individual data points.

1. Magavi SS, Mitchell BD, Szentirmai O, Carter BS, Macklis JD (2005) Adult-born and preexisting olfactory granule neurons undergo distinct experience-dependent modifications of their olfactory responses in vivo. *J Neurosci* 25:10729–10739.

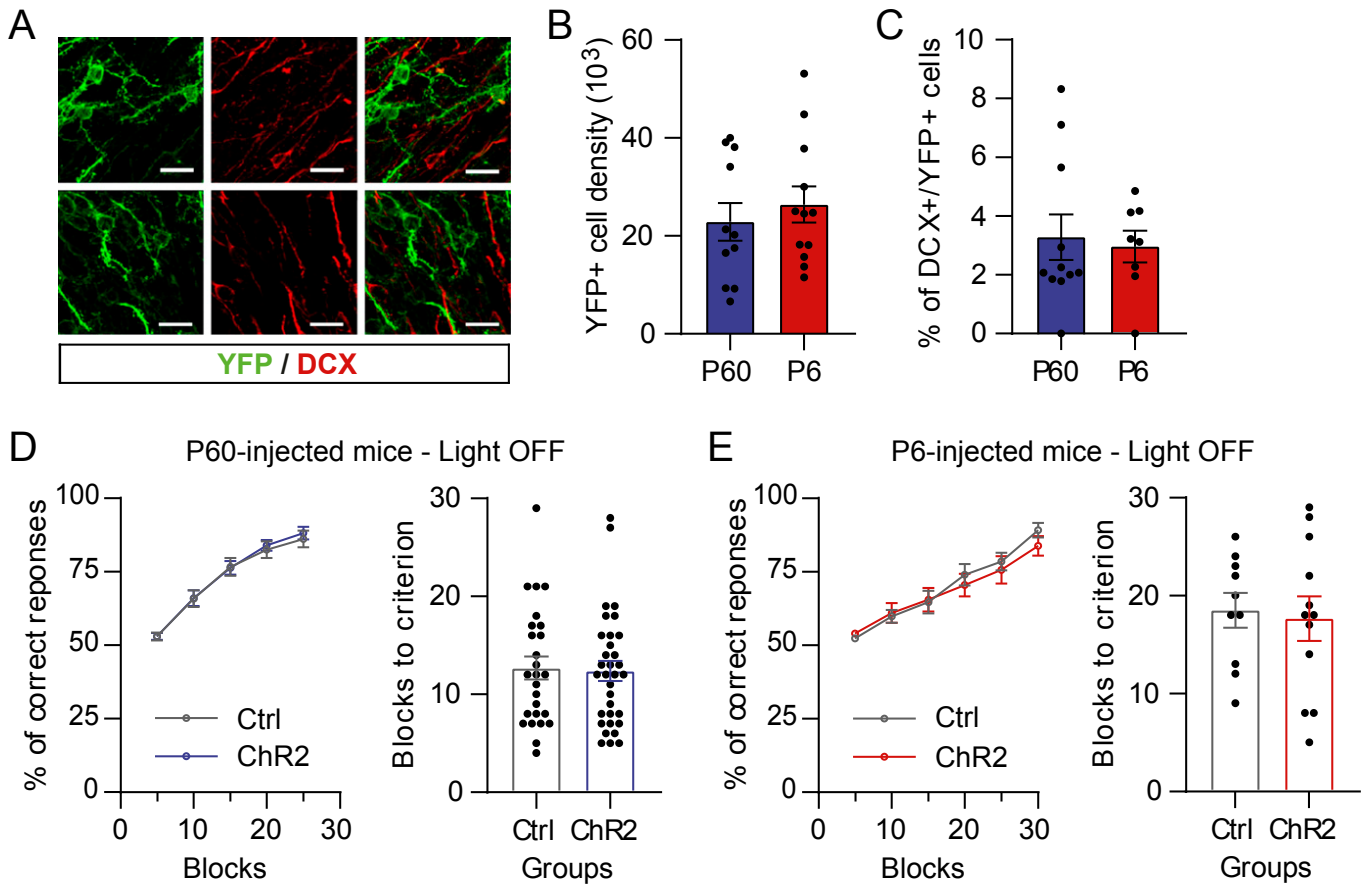

Fig. S3. Identical cohorts of light-sensitive GCs and learning performances without light stimulation for P60- and P6-injected mice. (*A*) Confocal images showing ChR2-YFP (green) and DCX (red) staining in the GCL. (Scale bars: 20 μm). (*B*) ChR2-YFP$^+$ cell density in the GCL 10 wk postinjection (wpi) in the P60 and P6 groups ($P = 0.18$, Mann–Whitney test, $n = 11$–13). (*C*) DCX expression in adult-born and neonatal-born ChR2-YFP$^+$ cells ($P = 0.61$, Mann–Whitney test, $n = 8$–11). We restricted our study to mature postnatal-born interneurons (formed either at the neonatal stage or during adulthood) by starting experiments at 10 wpi, when the density of newborn GCs had reached a plateau and newborn cells were fully connected to their cellular targets (1). (*D* and *E*) All mice were first trained in an initiation task, without light stimulation (odor pair: IP1). (*D*) Performances were similar for P60 controls and ChR2-injected mice when we analyzed learning curves (group: $F_{1,56} = 0.0013$, $P = 0.97$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 26$–32) (*Left*) and the number of blocks needed to reach the criterion ($P = 0.84$, $n = 26$–33, Mann–Whitney test) (*Right*). (*E*) Similar results were found for P6-injected animals in learning curves (group: $F_{1,20} = 0.19$, $P = 0.57$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 10$–12) (*Left*) and in the number of blocks needed to reach the criterion ($P = 0.77$, $n = 10$–12, Mann–Whitney test) (*Right*). Data are shown as mean ± SEM and individual data points.

1. Bardy C, Alonso M, Bouthour W, Lledo P-M (2010) How, when, and where new inhibitory neurons release neurotransmitters in the adult olfactory bulb. *J Neurosci* 30:17023–17034.

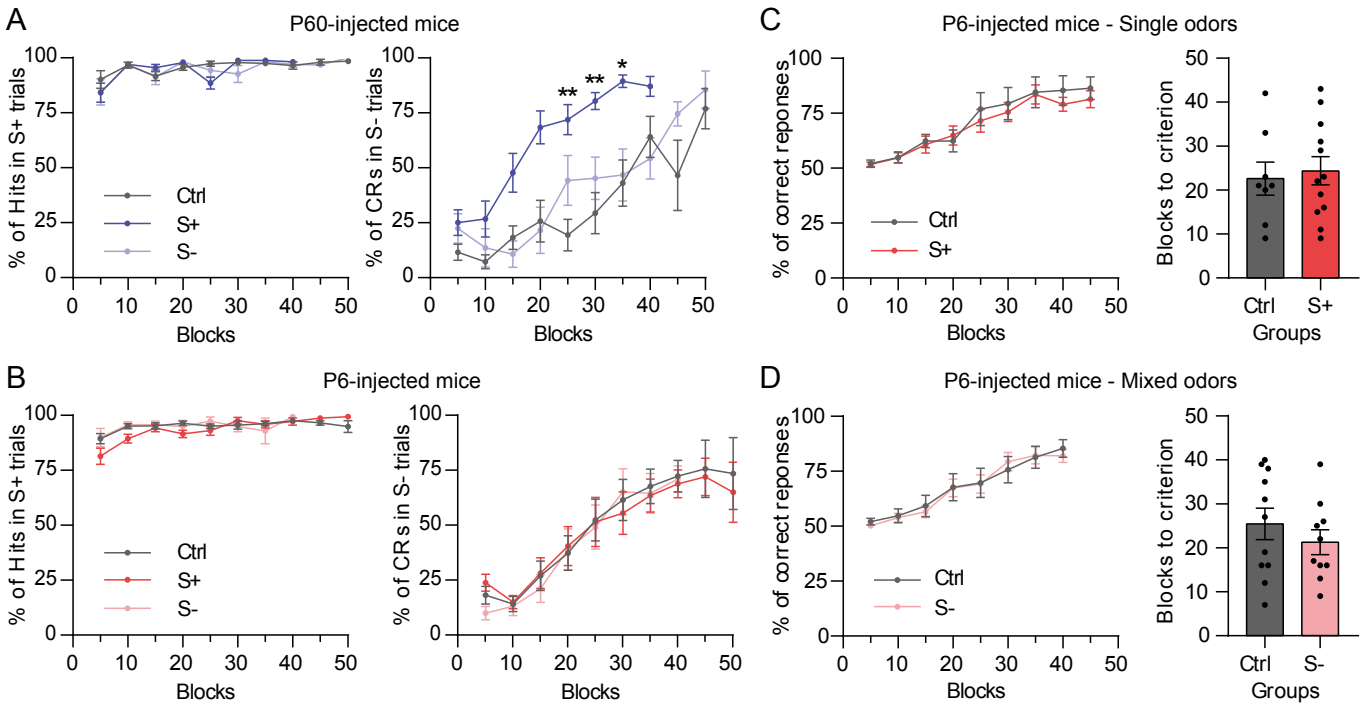

Fig. S4. Go-response profiles during discrimination learning. (*A*) The percentages of hits during S+ trials (*Left*) and of CRs during S− trials (*Right*) were analyzed for all groups of P60-injected mice in Fig. 2*C*, *Left*. Photoactivation of adult-born GC during S+ or S− presentations did not modify the percentage of hits for S+ trials (group: $F_{2,24} = 1.09$, $P = 0.35$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 9$–12; odor pair: P2). However, the percentage of CRs for S− trials increased faster when photoactivation of adult-born GCs was paired with S+ presentations; these animals switched to a no-go response faster than the control (group: $F_{2,24} = 8.17$, $P = 0.0022$, repeated-measures two-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$ for S+ vs. Ctrl, $n = 9$–12). (*B*) No differences were observed in the percentage of hits ($F_{2,39} = 2.13$, $P = 0.13$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 9$–19) (*Left*) or CRs ($F_{2,39} = 0.034$, $P = 0.97$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 9$–19) (*Right*) during S+ (single odors; odor pair P2) or S− (mixed odors; odor pair P1) presentations for P6-injected mice in Fig. 2*D*. (*C*) The percentage of correct responses (group: $F_{1,18} = 0.24$, $P = 0.63$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 8$–12) (*Left*) and the number of blocks to reach the criterion ($P = 0.78$, Mann–Whitney test, $n = 8$–12) (*Right*) for neonatal-born GC photoactivation during S+ presentations (single odors; odor pair P2) in Fig. 2*D*. (*D*) The analysis shown in *C* for GC photoactivation during S− presentations (mixed odors; odor pair P1). (*Left*) Percentage of correct responses (group: $F_{1,20} = 0.021$, $P = 0.89$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 10$–11). (*Right*) The number of blocks needed to reach the criterion ($P = 0.43$, Mann–Whitney test, $n = 10$–11). Data are shown as mean ± SEM and individual data points.

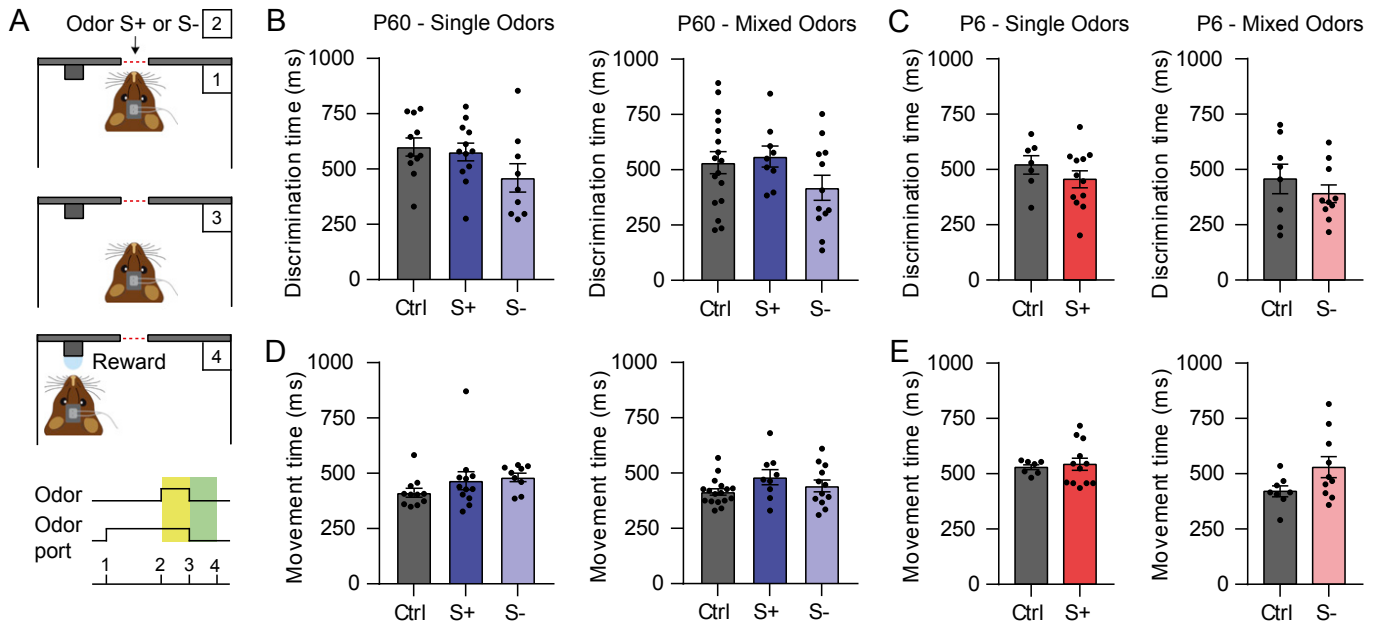

Fig. S5. Discrimination and movement time during learning. (*A*) Schematic of the timings measured in the discrimination task. (1) The mice initiated each trial by breaking the light beam positioned across the odor sampling port. The odor sampling time (discrimination time) was the latency from odor onset (2) to withdrawal of the nose from the odor port (3) (yellow shading). The movement time was the latency from nose withdrawal from the odor port (3) to licking of the water port (4) (green shading). (*B*) Mean discrimination time in hit trials for the first five blocks above the criterion for tasks in Fig. 2*C*. The discrimination time remained unchanged among groups, supporting the notion that odor discernment did not change with the photoactivation of adult-born neurons during either S+ or S− odor presentation. (*Left*) $P = 0.12$ for single-odor pair P2; (*Right*) $P = 0.22$ for mixed-odor pair P1 (Kruskal–Wallis test, $n = 9$–17). (*C*) Similar results were found for P6-injected mice (Fig. 2*D*). (*Left*) $P = 0.34$ for single-odor pair P2, Mann–Whitney test, $n = 7$–12; (*Right*) $P = 0.59$ for mixed-odor pair P1 (Mann–Whitney test, $n = 8$–10). (*D*) The mean movement time in hit trials for the first five blocks above the criterion for tasks in Fig. 2*C* remained unchanged between groups. $P = 0.07$ for monomolecular-odor pair P2 (*Left*); $P = 0.2$ for binary mixture odor pair P1 (*Right*) (Kruskal–Wallis test, $n = 9$–17). (*E*) The same results were found for movement time in P6-injected groups (Fig. 2*D*). $P = 0.82$ for single-odor pair P2 (Mann–Whitney test, $n = 7$–12) (*Left*); $P = 0.14$ for mixed-odor pair P1 (Mann–Whitney test, $n = 8$–10) (*Right*). Data are shown as mean ± SEM and individual data points.

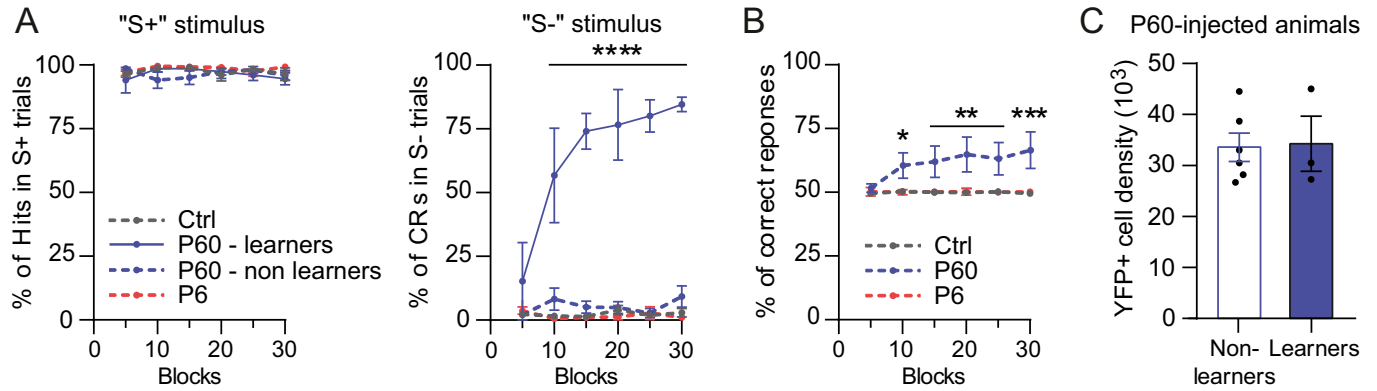

Fig. S6. Performances and number of light-sensitive GCs during the learning task without odor delivery. (*A*) Hit responses during "S+" trials did not change between groups (*Left*, group: $F_{3,30} = 1.06$, $P = 0.38$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 3$–14), while there was a significant increase of CRs during "S−" trials (*Right*, group: $F_{3,30} = 129.7$, $P < 0.0001$, repeated-measures two-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test, ****$P < 0.0001$ for P60-learners vs. the other groups, $n = 3$–14). (*B*) The performance of the P60-injected group is significantly different from the performance of both the control and the P6 group even when both learner and nonlearner mice are pooled for statistical analysis (group: $F_{2,31} = 6.56$, $P = 0.0042$, repeated-measures two-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test, *$P < 0.05$, **$P < 0.01$, ***$P < 0.001$ for P60 vs. the other groups, $n = 9$–14). (*C*) ChR2-YFP$^+$ cell density is identical in learner and nonlearner mice ($P = 0.96$, Mann–Whitney test, $n = 3$–6), and no correlation was found between the number of photosensitive GCs and the percentage of correct responses at the last three blocks (r: −0.26, $P = 0.40$, Spearman test, $n = 9$). These results rule out any potential effect of the number of light-sensitive GCs on performance reliability, at least during this task. Data are shown as mean ± SEM and individual data points.

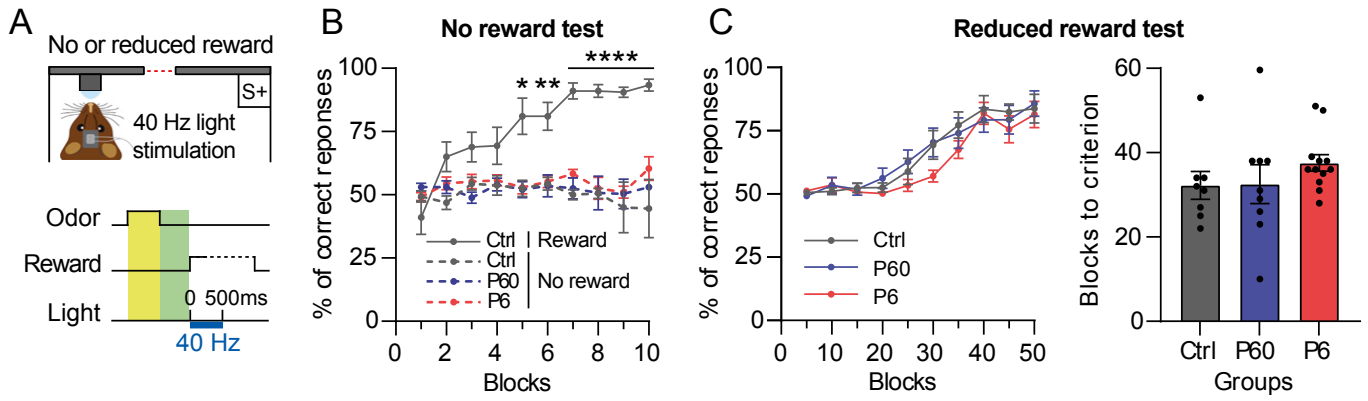

Fig. S7. Learning performance with GC photoactivation without complete water reinforcement. (*A*) Schematic of the tasks in which the reward was completely or partially replaced by 40 Hz-photostimulation. Yellow shading represents the discrimination time, and green shading represents movement time. (*B*) Learning performances were assessed for an easy odor discrimination task in which the water reward was completely replaced by GC photostimulation (no-reward groups) and then were compared with the learning performances of a control group receiving the normal water reward (reward group). No animal from the control, P60, or P6-ChR2 group learned a conditioned response in the absence of water reinforcement, whereas control mice receiving the normal reward managed to reach 85% correct responses in less than 10 blocks (group: $F_{3,33} = 10.0$, $P = 0.0009$, repeated-measures two-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test; $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $****P < 0.0001$ for Ctrl Reward vs. all other groups, $n = 7$–11; odor pair: IP2). P60 and P6 control groups, showing similar performances, were pooled (no-reward control group: $F_{1,9} = 0.69$, $P = 0.56$, $n = 3$–5, and reward control group: $F_{1,7} = 1.89$, $P = 0.21$, $n = 4$–5, repeated-measures two-way ANOVA). (*C*) When reward was reduced and partially replaced by 40-Hz photostimulation, all mice managed to reach 85% correct responses, and no difference was found among groups in learning curves (group: $F_{2,26} = 0.98$, $P = 0.39$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 9$–12; odor pair P2) (*Left*) or in the number of blocks needed to reach criterion ($P = 0.15$, Kruskal–Wallis test, $n = 9$–12) (*Right*). Data are shown as mean ± SEM and individual data points.

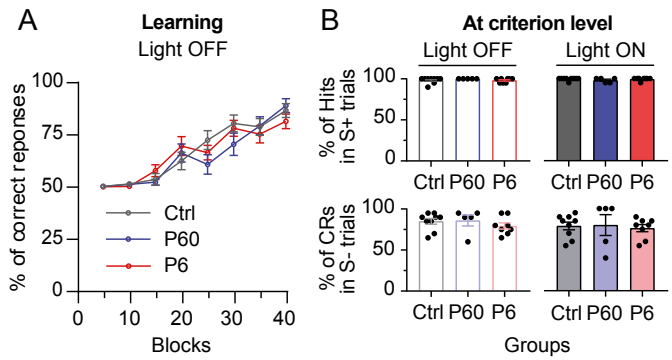

Fig. S8. Adult-born GC activation following established odor–reward association does not change olfactory acuity. (*A*) Mouse learning performances without photostimulation (group: $F_{2,25} = 0.15$, $P = 0.86$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 6$–11; odor pair: P1). P60 and P6 control groups, showing similar performances, were pooled ($F_{1,9} = 0.087$, $P = 0.77$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 5$–6). (*B*) To assess discrimination acuity in both P60- and P6-ChR2 groups with respect to control animals, light stimulation was delivered in half of the trials for both S+ and S− presentations, once the learning criterion had been reached. For each condition (S+ light OFF, S+ light ON, S− light OFF, and S− light ON), 20 trials per animal were realized. The percentage of correct responses with or without light stimulation was counted for S+ trials (hits, $P = 0.32$ and $P = 0.49$, respectively, Kruskal–Wallis test, $n = 6$–11) (*Upper*) and for S− trials (CRs, $P = 0.51$ and $P = 0.59$, respectively, Kruskal–Wallis test, $n = 6$–11) (*Lower*). Within each group, once learning was achieved, photostimulation did not improve the performances for S+ trials (control: $P = 0.25$, Mann–Whitney, $n = 9$; P60: $P = 0.5$, Mann–Whitney, $n = 5$; P6: $P = 0.5$, Mann–Whitney, $n = 8$) or for S− trials (control: $P = 0.094$, Mann–Whitney, $n = 9$; P60: $P = 0.75$, Mann–Whitney, $n = 5$; P6: $P = 0.56$, Mann–Whitney, $n = 8$). Data are shown as mean ± SEM and individual data points.

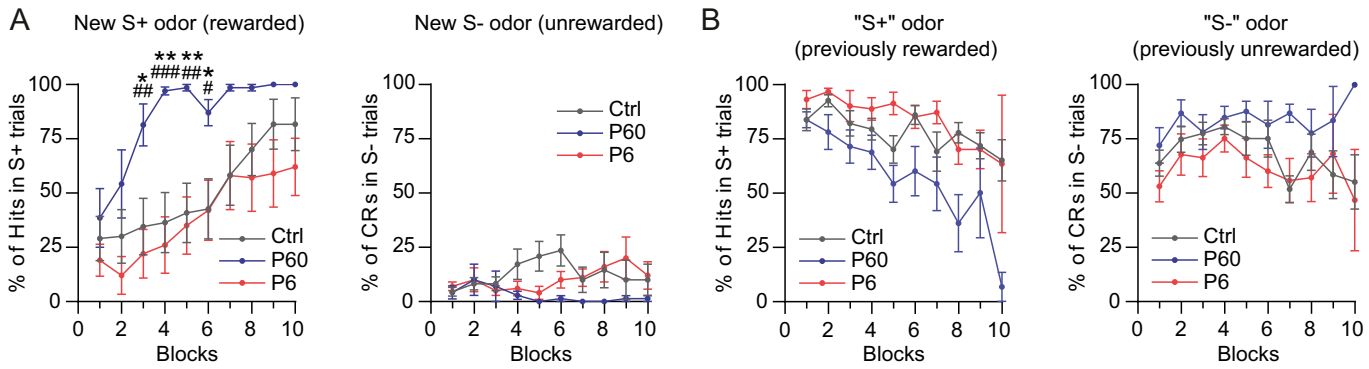

Fig. S9. Go-response profiles during reversal and extinction tasks. (*A*) The percentages of hits during S+ trials (*Left*) and of CRs (*Right*) during S− trials were analyzed for all groups during the first 10 blocks of the reversal learning (reset). Animals performed under chance level, since they failed to lick in response to the newly rewarded odor. However, when adult-born neurons were activated, these animals switched to a go response in response to the newly rewarded odor faster than control or P6-injected mice (group: $F_{2,25} = 4.75$, $P = 0.018$, repeated-measures two-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test; $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, for P60 vs. Ctrl, $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$, $^{\#\#\#}P < 0.001$ for P60 vs. P6, $n = 7$–11). No difference was observed in the percentage of CRs during the same reversal learning phase (group: $F_{2,25} = 1.92$, $P = 0.17$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 7$–11). (*B*) Go-response profiles for both "S+" and "S−" odor presentations during the extinction protocol. In all groups go responses to the previous S+ decline slowly (hits; group: $F_{2,18} = 3.90$, $P = 0.07$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 7$–11) (*Left*) without changes in the previously unreinforced odor response (CRs; group: $F_{2,18} = 2.43$, $P = 0.15$, repeated-measures two-way ANOVA, $n = 7$–11) (*Right*). Data are shown as mean ± SEM.

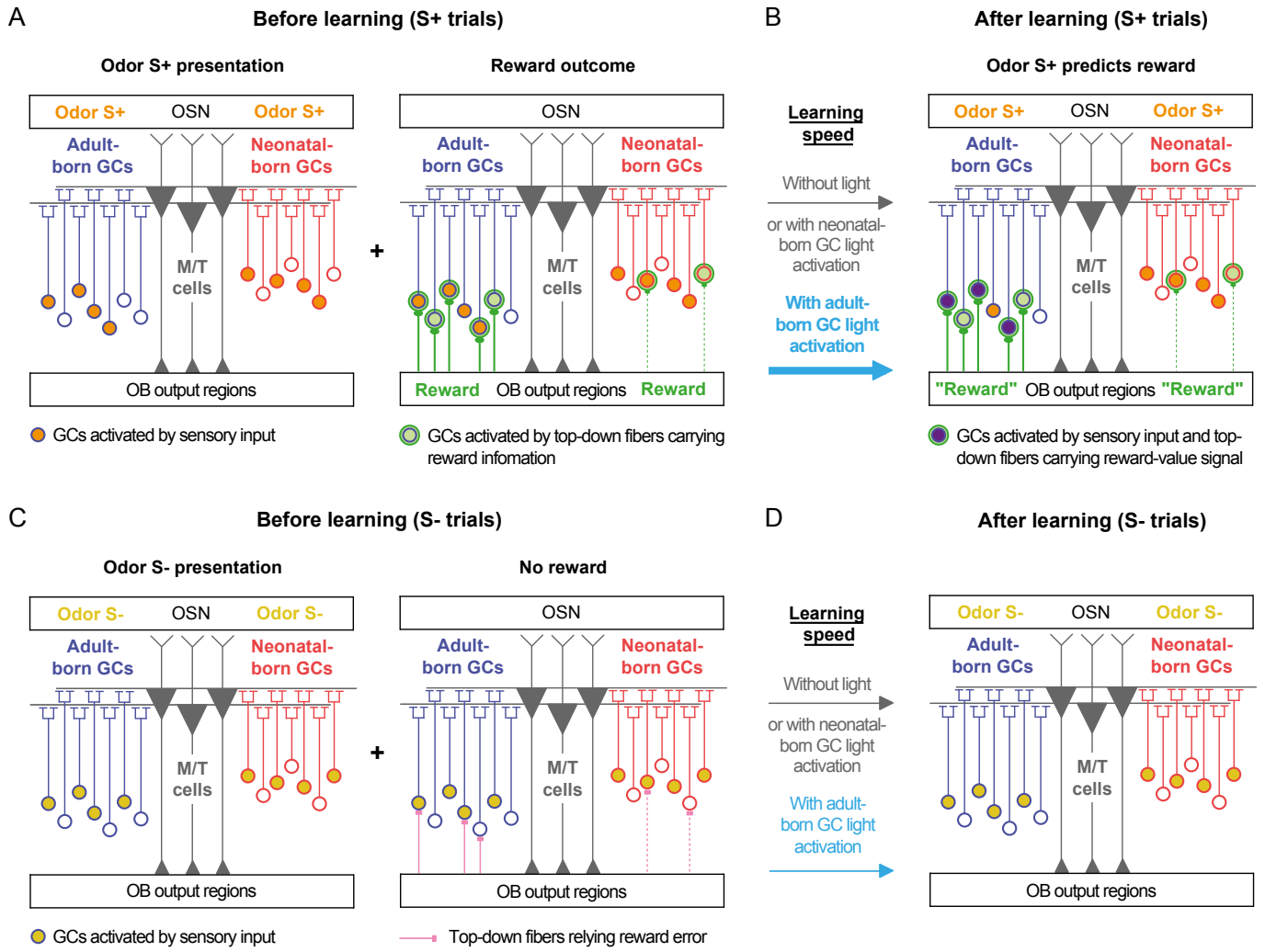

Fig. S10. Top-down fibers carry reward value onto adult-born GCs. (*A* and *B*) GC activation during odor S+ presentation. Information sent from olfactory sensory neurons (OSNs) is received by M/TCs (gray) and conveyed to OB output regions. (*A*, *Left*) Before learning, odor S+ presentation triggers activation (filled circles, in orange) of a subset of adult-born (blue) and neonatal-born (red) GCs. (*Right*) When mice go to the water port and receive the reward, top-down fibers carrying reward information activate GCs. These reward fibers (green) might connect preferentially with adult-born GCs during a process we describe as coincident detection. (*B*) After learning, odor S+ presentation could trigger adult-born GC activation via both sensory input and a top-down reward-expectation signal. Photoactivation of adult-born GCs during S+ improves learning by accelerating the appearance of reward-expectation signals in this interneuron population. (*C* and *D*) During odor S− presentation, no reward is delivered, and therefore GCs can be activated only by sensory inputs. Alternatively, the absence of reward (reward error) can trigger a differential top-down modulation to the OB. In this case, GC photoactivation does not modify the learning speed.

Chapitre II

La connectivité des néo-neurones adultes et le rôle de ces connexions

II.A Contexte de l'étude

Comme nous venons de le voir, les cellules en grain formées à l'âge adulte participent spécifiquement à certaines fonctions olfactives : elles facilitent notamment l'apprentissage associatif, en favorisant l'établissement du lien entre odeur et récompense. Comment ce codage de la valeur des odeurs est-il mis en place dans les circuits bulbaires ? De plus, leurs homologues formées au cours du développement néonatal interviennent peu ou pas dans ces processus d'apprentissage, et semblent plutôt impliquées dans les réponses innées aux odeurs [Kermen et al. (2016); Muthusamy et al. (2017)]. Comment expliquer alors de telles différences fonctionnelles, entre deux populations cellulaires à première vue similaires ?

Des travaux précédents ont révélé que ces deux populations possèdent des différences intrinsèques. Par exemple, la localisation des récepteurs $GABA_B$ dans les cellules en grain formées à l'âge adulte est particulière : ces récepteurs sont en grande partie internalisés, et les cellules sont donc résistantes à l'autoinhibition provoquée par la libération de GABA suite à leur activation [Valley et al. (2013)]. Cette spécificité pourrait être à l'origine d'un contrôle particulier de l'activité des cellules principales par les cellules en grain adultes. Néanmoins, la participation sélective des cellules en grain adultes dans l'association entre odeur et récompense suppose que des informations sur la valeur des stimuli leur soient transmises. Dans ce contexte, les différences fonctionnelles observées pourraient être expliquées par des différences structurales extrinsèques, et notamment par une connectivité unique des cellules en grain formées à l'âge adulte. En effet, ces cellules reçoivent des connexions de différentes populations bulbaires, mais sont également la cible de fibres centrifuges en provenance de multiples régions corticales et sous-corticales [Boyd et al. (2012); Markopoulos et al. (2012)]. Ces fibres centrifuges connectent les cellules en grain essentiellement au niveau du domaine proximal de leur arbre dendritique. De manière

intéressante, il a été montré que chez les cellules en grain formées à l'âge adulte, les synapses dans ce domaine particulier sont près de deux fois plus nombreuses que chez leurs homologues formées au cours du développement [Kelsch et al. (2008)]. De plus, la densité synaptique dans le domaine proximal augmente avec l'apprentissage associatif chez les jeunes néo-neurones [Lepousez et al. (2014)]. Enfin, les synapses permettant l'excitation de ces néo-neurones adultes présentent une potentiation à long terme : cette forme spécifique de plasticité synaptique pourrait permettre une facilitation de l'apprentissage associatif [Nissant et al. (2009)]. Tous ces travaux suggèrent donc l'existence de connexions présynaptiques particulières chez les cellules en grain formées à l'âge adulte.

Dans cette étude, j'ai choisi de tester cette hypothèse, en analysant tout d'abord la connectivité des cellules en grain formées à l'âge adulte et au cours du développement néonatal dans des conditions basales. Puis, dans un second temps, j'ai cherché à déterminer si l'apprentissage associatif pouvait moduler les connexions des cellules en grain, et si cette modulation potentielle était différente pour les deux populations de cellules.

II.B Méthodologie utilisée

II.B.1 Traçage transsynaptique rétrograde

Pour mettre en évidence les connexions présynaptiques des cellules en grain, j'ai utilisé une méthode de traçage transsynaptique rétrograde, basée sur l'utilisation de vecteurs viraux dérivés du virus de la rage [Wickersham et al. (2007a,b); Arenkiel et al. (2011); Deshpande et al. (2013)]. En effet, ce virus a la particularité de traverser les synapses dans la direction rétrograde exclusivement, et cette propagation est observée uniquement entre neurones connectés : il constitue donc un excellent marqueur de connectivité [Kelly, Strick (2000); Ghanem, Conzelmann (2015)]. Néanmoins, le virus intact infecte les neurones de manière non spécifique, et se réplique et se propage à travers de multiples synapses : pour que la propagation soit monosynaptique et spécifique d'une population neuronale, il est nécessaire d'utiliser des virus génétiquement modifiés [Wickersham et al. (2007a)].

La stratégie mise en place dans cette étude se base sur l'utilisation de deux types de vecteurs viraux. Le premier d'entre eux est un vecteur rétroviral : il exprime notamment un marqueur de fluorescence rouge (DsRed) et code pour la formation de deux protéines, la protéine G et le récepteur TVA, caractéristique des virus de la leucémie et du sarcome aviaires [Figure II.1]. Ce vecteur est injecté dans le courant de migration rostral soit à P6, soit à P60 : ainsi, comme pour l'étude précédente, les néo-neurones, formés respectivement au cours du développement ou à l'âge adulte, sont ciblés de manière spécifique. Après 8 semaines, les cellules en grain néoformées ayant intégré le vecteur rétroviral ont été incorporées dans le réseau bulbaire et sont marquées en rouge.

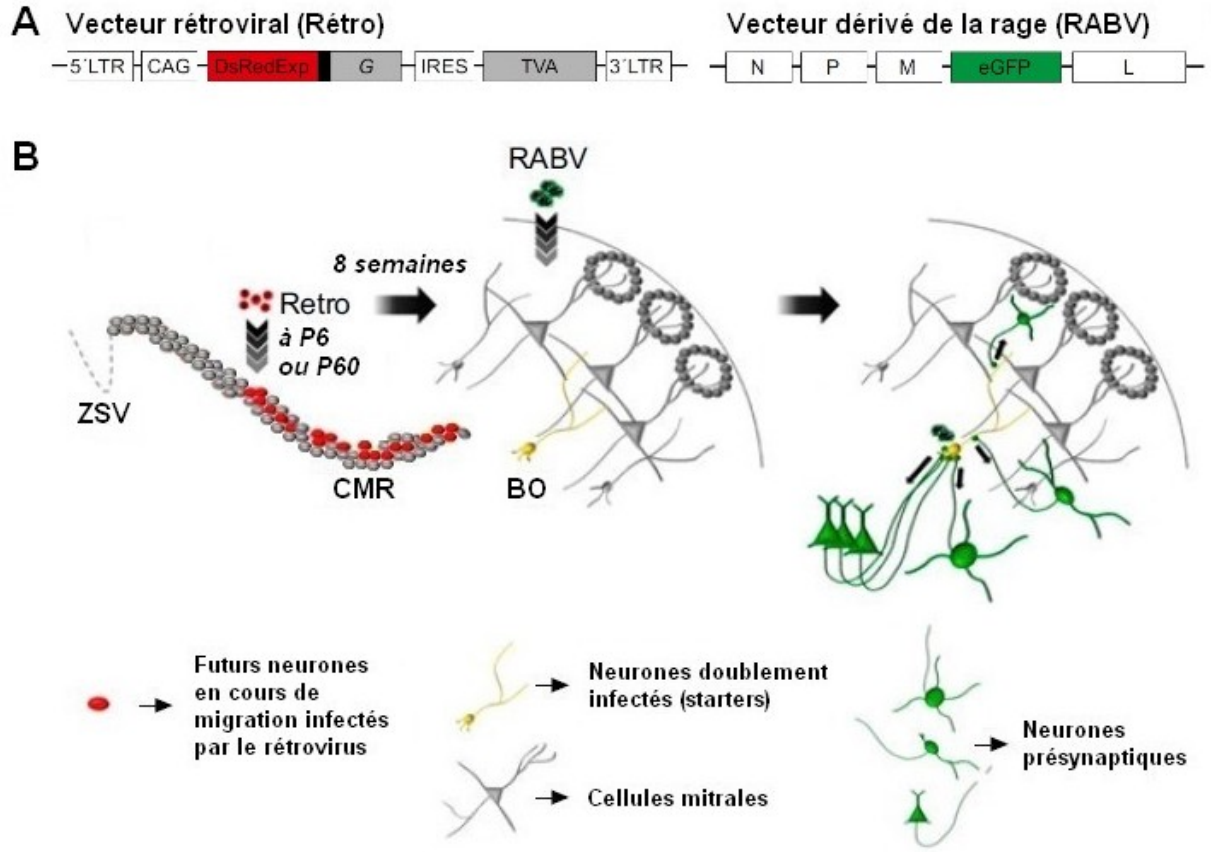

FIGURE II.1 – **Méthode de traçage monosynaptique rétrograde**
(A) Constructions virales utilisées. Le vecteur rétroviral code pour les protéines G, TVA et le marqueur de fluorescence DsRed. Le vecteur dérivé du virus de la rage est pseudotypé pour la protéine EnvA, exprime le marqueur de fluorescence eGFP, mais est déficient pour la protéine G. (B) Séquence d'injections des vecteurs viraux. Le vecteur rétroviral (Rétro) est injecté dans le courant de migration rostral (CMR) à P6 ou P60, et infecte les neurones en cours de formation (en rouge) provenant de la zone sous-ventriculaire (ZSV). Huit semaines plus tard, le vecteur dérivé du virus de la rage (RABV) est injecté dans le bulbe olfactif (BO) : les cellules doublement infectées sont appelées les cellules *starters* (en jaune). Enfin, le RABV se propage de manière transsynaptique rétrograde, et infecte les partenaires présynaptiques des cellules *starters* (en vert). Adapté d'après [Deshpande et al. (2013)].

Le deuxième vecteur viral est dérivé du virus de la rage (RABV) [Figure II.1] : il exprime un marqueur de fluorescence vert (eGFP) et est pseudotypé, c'est-à-dire combiné avec des protéines d'enveloppe étrangères. En l'occurrence, le pseudotypage est effectué avec l'EnvA, une glycoprotéine d'enveloppe des virus de la leucémie et du sarcome aviaires : cela confère un tropisme particulier au vecteur viral, qui se fixe uniquement sur les cellules exprimant le récepteur TVA. Ce récepteur n'étant pas produit naturellement dans les cellules de souris, le RABV va donc infecter exclusivement les neurones nouvellement générés ayant intégré le vecteur rétroviral. Comme les néo-neurones infectés par les deux vecteurs viraux expriment à la fois les marqueurs de fluorescence rouge et vert, ils sont marqués en jaune : les cellules doublement marquées sont nommées cellules *starters*.

Le RABV est injecté dans le bulbe olfactif, plus précisément dans la couche des cellules en grain : la population de cellules *starters* est donc majoritairement constituée de cellules en grain.

Le RABV possède une autre particularité : il est déficient pour la protéine G. Cette glycoprotéine, présente au niveau de la membrane entourant les particules virales, n'est requise ni pour la transcription des gènes ni pour la réplication du génome viral ; en revanche, elle est nécessaire pour la propagation transsynaptique du virus [Wickersham et al. (2007b)]. Les cellules *starters* expriment malgré tout cette protéine G, puisqu'elles ont intégré le vecteur rétroviral : selon ce principe, le RABV se propage de ces cellules vers leurs partenaires présynaptiques. Comme seul le RABV est présent dans les neurones présynaptiques, ils sont marqués en vert. En revanche, le gène codant pour la protéine G n'est pas présent dans ces neurones, et le RABV ne peut se propager au-delà [Wickersham et al. (2007a)]. Cette stratégie permet de marquer uniquement les neurones connectés de manière monosynaptique à notre population *starter* de cellules en grain néoformées.

II.B.2 Tests comportementaux

Dans certaines expériences, des tests comportementaux sont réalisés, pour mettre en évidence l'effet potentiel de l'apprentissage sur la connectivité des néo-neurones. Les tests utilisés ici sont identiques à ceux de l'étude précédente : l'apprentissage associatif est réalisé dans des olfactomètres via un protocole de conditionnement opérant « *go/no-go* ». Les animaux sont soumis à une séquence de 4 tâches de discrimination de difficulté variable, et ce pendant 2 semaines. L'exposition aux odeurs pouvant en elle-même modifier la connectivité des néo-neurones [Arenkiel et al. (2011)], nous avons également cherché à dissocier cet effet de celui potentiellement induit par l'apprentissage associatif. Pour cela, certains animaux ont été soumis à un protocole de « pseudo-entrainement » : les mêmes odeurs sont présentées et les animaux réalisent le même nombre d'essais, mais la récompense n'est pas toujours associée à la même odeur. Ainsi, les animaux sont exposés à la même quantité d'odeurs et reçoivent le même nombre de récompenses mais aucun apprentissage associatif n'est réalisé.

Quel que soit le protocole, les tests comportementaux sont réalisés 8 semaines après l'injection des vecteurs rétroviraux ; l'injection des RABV est quant à elle effectuée 2 jours après la fin des procédures comportementales.

II.B.3 Analyses immunohistochimiques

Les animaux sont perfusés une semaine après les injections de RABV : le virus pouvant être toxique pour les neurones infectés, il est donc nécessaire de réaliser les perfusions en

moins de deux semaines. Les cerveaux des souris sont prélevés et post-fixés pendant 1 heure dans une solution de paraformaldéhyde (PFA) à 4%, transférés dans une solution de PBS contenant 0,2% d'azide et 20% de sucrose, puis des coupes de 60 μm d'épaisseur sont effectuées grâce à un microtome (*Leica*). Après sélection d'une coupe sur deux dans l'un des deux hémisphères, la fluorescence des protéines DsRed et eGFP est renforcée grâce à des marquages immunohistochimiques (anticorps de lapin anti-DsRed dilué à 1/4000, *Rockland* 600-401-379 ; anticorps de poulet anti-eGFP dilué au 1/1000, *Abcam* ab13970). Des marquages des protéines CamKII (anticorps de souris dilué à 1/1000, *Abcam* ab60922), GAD65/67 (anticorps de lapin dilué à 1/4000, *Sigma* G5163) et ChAT (anticorps de chèvre dilué à 1/500, *Millipore* AB144P) sont aussi réalisés pour caractériser les neurones présynaptiques.

II.B.4 Acquisition d'images et méthodes de quantification

Des images de chacune des coupes sont obtenues grâce à un microscope à *spinning disc* CellVoyager (CV1000, *Yokogawa*), au grossissement x10, sur des coupes optiques de 10 μm d'épaisseur le long de l'axe Z. Pour caractériser les types cellulaires, des images sont également acquises avec un microscope confocal (*Zeiss* LSM 700) au grossissement x25 ou x40, sur des coupes optiques de 1 μm d'épaisseur le long de l'axe Z.

La localisation des cellules marquées, dans le bulbe olfactif et dans les autres régions cérébrales, est déterminée grâce à l'atlas « *The mouse brain in stereotaxic coordinates* » [Paxinos et Franklin, 1996]. Tous les neurones marqués sont comptés manuellement sur des projections d'intensité maximale. Pour analyser la localisation des cellules *starters* en fonction de la profondeur, la couche des cellules en grain est divisée en 3 zones à partir de la couche des cellules mitrales, déterminées sur la base de précédents résultats [Kelsch et al. (2007); Mouret et al. (2008)] : superficielle (0-200 μm), intermédiaire (200-400 μm) et profonde (à partir de 400 μm) . Néanmoins, la surface de chacune de ces zones varie d'une coupe à l'autre, et ne représente donc pas nécessairement un tiers de la surface totale de la couche des cellules en grain. Pour limiter les biais induits par cette variabilité des surfaces, la densité de cellules *starters* de chaque zone est divisée par la densité de cellules *starters* dans la totalité de la couche des cellules en grain.

Le nombre de cellules *starters* varie également beaucoup d'un animal à l'autre, et influence donc le nombre de partenaires présynaptiques. Pour analyser proprement les différences de connexions, des ratios de connectivité sont calculés pour chacune des régions, et correspondent au nombre de neurones présynaptiques dans une région donnée divisé par le nombre total de cellules *starters* dans la couche des cellules en grain.

II.C Résultats obtenus

II.C.1 La connectivité des néo-neurones en conditions basales

Dans cette première partie, la connectivité des cellules en grain matures, formées à l'âge adulte ou au cours du développement, est étudiée dans des conditions basales. Le vecteur rétroviral est injecté dans le courant de migration rostral chez des animaux à P6 ou P60, puis 8 semaines plus tard le RABV est injecté dans le bulbe olfactif ; aucun test comportemental n'est donc réalisé dans cette expérience.

II.C.1.a Caractérisation des populations de cellules starters

Dans un premier temps, les populations de cellules *starters* des animaux injectés à P6 ou P60 ont été comparées. En effet, des différences entre ces deux populations pourraient constituer un biais lors de la comparaison de leurs connexions présynaptiques.

Les cellules *starters* sont majoritairement des cellules en grain : elles présentent une morphologie caractéristique, avec une longue dendrite apicale ramifiée. Les populations de cellules en grain formées à P60 ou à P6 sont comparables [Figure II.2]. Quelques cellules à axone court profondes et périglomérulaires doublement marquées peuvent aussi être observées. Dans la mesure où on cherche ici à étudier la connectivité des cellules en grain, les animaux dont la population de cellules *starters* est composée de moins de 85% de cellules en grain ont été exclus des analyses. Quantitativement, le nombre de cellules *starters* semble légèrement plus élevé pour les animaux injectés à P60, et ceci malgré l'injection d'un plus grand volume de vecteurs rétroviraux pour les animaux injectés à P6 (P6 : 800 nL par hémisphère ; P60 : 400 nL par hémisphère). Ces résultats pourraient s'expliquer par la plus grande difficulté à cibler le courant de migration rostral lors des chirurgies réalisées sur les souriceaux de 6 jours. Malgré cette légère tendance, les résultats entre les deux groupes ne sont pas significativement différents. La localisation des cellules *starters* selon l'axe médio-latéral est similaire pour les deux populations : les cellules semblent réparties selon une loi normale, avec une densité cellulaire plus importante entre 0,60 et 0,90 μm. Ces résultats sont cohérents avec le protocole expérimental, puisque l'injection du RABV a été réalisée à 0,75 μm selon l'axe médio-latéral, et la diffusion du vecteur viral est limité à une certaine distance (environ 200 μm ici). Enfin, la localisation des cellules *starters* selon la profondeur dans la couche des cellules en grain est quant à elle différente entre les deux populations. Les cellules formées à l'âge adulte sont localisées dans les zones plus profondes (Z3), tandis que celles formées au cours du développement néonatal sont situées plus superficiellement (Z1) ; ces résultats sont en accord avec de précédentes études, réalisées à l'aide d'outils différents [Lemasson et al. (2005); Kelsch et al. (2007); Mouret et al. (2008)]. Il sera donc important de prendre cette différence en considération lors de l'interprétation des résultats de connectivité.

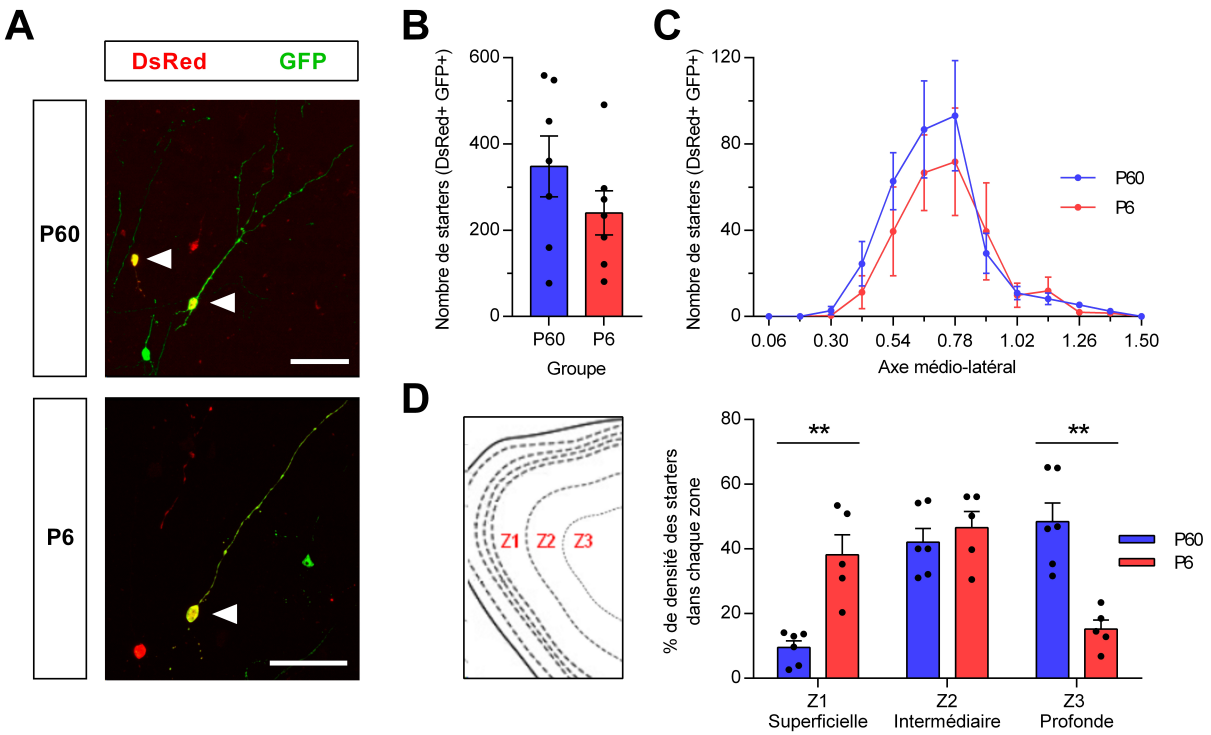

FIGURE II.2 – **Caractérisation des populations de cellules *starters***
(A) Images obtenues par microscopie confocale de cellules *starters* doublement marquées ($DsRed^+/GFP^+$, en jaune) formées à P60 (en haut) ou à P6 (en bas). Echelle : 50 μm. (B) Quantification du nombre de cellules *starters* pour les animaux injectés à P60 ou à P6 (test de Mann-Whitney, P = 0,31, n = 7). (C) Localisation des cellules *starters* selon l'axe médio-latéral (ANOVA à deux facteurs à mesures répétées, effet groupe : $F_{1,12} = 0{,}70$, P = 0,42, n = 7). (D) A gauche, coupe sagittale de bulbe olfactif montrant la délimitation des 3 zones de profondeur dans la couche des cellules en grain (Z1 : superficielle, Z2 : intermédiaire, Z3 : profonde). A droite, localisation des cellules *starters* selon la profondeur (test de Mann-Whitney, Z1 : P = 0,0043 ; Z2 : P = 0,65 ; Z3 : P = 0,0043, **P < 0,01, n = 5-6).

II.C.1.b Analyse qualitative des connexions présynaptiques

Les partenaires présynaptiques des cellules en grain formés à P60 ou P6 ont été comparés selon leur nature, leur morphologie et les régions dont ils sont originaires [Figure II.3]. De nombreux neurones présynaptiques sont localisés dans le bulbe. Que ce soit pour les cellules en grain formées à P60 ou à P6, la majorité des neurones présynaptiques sont des cellules à axone court profondes. On retrouve aussi des cellules de Blanes, des cellules à axone court superficielles, ainsi que quelques cellules mitrales et à panache. Ces résultats sont cohérents avec ceux de précédentes études [Arenkiel et al. (2011); Deshpande et al. (2013)]. Les cellules en grain formées à P60 et à P6 sont aussi connectées par des fibres centrifuges en provenance de différentes régions corticales et sous-corticales. Ces neurones présynaptiques sont retrouvés essentiellement dans deux régions, l'AON et le cortex piriforme, comme cela a déjà été observé précédemment [Deshpande et al. (2013)].

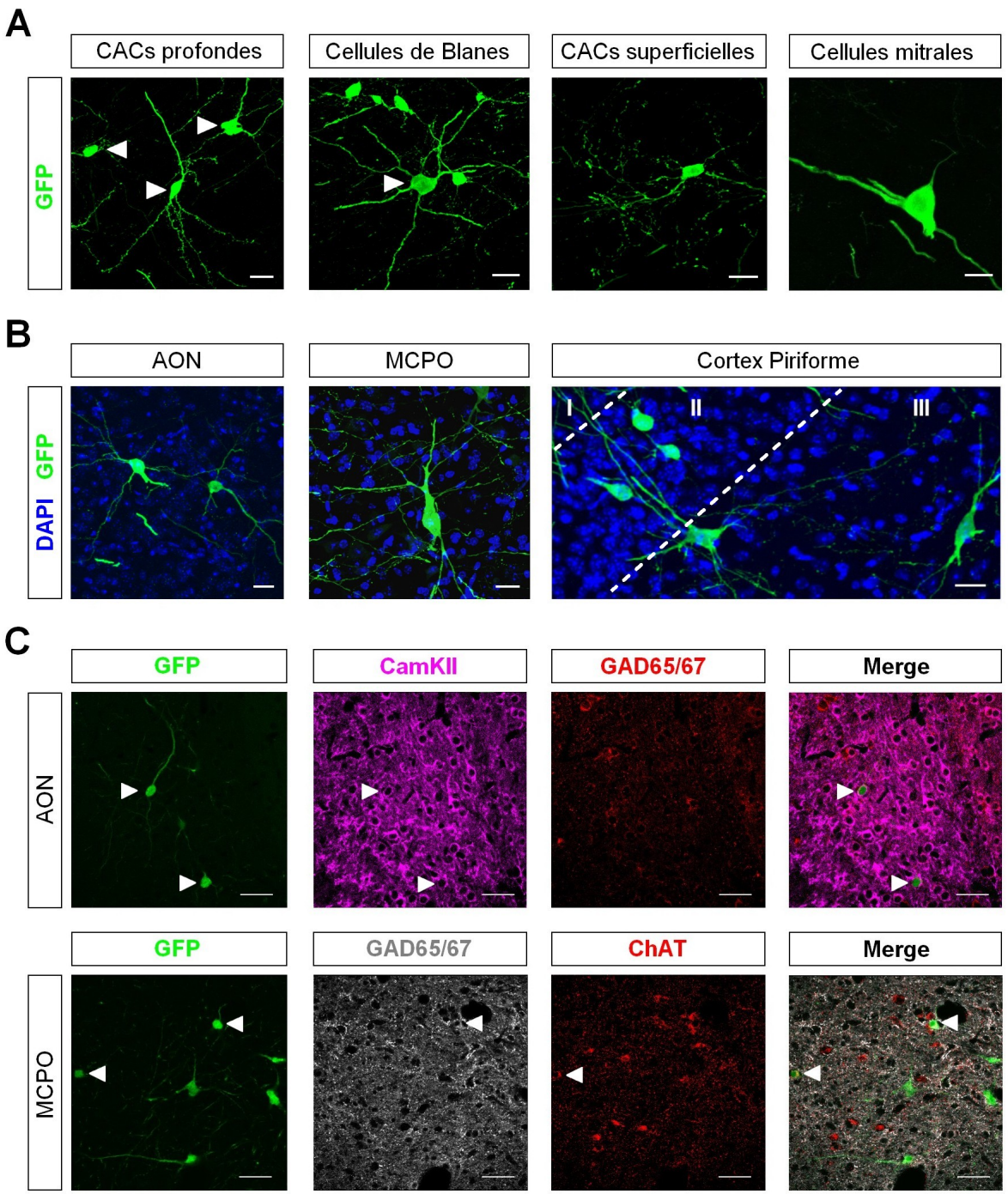

FIGURE II.3 – **Nature et localisation des neurones présynaptiques**
(A) Que ce soit pour les cellules *starters* formées à P60 ou à P6, la majorité des neurones présynaptiques présents localement dans le bulbe olfactif sont des cellules à axone court (CACs) profondes ou superficielles, des cellules de Blanes, ainsi que des cellules mitrales ou à panache. Echelle : 20 μm. (B) Que ce soit pour les cellules *starters* formées à P60 ou P6, leurs partenaires présynaptiques proviennent des mêmes régions corticales. AON : noyau antérieur olfactif ; MCPO : noyau magnocellulaire préoptique. I, II, III : couches du cortex piriforme. Echelle : 20 μm. (C) Caractérisation des neurones présynaptiques : les fibres en provenance de l'AON (en haut) et du cortex piriforme (non représenté ici) sont majoritairement des cellules de projection (CamKII$^+$), tandis que celles en provenance des noyaux HDB/MCPO peuvent être GABAergiques (GAD65/67$^+$) et/ou cholinergiques (ChAT$^+$). Echelle : 50 μm.

Des résultats préliminaires montrent que dans le cortex piriforme et l'AON, ce sont principalement des neurones de projection qui contactent les cellules en grain [Figure II.3] ; on observe également dans ces régions quelques neurones GABAergiques. Les noyaux HDB/MCPO comprennent également une quantité importante de partenaires présynaptiques, à la fois des neurones GABAergiques et cholinergiques. Dans une moindre mesure, on observe également des neurones dans la *tenia tecta*, l'amygdale corticale et l'hippocampe ventro-latéral, en particulier dans le subiculum ventral et la région CA1. Dans la mesure où quelques cellules *starters* sont observées dans le bulbe olfactif accessoire, on peut imaginer que les fibres centrifuges provenant de l'hippocampe contactent en particulier les neurones de cette région [Mohedano-Moriano et al. (2012)].

En résumé, les cellules en grain formées à l'âge adulte et au cours du développement sont connectées par des populations neuronales similaires en provenance des mêmes régions, à la fois localement dans le bulbe olfactif et à plus grande échelle dans les régions corticales et sous-corticales. Qualitativement, les connexions présynaptiques des deux populations de cellules en grain sont donc semblables.

II.C.1.c Analyse quantitative des connexions présynaptiques

Dans un second temps, les connexions présynaptiques des cellules en grain ont été étudiées quantitativement [Figure II.4]. Dans le bulbe olfactif, le nombre de partenaires présynaptiques locaux des cellules en grain, c'est-à-dire essentiellement les cellules à axone court profondes dans la couche des cellules en grain (CCG), est plus important pour les néo-neurones formés à P60 que ceux formés à P6. En effet, pour les cellules en grain générées à P60, le ratio de connectivité moyen est d'environ 3, ce qui signifie qu'une cellule en grain est contactée par 3 cellules à axone court profondes ; le ratio de connectivité est près de 2 fois plus faible pour les cellules en grain formées à P6. Ces différences sont encore plus importantes pour les partenaires présynaptiques en provenance des régions du cortex olfactif. Que ce soit pour l'AON, les noyaux HDB/MCPO ou le cortex piriforme, les ratios de connectivité sont beaucoup plus élevés pour les cellules en grain formées à P60 que pour celles formées à P6 : en effet, pour la majorité des animaux injectés à P6, presque aucun neurone présynaptique n'est observé dans ces régions. En proportion, les cellules en grain formées à P6 sont donc contactées par un plus grand nombre d'interneurones bulbaires que celles formées à P60. Enfin, pour les animaux injectés à P60 et à P6, le nombre de neurones présynaptiques est bien proportionnel au nombre de cellules *starters*.

Les connexions présynaptiques des cellules en grain formées à l'âge adulte sont donc beaucoup plus nombreuses, ce qui pourrait en partie expliquer le rôle spécifique de cette population neuronale dans l'apprentissage associatif.

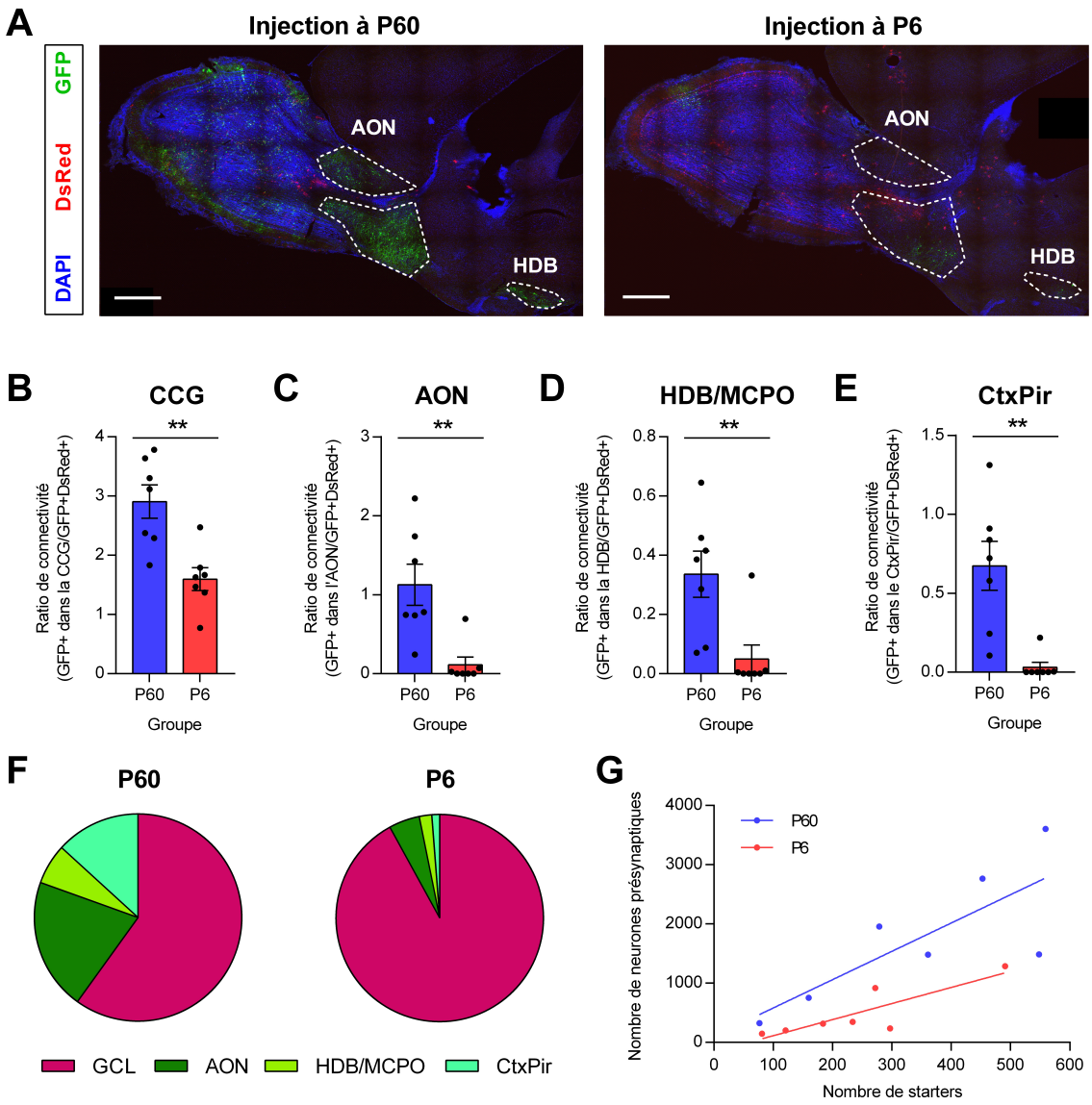

FIGURE II.4 – **Quantification des connexions présynaptiques**
(A) Exemples de coupes sagittales de cerveaux pour des animaux injectés à P60 (à gauche) et à P6 (à droite). Les cellules en grain formées à P60 ou P6 sont marquées en rouge (DsRed$^+$), les cellules *starters* sont marquées en jaune (DsRed$^+$/GFP$^+$) et les partenaires présynaptiques des cellules *starters* sont marqués en vert (GFP$^+$). Echelle : 1 mm. (B) Connexions des cellules *starters* formées à P60 ou P6 avec les interneurones présynaptiques présents dans la couche des cellules en grain (CCG) (test de Mann-Whitney, P = 0,0041, **P < 0,01, n = 7). (C) Connexions des cellules *starters* formées à P60 ou P6 avec les neurones présynaptiques présents dans l'AON (test de Mann-Whitney, P = 0,012, **P < 0,01, n = 7). (D) Connexions des cellules *starters* formées à P60 ou P6 avec les neurones présynaptiques présents dans les noyaux HDB/MCPO (test de Mann-Whitney, P = 0,041, **P < 0,01, n = 7). (E) Connexions des cellules *starters* formées à P60 ou P6 avec les neurones présynaptiques présents dans le cortex piriforme (test de Mann-Whitney, P = 0,012, **P < 0,01, n = 7). (F) Graphiques représentant pour chaque groupe (P60 à gauche, P6 à droite) la proportion des différents partenaires présynaptiques des cellules *starters* (test de Mann-Whitney, CCG : P = 0,011 ; AON : P = 0,016 ; HDB/MCPO : P = 0,023 ; CtxPir : P = 0,0023, n = 7). (G) Corrélation entre le nombre de cellules *starters* formées à P60 ou P6 et le nombre de neurones présynaptiques totaux (test de Pearson, P60 : r = 0,82, P = 0,034, n = 7 ; P6 : r = 0,79, P = 0,048, n = 7).

II.C.2 La connectivité des néo-neurones après l'apprentissage

La connectivité des deux populations de cellules en grain est différente en conditions basales, mais qu'en est-il à la suite d'un apprentissage associatif ? Il a été montré que l'enrichissement olfactif, c'est-à-dire l'exposition passive à de multiples odeurs, entraine une augmentation du nombre de cellules à axone court connectant les cellules en grain générées juste après la naissance [Arenkiel et al. (2011)]. De plus, la densité d'épines dendritiques des cellules en grain formées à l'âge adulte est plus importante suite à un apprentissage olfactif [Lepousez et al. (2014)]. Cependant, la manière dont les connexions des différentes populations de cellules en grain sont modulées par l'apprentissage reste inconnue.

Pour mettre en évidence ces potentiels effets de l'apprentissage sur la connectivité des cellules en grain, plusieurs groupes comportementaux ont été utilisés dans cette expérience. Dans les groupes contrôles, les animaux ne sont soumis à aucune expérience olfactive ; les animaux des groupes de « pseudo-entrainement » sont quant à eux exposés aux odeurs et reçoivent des récompenses mais sans aucun apprentissage ; enfin, les animaux des groupes « apprentissage » sont entrainés à discriminer plusieurs couples d'odeurs via un protocole de conditionnement opérant. Les animaux injectés avec le vecteur rétroviral à P60 ou à P6 ont tous des performances comportementales similaires [Figure II.5]. Pour les groupes « pseudo-entrainés », aucun apprentissage n'est réalisé : les animaux vont chercher la récompense quelle que soit l'odeur présentée, et restent donc à un niveau de 50% de réponses correctes. Dans les groupes « entrainés », les animaux atteignent progressivement 85% de réponses correctes pour chacune des paires d'odeurs présentées ; la vitesse d'apprentissage varie en fonction de la difficulté de la tâche, mais est similaire pour les animaux injectés à P60 ou à P6. Deux jours après la fin des tests comportementaux, les animaux sont injectés avec le RABV ; ils sont perfusés une semaine plus tard, pour laisser au vecteur viral le temps de se propager jusqu'aux partenaires présynaptiques. En comparant les ratios de connectivité pour les différents groupes, il est donc possible de déterminer si l'apprentissage associatif peut moduler les connexions présynaptiques des cellules en grain. Il est néanmoins important de préciser que cette technique permet l'analyse des connexions une fois le critère d'apprentissage atteint, et pas celle des modifications transitoires de ces connexions au cours de l'apprentissage.

Dans cette expérience, les animaux injectés à P60 et à P6 possèdent un nombre de cellules *starters* semblable [Figure II.5] ; comme dans l'expérience précédente, les deux populations de cellules *starters* sont réparties selon une loi normale, avec une densité maximale autour du site d'injection. Concernant les ratios de connectivité, il n'y a pas de différence significative entre les groupes de comportement, que ce soit pour les connexions présynaptiques locales dans le bulbe ou en provenance de l'AON, des noyaux HDB/MCPO ou du cortex piriforme, à la fois pour les animaux injectés à P60 ou à P6.

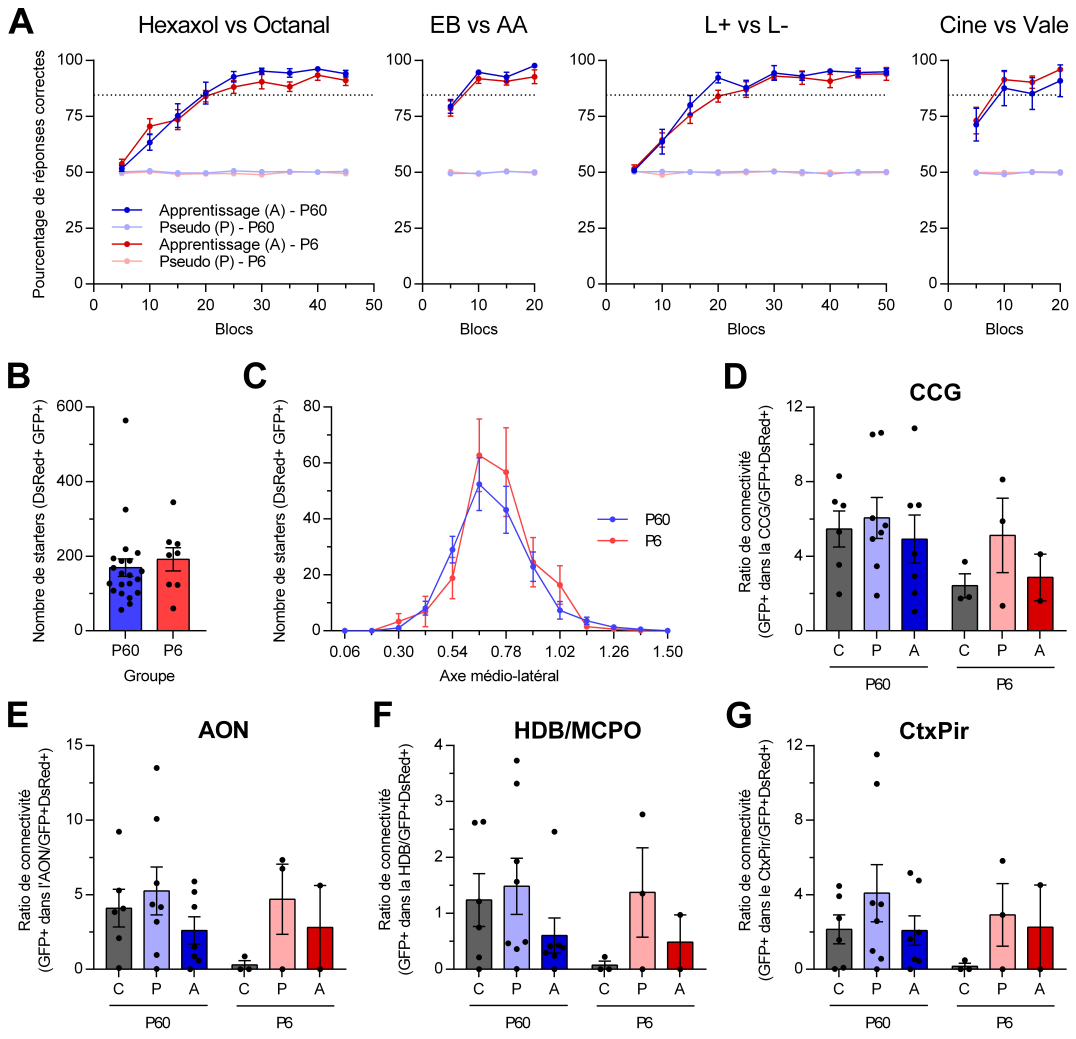

FIGURE II.5 – **Connectivité des cellules en grain suite à l'apprentissage**
(A) Les performances des animaux sont évaluées en calculant les pourcentages de réponses correctes, pour 4 paires successives d'odeurs. Paire 1 : Hexanol *vs.* Octanal (ANOVA à deux facteurs à mesures répétées ; groupes « A » : P = 0,55, n = 10-12 ; groupes « P » : P = 0,55, n = 9-13). Paire 2 : Ethylbutarate (EB) *vs.* Amylacetate (AA) (ANOVA à deux facteurs à mesures répétées ; groupes « A » : P = 0,30, n = 10-12 ; groupes « P » : P = 0,92, n = 9-13). Paire 3 : Limonène+ (L+) *vs.* Limonène- (L-) (ANOVA à deux facteurs à mesures répétées ; groupes « A » : P = 0,42, n = 10-12 ; groupes « P » : P = 0,49, n = 9-13). Paire 4 : Cinéole *vs.* Valeraldehyde (ANOVA à deux facteurs à mesures répétées ; groupes « A » : P = 0,36, n = 10-12 ; groupes « P » : P = 0,69, n = 9-13). (B) Quantification du nombre de *starters* pour les animaux injectés à P60 ou à P6 (test de Mann-Whitney, P = 0,32, n = 8-21). (C) Localisation des *starters* selon l'axe médio-latéral (ANOVA à deux facteurs à mesures répétées, effet groupe : $F_{1,27} = 0{,}57$, P = 0,46, n = 8-21). (D) Connexions des cellules *starters* formées à P60 ou P6 avec les interneurones présynaptiques présents dans la couche des cellules en grain (CCG) (test de Kruskal-Wallis, P60 : P = 0,82, n = 6-8 ; P6 : P = 0,81, n = 2-3). (E) Connexions des cellules *starters* formées à P60 ou P6 avec les neurones présynaptiques présents dans l'AON (test de Kruskal-Wallis, P60 : P = 0,48, n = 6-8 ; P6 : P = 0,65, n = 2-3). (F) Connexions des cellules *starters* formées à P60 ou P6 avec les neurones présynaptiques présents dans les noyaux HDB/MCPO (test de Kruskal-Wallis, P60 : P = 0,32, n = 6-8 ; P6 : P = 0,49, n = 2-3). (G) Connexions des cellules *starters* formées à P60 ou P6 avec les neurones présynaptiques présents dans le cortex piriforme (test de Kruskal-Wallis, P60 : P = 0,77, n = 6-8 ; P6 : P = 0,57, n = 2-3).

Les résultats obtenus ici suggèrent donc que la connectivité des cellules en grain, formées à l'âge adulte ou au cours du développement néonatal, n'est pas modifiée par l'apprentissage associatif ni par l'exposition aux odeurs. Néanmoins, les ratios de connectivité calculés ici sont extrêmement variables d'un animal à l'autre ; il est donc assez difficile de tirer des conclusions claires de cette expérience. En particulier, pour les cellules en grain formées à P60, les valeurs des ratios pour les groupes « contrôles » diffèrent de ceux observés dans l'expérience précédente (test de Mann-Whitney, CCG : P = 0,025, n = 6-7). Cette variabilité pourrait notamment être expliquée par le fait que ces résultats proviennent de deux groupes d'animaux indépendants, eux-mêmes différents du groupe utilisé dans l'expérience précédente. Même si les résultats observés ici ne sont pas significatifs, on observe néanmoins une tendance pour les connexions en provenance des régions corticales : les ratios de connectivité sont légèrement plus élevés pour les groupes « pseudo-entrainement » que pour les groupes « apprentissage ». De plus, et bien que le nombre d'animaux injectés à P6 soit assez faible, il est intéressant de noter que, pour certains d'entre eux, les ratios de connectivité avec les régions corticales suite à l'exposition olfactive sont plus élevés que ceux observés dans les conditions basales.

Dans cette étude, j'ai donc observé que les cellules en grain formées à l'âge adulte et au cours du développement étaient à la fois connectées par des interneurones locaux et par des fibres centrifuges en provenance de trois régions corticales principales : l'AON, les noyaux HDB/MCPO et le cortex piriforme. J'ai également démontré que, en conditions basales, les cellules en grain formées à l'âge adulte étaient la cible d'un plus grand nombre de connexions que celles formées au cours du développement. Cette différence de connectivité est observée en particulier pour les fibres centrifuges, qui semblent connecter préférentiellement les néo-neurones adultes. En revanche, la connectivité de ces deux populations de cellules matures ne semble que peu affectée par l'exposition aux odeurs et l'apprentissage associatif.

Troisième partie

Discussion

Chapitre I

Le codage de la valeur des odeurs dans le bulbe olfactif

Le rôle des neurones générés à l'âge adulte dans l'apprentissage associatif a déjà été mis en évidence dans de précédentes études [Alonso et al. (2012); Arruda-Carvalho et al. (2014)] : leur activation entraine une facilitation de l'apprentissage associatif, et leur ablation suite à cet apprentissage dégrade le souvenir de l'association odeur-récompense. Cependant, dans ces expériences, les animaux apprennent à associer des valeurs à des odeurs qui leur étaient jusqu'alors inconnues : les néo-neurones pourraient donc tout aussi bien être impliqués dans le codage de l'identité des odeurs que dans celui de leur valeur.

Dans la première étude menée pendant cette thèse, j'ai pu démontrer l'implication spécifique des néo-neurones formés à l'âge adulte dans le codage de la valeur des odeurs lors de l'apprentissage associatif. En effet, si une odeur a été préalablement associée à une récompense, elle entraine chez les animaux une activation des néo-neurones adultes plus importante que dans le cas où aucune valeur n'est associée à cette odeur. De plus, la stimulation de ces néo-neurones accélère l'apprentissage uniquement si elle est concomitante avec la présentation de l'odeur récompensée, y compris dans le cas d'une tâche de réversion où l'identité des odeurs est déjà connue. L'activation des néo-neurones formés à l'âge adulte permet donc de faciliter l'association entre odeur et récompense lors de l'apprentissage, qui est ainsi beaucoup plus flexible.

Ces résultats illustrent ainsi les propriétés spécifiques des néo-neurones adultes, qui apportent au système olfactif une forme de plasticité unique et permettent de faciliter l'apprentissage ; ils soulèvent néanmoins de nouvelles interrogations, et quelques pistes de réflexion seront abordées dans cette discussion.

I.A Les néo-neurones, à l'origine de l'association ?

I.A.1 Les mécanismes facilitant l'association odeur-récompense

Les résultats de notre étude montrent que les néo-neurones formés à l'âge adulte sont impliqués dans l'apprentissage associatif, mais par quels mécanismes permettent-ils de faciliter la discrimination olfactive et la mise en place de l'association entre odeur et récompense ?

Comme cela a déjà été précisé à plusieurs reprises, l'activation des néo-neurones formés à l'âge adulte accélère l'apprentissage olfactif, mais uniquement si elle a lieu durant la présentation de l'odeur récompensée S+ [Figure 2, Grelat et al. (2018)]. De manière paradoxale, cette facilitation de l'apprentissage se traduit par une augmentation du nombre de rejets corrects lors des essais où l'odeur non récompensée S- est présentée (réponse « *no-go* »), alors que le pourcentage de succès lors des présentations de l'odeur S+ (réponse « *go* ») n'est pas modifié [Figure supplémentaire 4, Grelat et al. (2018)]. Ce paradoxe apparent peut être expliqué par les mécanismes de conditionnement développés au cours des sessions de pré-entrainement. Préalablement à toute tâche de discrimination olfactive, les animaux doivent en effet apprendre à insérer leur museau dans le port de l'odeur, puis à aller chercher leur récompense, qui sera délivrée dans tous les essais : par défaut, la réponse des animaux est donc d'aller chercher la récompense (réponse « *go* »). Cependant, une fois que les stimuli olfactifs sont présentés au cours des tâches de discrimination, l'incohérence détectée entre la présentation de l'odeur S- et l'absence de récompense entraine la consolidation de cette réponse « *go* » uniquement pour l'odeur S+. Ainsi, lorsque le critère d'apprentissage est atteint, l'odeur S+ constitue le signal clé attendu par les animaux ; pour toute autre odeur présentée, les animaux ne font rien, et cette réponse « *no-go* » constitue désormais la nouvelle réponse par défaut [Figure supplémentaire 1, Grelat et al. (2018)]. D'après ces résultats, on peut donc supposer que les neurones formés à l'âge adulte améliorent l'apprentissage en facilitant la mise en place de l'association entre l'odeur S+ et la récompense, nécessaire pour modifier la réponse par défaut des animaux.

I.A.2 Les interactions entre néo-neurones et cellules principales

Dans toutes nos expériences, nous avons utilisé des paires d'odeurs similaires constituant des tâches de discrimination difficiles. En effet, il a été montré précédemment que l'activation des néo-neurones facilite uniquement l'apprentissage de ce type de tâches, qui requiert une discrimination fine des odeurs, et pas celui de tâches faciles, où les odeurs à discriminer sont assez différentes [Alonso et al. (2012)]. De manière intéressante, il a été également montré que les mécanismes cellulaires sous-jacents à ces deux formes d'apprentissage sont différents [Chu et al. (2016)].

Récemment, une autre équipe a obtenu des résultats similaires en utilisant une méthode alternative à la nôtre : les chercheurs ont ainsi montré que l'ablation de la neurogenèse adulte n'affecte pas l'apprentissage de tâches faciles, mais entraine une altération de l'apprentissage de tâches difficiles [Li et al. (2018)]. Dans ces tâches difficiles, les réponses aux deux odeurs des cellules principales du bulbe sont très proches, et encore plus ambiguës en l'absence des néo-neurones formés à l'âge adulte. L'ablation de la neurogenèse adulte rend donc moins robuste la séparation de patrons des réponses des cellules principales lors de la présentation d'odeurs similaires [Li et al. (2018)]. De plus, chaque cellule principale présente des réponses spécifiques aux odeurs, et leur activité en présence d'une odeur donnée peut être soit augmentée, soit diminuée : l'ablation de la neurogenèse entraine une baisse spécifique des réponses suppressives [Li et al. (2018)]. Ces résultats sont cohérents avec de précédents travaux du laboratoire, qui montrent que l'activation des cellules en grain formées à l'âge adulte façonne les réponses spontanées des cellules principales du bulbe en faveur des plus actives [Alonso et al. (2012)]. Les néo-neurones adultes sont donc essentiels pour maintenir chez les cellules principales un haut niveau de réponses suppressives, qui permet d'augmenter le contraste entre les taux de décharge de ces cellules, et contribue significativement à la discriminabilité des odeurs.

De manière remarquable, l'activation des néo-neurones adultes, même en l'absence de stimulus olfactif, peut être suffisante pour induire un comportement motivé par la récompense chez certains animaux [Figure 3, Grelat et al. (2018)]. Dans le même ordre d'idées, une précédente étude a démontré que les représentations des odeurs dans le bulbe pouvaient être activées par de simples signaux contextuels (en l'occurrence des signaux visuels associés), et ce même en l'absence de stimuli olfactifs [Mandairon et al. (2014)]. De plus, les chercheurs ont montré que l'activation de ces représentations étaient dépendantes des fibres centrifuges, suggérant que ces représentations liées au contexte sont initiées dans les structures corticales [Mandairon et al. (2014)]. Cependant, dans notre cas, l'activation des cellules en grain néoformées constitue le seul stimulus interprétable par les animaux. Cela rend d'ailleurs la tâche particulièrement difficile, et peut expliquer pourquoi certains animaux ne parviennent pas à apprendre cette association. Néanmoins, comment une simple stimulation optogénétique des néo-neurones adultes peut-elle mener à des réponses comportementales adaptées ? Dans la mesure où aucun stimulus sensoriel n'est présenté durant cette tâche, on peut supposer que l'activité des cellules principales du bulbe pourrait être ajustée par des signaux liés à l'anticipation de la récompense, potentiellement portés par des fibres centrifuges. Suite à leur photostimulation, les néo-neurones adultes pourraient alors cibler l'activité spontanée des cellules principales, en générant une « information olfactive virtuelle » pertinente pour les animaux, et permettant l'induction de l'apprentissage.

Au vu de tous ces résultats, on peut donc facilement imaginer que, lors de l'apprentissage, les interneurones formés à l'âge adulte régulent l'activité des cellules principales du

bulbe de manière privilégiée. En particulier, il a été montré précédemment que les réponses des cellules mitrales divergent selon la valeur associée aux odeurs, et sont modifiées au cours d'une tâche de réversion [Doucette, Restrepo (2008); Doucette et al. (2011)]. Compte tenu du fait que les cellules en grain néoformées sont particulièrement impliquées dans le codage de la valeur des odeurs et l'association avec la récompense, elles pourraient être à l'origine de l'activation différentielle des cellules principales selon la valeur des odeurs, aboutissant ainsi à une séparation de patrons plus rapide et efficace. Le décodage de ces patrons d'activation contrastés au niveau des structures corticales pourrait alors entrainer une meilleure discrimination et une facilitation de l'apprentissage associatif. Pour valider cette hypothèse, il pourrait être intéressant de mesurer le niveau d'activation des cellules en grain néoformées au fur et à mesure de l'apprentissage, et en fonction de la valeur des odeurs présentées. Des expériences utilisant la microscopie bi-photonique et la photométrie *in vivo* sont actuellement en cours au laboratoire, pour étudier de manière dynamique la formation de signaux associés à la récompense dans le bulbe olfactif.

I.A.3 La nécessité des néo-neurones dans le codage de la valeur ?

Si nos résultats démontrent que les néo-neurones adultes sont spécifiquement impliqués dans le codage de la valeur des odeurs, ils ne prouvent pas leur nécessité dans la mise en place de l'association entre odeur et récompense. De précédentes études ont montré que l'ablation de la neurogenèse adulte altère les performances des animaux au cours d'une tâche de réversion [Sakamoto et al. (2014)] ou lors de l'apprentissage d'une tâche de discrimination difficile [Li et al. (2018)]. Néanmoins, dans la première étude, les animaux n'étaient pas soumis à un protocole de conditionnement opérant comme dans la nôtre, et les odeurs à discriminer étaient dissemblables et donc la tâche de discrimination assez simple. De plus, l'ablation de la neurogenèse ne permet pas de contrôler précisément le niveau d'activation des néo-neurones pendant une fenêtre de temps donnée.

Pour étudier avec une meilleure résolution temporelle la nécessité des néo-neurones dans le codage de la valeur des odeurs, des expériences ont été réalisées au laboratoire : des animaux ont été injectés avec des vecteurs viraux permettant l'expression de l'halorhodopsine, une opsine inhibitrice. La quantité de cellules en grain néoformées exprimant l'halorhodopsine était similaire à celle obtenue dans les expériences d'activation, soit environ 6% du nombre total de cellules en grain [Alonso et al. (2012)]. Si l'activation de cette population de néo-neurones est suffisante pour accélérer l'apprentissage, son inhibition n'entraine pas d'altération des performances comportementales des animaux (*résultats non publiés*). Cependant, il est tout à fait possible que le nombre de néo-neurones inhibés dans cette expérience soit trop faible pour observer un effet comportemental, et que la population de néo-neurones non inhibés soit suffisante pour réaliser l'apprentissage : des expériences supplémentaires sont donc nécessaires pour pouvoir tirer des conclusions.

L'utilisation de modèles génétiques inductibles, permettant de cibler un plus grand nombre de néo-neurones, pourrait être combinée à l'utilisation d'opsines inhibitrices possédant une plus haute conductance et un seuil d'activation plus bas que l'halorhodopsine [Wiegert et al. (2017)]. Il sera ainsi possible d'atteindre les couches plus profondes du bulbe olfactif, et d'inhiber un plus grand nombre de néo-neurones formés à l'âge adulte, en contrôlant précisément leur activité au cours de l'apprentissage.

I.B Une implication dans des réponses spécifiques ?

I.B.1 Le rôle des néo-neurones dans les réponses acquises et innées

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que seules les cellules en grain formées à l'âge adulte jouent un rôle dans le codage de la valeur des odeurs et l'apprentissage associatif, et pas celles formées au cours du développement néonatal. La mise en place de réponses acquises repose donc sur le recrutement préférentiel des neurones générés à l'âge adulte. En revanche, l'implication de ces néo-neurones bulbaires dans les réponses innées aux odeurs est beaucoup moins évidente. En effet, toutes les études montrant une modification des réponses innées suite à l'altération du réseau bulbaire ne ciblent jamais spécifiquement les cellules en grain néoformées : soit la neurogenèse hippocampique est également atteinte [Sakamoto et al. (2011); Garrett et al. (2015)], soit les méthodes utilisées ciblent les cellules en grain sans distinguer les cellules nées à l'âge adulte ou au cours du développement [Kermen et al. (2016)]. L'implication des néo-neurones dans les réponses innées reste encore à clarifier.

Récemment, une équipe a analysé le rôle des populations neuronales, nées juste après la naissance ou à l'âge adulte, dans différents types de réponses aux odeurs [Muthusamy et al. (2017)]. Selon les chercheurs, les populations neuronales générées à la naissance seraient plutôt impliquées dans les réponses aux odeurs aversives, tandis que celles formées plus tardivement à l'âge adulte faciliteraient l'apprentissage de nouvelles odeurs appétitives. Cependant, il est difficile de tirer des conclusions claires de cette étude quant à l'implication différentielle de ces deux populations neuronales, et ceci pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les chercheurs affirment que ces populations neuronales sont impliquées dans des phénomènes d'apprentissage, donc des réponses acquises, or les odeurs utilisées dans ces expériences sont connues pour entrainer des réponses innées (en l'occurrence le chocolat ou le beurre de cacahuète pour les réponses attractives, et le TMT pour celles aversives). De plus, les deux populations neuronales étudiées ne sont ni homogènes ni équivalentes. En effet, les neurones formés à l'âge adulte sont des cellules en grain ou des cellules à axone court profondes, tandis que la population générée à la naissance est constituée de neurones localisés dans toutes les couches du bulbe olfactif, et même dans

d'autres régions du cerveau, olfactives ou non. Enfin, dans cette étude, les deux populations étudiées n'ont pas non plus le même âge : les neurones formés à la naissance ont 70 jours lorsque les expériences comportementales sont réalisées, contre seulement 28 jours pour ceux générés à l'âge adulte. Les phénomènes de plasticité mis en jeu pourraient être relativement distincts. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour préciser le rôle dans les réponses innées de ces différentes populations cellulaires. Au vu des résultats de notre étude, notre hypothèse est que les néo-neurones formés à l'âge adulte seraient essentiellement dédiés aux réponses acquises, tandis que leurs homologues formées au cours du développement participeraient plutôt aux réponses innées. En effet, l'apprentissage de nouvelles associations nécessite une grande flexibilité, qui pourrait être apportée par l'arrivée de nouveaux neurones tout au long de la vie, et par les propriétés uniques de plasticité synaptique qu'ils amènent au réseau [Nissant et al. (2009); Livneh, Mizrahi (2011); Breton-Provencher et al. (2016); Sailor et al. (2016)]. A l'inverse, les réponses innées doivent probablement reposer sur des circuits neuronaux plus stables au cours du temps, et donc plutôt sur les cellules préexistantes.

I.B.2 Le rôle des néo-neurones dans les réponses attractives et aversives

Dans notre étude, nous avons mis en évidence le rôle des néo-neurones adultes dans l'attribution d'une valeur positive aux odeurs. En revanche, leur implication dans la mise en place d'une association entre odeur et valeur négative reste à préciser. En effet, s'il est tout à fait possible que ces néo-neurones soient impliqués uniquement dans les circuits liés à la récompense, ils pourraient également participer à la fois aux conditionnements positif et négatif. De précédents résultats ont déjà montré que l'ablation de la neurogenèse peut altérer un conditionnement de peur lié à un contexte olfactif [Valley et al. (2009)]. Cependant, ces expériences reposent uniquement sur l'association entre une odeur et une punition, et ne mettent pas en jeu les capacités de discrimination des animaux. De plus, la méthode d'ablation utilisée pourrait également être à l'origine de mécanismes de compensation et induire des biais expérimentaux, comme cela a déjà été mentionné au cours de l'introduction.

Pour confirmer le potentiel rôle des néo-neurones adultes dans l'apprentissage associatif aversif, il serait donc intéressant de réaliser des expériences symétriques à celles réalisées durant cette thèse, basées sur des méthodes optogénétiques et sur un protocole de discrimination olfactive difficile, mais en associant un stimulus désagréable à la présentation de notre odeur « S- ». Dans la mesure où ce conditionnement aversif repose lui aussi sur un apprentissage et requiert donc une certaine plasticité, il est très probable que les néo-neurones formés à l'âge adulte participent aussi à ce processus, même si le circuit cérébral impliqué dans ce cas est certainement différent. Les néo-neurones adultes

joueraient ainsi un rôle important dans la détection de la « saillance » d'un stimulus olfactif, c'est-à-dire sa distinction vis-à-vis des autres stimuli présents grâce à certaines de ses propriétés, en l'occurrence ici la valeur positive ou négative qui lui est associée. Ce processus permet une focalisation sur les stimuli les plus pertinents, et constitue un mécanisme clé pour l'apprentissage et la survie des individus. La saillance provenant généralement d'un contraste entre les stimuli, on peut donc supposer que les néo-neurones adultes, via l'inhibition des cellules principales, seraient effectivement très bien placés pour augmenter ces contrastes, et ainsi révéler la pertinence d'un stimulus olfactif quelle que soit sa valeur.

I.B.3 Le rôle des cellules périglomérulaires adultes ?

L'étude réalisée au cours de cette thèse porte sur le rôle des cellules en grain, mais des cellules périglomérulaires sont aussi formées à l'âge adulte, bien que minoritaires numériquement. Néanmoins, les résultats de notre étude indiquent que ces cellules périglomérulaires néoformées ne sont pas impliquées dans le codage de la valeur des odeurs au même titre que les cellules en grain [Figure supplémentaire 2, Grelat et al. (2018)]. De plus, la photostimulation des néo-neurones exprimant la channel-rhodopsine active spécifiquement les cellules en grain, et pas les cellules périglomérulaires [Alonso et al. (2012)].

Bien que le rôle des cellules périglomérulaires formées à l'âge adulte n'ait pas été étudié dans nos expériences, on peut supposer qu'elles pourraient elles aussi être impliquées dans certaines réponses comportementales, de par la plasticité qu'elles apportent au système. Il a été montré que l'expérience olfactive peut augmenter la synaptogenèse des cellules périglomérulaires immatures formées à l'âge adulte [Livneh et al. (2009)], et que ces jeunes cellules périglomérulaires sont très sensibles aux stimuli sensoriels [Livneh et al. (2014)]. De plus, cette plasticité dépendante de l'expérience est également observée pour des cellules beaucoup plus matures, comme c'est le cas pour les cellules en grain [Livneh, Mizrahi (2011)]. Enfin, quelques études commencent à révéler le potentiel rôle fonctionnel des interneurones glomérulaires formés à l'âge adulte, et en particulier de ceux produisant de la dopamine. Il a notamment été montré que, suite à une destruction des interneurones dopaminergiques préexistants, leurs homologues formés à l'âge adulte sont recrutés dans les zones lésées et permettent une restauration des fonctions olfactives, en l'occurrence des réponses innées à certaines odeurs [Lazarini et al. (2014)]. De plus, ces interneurones générés à l'âge adulte constituent une population distincte de ceux formés au cours du développement, tant structurellement que fonctionnellement [Galliano et al. (2018)]. De futures expériences seront cependant nécessaires pour étudier plus en détail le rôle de ces néo-neurones dans les processus comportementaux.

I.C Les néo-neurones, support d'une plasticité à long terme ?

Comme cela a été décrit dans l'introduction, les résultats obtenus lors d'investigations du rôle de la neurogenèse adulte sont parfois contradictoires. Outre les biais induits par la grande variabilité des méthodes utilisées, que ce soit les procédures comportementales, ou les techniques à l'origine de l'augmentation/l'activation/la diminution/l'inhibition de la neurogenèse adulte, un autre facteur primordial peut aussi influencer les résultats : l'âge des néo-neurones étudiés. En effet, la maturation morphologique et physiologique des neurones générés à l'âge adulte comprend plusieurs étapes, notamment la formation des entrées et sorties synaptiques, qui ont lieu à des périodes de temps assez définies. De plus, au cours de la maturation des néo-neurones adultes, leurs connexions synaptiques peuvent être remodelées par l'expérience olfactive, et en particulier par l'apprentissage [Figure I.1].

S'il est établi que la régulation de la sélection et de la survie des néo-neurones adultes a essentiellement lieu au cours d'une période critique, l'existence d'une période similaire pour la synaptogenèse, et la plasticité synaptique en général, est moins évidente. Des études ont montré que la plasticité synaptique des cellules nouvellement générées, ainsi que le recrutement de ces cellules au cours de l'apprentissage associatif, diminuent au fil des semaines [Nissant et al. (2009); Belnoue et al. (2011)]. Il a ainsi été implicitement admis que la plasticité synaptique des néo-neurones pouvait être restreinte à une fenêtre temporelle critique, correspondant à la période où le développement des connexions et des synapses est maximal. Une fois ce développement terminé, les cellules générées tardivement deviendraient alors quasiment identiques à celles formées au cours du développement. Néanmoins, quelques études ont démontré que les néo-neurones adultes matures pouvaient présenter une plasticité synaptique à long terme [Livneh, Mizrahi (2011); Sailor et al. (2016)] et jouer un rôle important dans des comportements adaptatifs tels que l'apprentissage [Alonso et al. (2012)] [Figure I.1].

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse constituent donc une preuve supplémentaire de l'importance fonctionnelle des néo-neurones adultes matures et de leur recrutement privilégié lors des phénomènes d'apprentissage, y compris plusieurs semaines après leur intégration dans le réseau bulbaire et la supposée fin de leur maturation. Dans le futur, il pourrait être intéressant d'étudier la plasticité synaptique de ces néo-neurones et leur implication dans les réponses acquises à des âges encore plus avancés, et ainsi déterminer si cette capacité de plasticité structurale et fonctionnelle reste possible tout au long de leur vie.

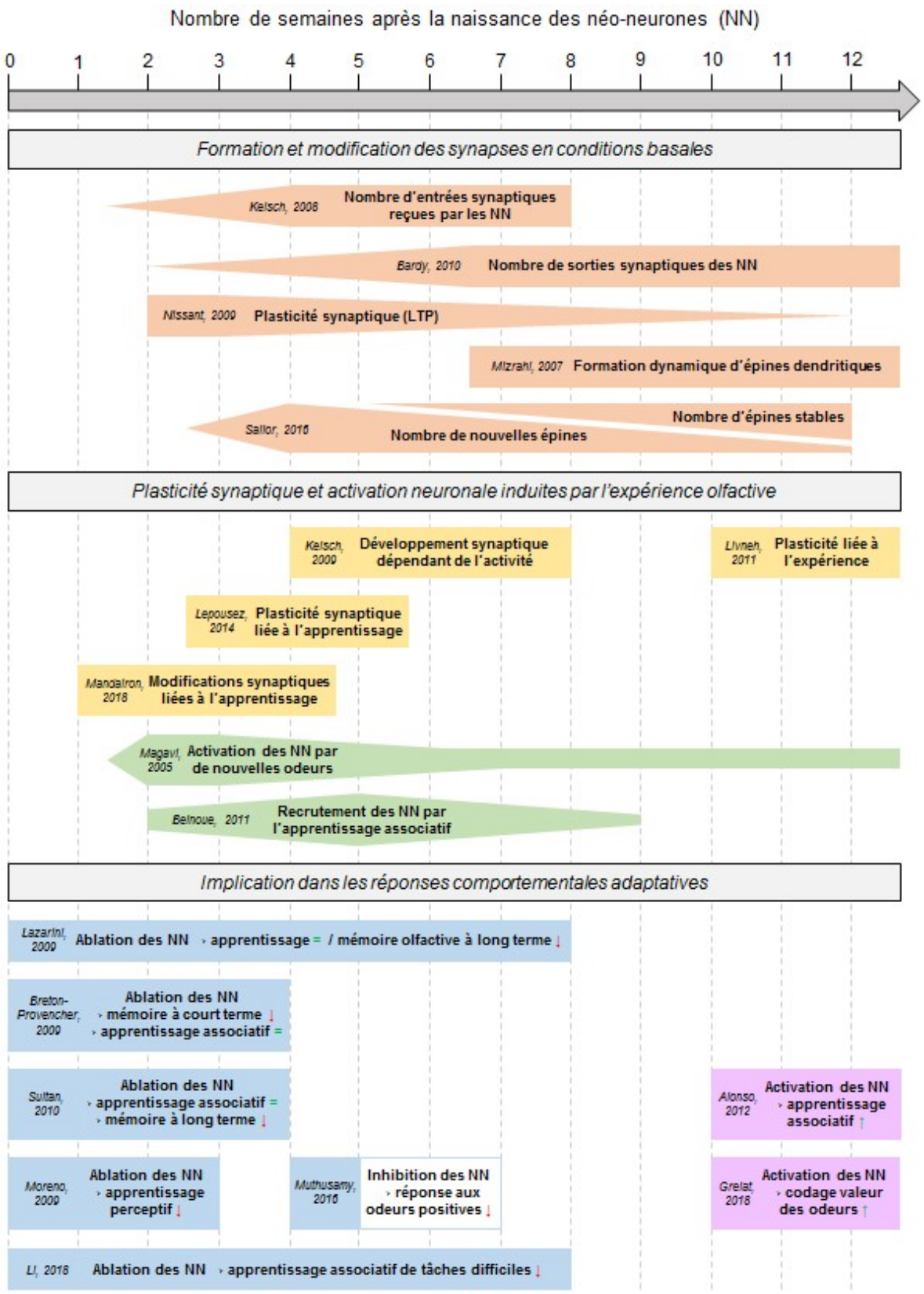

FIGURE I.1 – **Variabilité de l'âge des néo-neurones adultes selon les études.** Rouge : formation et modification des synapses en conditions basales ; jaune : plasticité synaptique induite par l'expérience olfactive ; vert : activité neuronale induite par l'expérience olfactive ; bleu : réponses comportementales acquises impliquant de jeunes néo-neurones ; violet : réponses comportementales acquises impliquant des néo-neurones matures.

I.D Un transfert spécifique d'informations ?

I.D.1 Le circuit de la récompense et l'apprentissage associatif

Que se passe-t-il dans le cerveau d'un individu lorsqu'il se trouve en présence d'une récompense, comme c'est le cas au cours d'un apprentissage associatif ? Il existe dans de nombreuses aires cérébrales des neurones particulièrement sensibles à ces renforcements positifs [Schultz (2000)]. C'est le cas en particulier des neurones dopaminergiques présents dans l'aire tegmentale ventrale et la *pars compacta* de la substance noire : nombre d'entre eux sont rapidement activés suite à la présentation d'une récompense, ou d'un stimulus prédisant une récompense. Ces deux régions envoient des projections vers d'autres aires cérébrales, où des neurones répondant aux renforcements positifs sont également présents ; conjointement, toutes ces aires cérébrales forment ce qu'on appelle le circuit de la récompense. On trouve de très nombreux neurones sensibles à la récompense dans le striatum, composé du noyau caudé, du putamen, du *nucleus accumbens* et du tubercule olfactif ; ces neurones participent notamment à la détection de la récompense. Dans le cortex orbitofrontal, certains neurones permettent la distinction entre récompense et punition ; d'autres neurones présents dans l'amygdale sont quant à eux sensibles à l'amplitude de la récompense [Schultz (2000)]. Le circuit de la récompense inclut également le noyau subthalamique, la *pars reticulata* de la substance noire, le cortex cingulaire antérieur...

Lors d'un apprentissage associatif, les neurones présents dans ces régions sont initialement activés par la présentation de la récompense ; cette dernière (l'eau dans nos expériences) est appelée « stimulus inconditionnel » car elle déclenche une réponse de manière automatique. Au fil de l'apprentissage, la présentation d'un « stimulus neutre » (l'odeur S+ dans nos expériences) en présence de ce stimulus inconditionnel entraine l'établissement d'une association entre ces deux stimuli. Le stimulus neutre devient alors un « stimulus conditionnel » : l'exposition à ce stimulus peut entrainer une activation neuronale similaire à celle engendrée par la présentation du stimulus inconditionnel.

Suite à l'apprentissage d'une association entre stimulus conditionnel et inconditionnel, des signaux liés à la récompense peuvent aussi être détectés à des stades plus « précoces » du traitement de l'information. Ces signaux associatifs ont notamment été mis en évidence dans les cortex sensoriels primaires, comme le cortex visuel [Schiffer et al. (2014)], auditif [Ohl, Scheich (2005); Jaramillo, Zador (2011)], gustatif [Samuelsen et al. (2012)] ou olfactif, en particulier le cortex piriforme [Roesch et al. (2006); Calu et al. (2007)], ainsi que dans le thalamus [Jaramillo et al. (2014); Li et al. (2016)]. De manière remarquable, nos résultats, conjointement avec ceux obtenus par de précédentes études [Doucette, Restrepo (2008); Doucette et al. (2011)], démontrent que des signaux liés à la récompense peuvent être observés dans des structures encore plus précoces, en l'occurrence dans le bulbe olfactif, soit le premier relai central de l'information sensorielle.

Le système olfactif possède une organisation unique et différente des autres systèmes sensoriels. Comme cela a été mentionné précédemment, il n'existe pas dans ce système de relai thalamique : l'information olfactive est relayée uniquement par le bulbe olfactif avant d'atteindre le cortex primaire. Le bulbe pourrait donc remplir les fonctions assurées par le thalamus pour les autres modalités sensorielles : en effet, ces deux structures possèdent des similarités, tant au niveau de leur structure que de leurs fonctions [Kay, Sherman (2007)]. En particulier, le bulbe reçoit, au même titre que le thalamus, de nombreuses afférences en provenance des régions corticales, telles que le cortex piriforme ou l'AON, qui sont directement connectées avec des régions appartenant au système de la récompense, comme le cortex orbitofrontal ou l'amygdale. Il se trouve donc très bien placé pour combiner les informations sensorielles provenant du monde extérieur, et les informations contextuelles stockées dans les structures corticales, qui assignent un sens, une valeur aux stimuli sensoriels. Il est donc tout à fait envisageable que des signaux liés à la récompense, présents initialement dans le cortex orbitofrontal ou l'amygdale, soient « transférés » vers le cortex piriforme ou l'AON puis vers le bulbe olfactif, comme c'est probablement le cas vers le thalamus pour les autres modalités sensorielles. Ce transfert de signaux associatifs vers des structures sensorielles précoces comme le bulbe pourrait permettre un traitement plus rapide de l'information contenue dans les stimuli sensoriels, débutant directement après la réception des molécules odorantes au niveau de l'épithélium, et ne nécessitant plus le recrutement de multiples connexions intracorticales et cortico-bulbaires. L'évocation rapide de la valeur associée au stimulus sensoriel permettrait ainsi de produire une réponse comportementale adaptée, de manière plus flexible et efficace.

I.D.2 Les néo-neurones, cibles privilégiées des fibres centrifuges ?

Selon notre hypothèse, des signaux associatifs liés à la récompense pourraient être « transférés » du cortex vers le bulbe olfactif. Néanmoins, quelles populations cellulaires bulbaires seraient alors responsables de la réception et du stockage de ces signaux ?

D'après nos résultats, les cellules en grain, et particulièrement celles formées à l'âge adulte, semblent être les candidates idéales. Tout d'abord, elles sont directement connectées aux cellules principales du bulbe, et reçoivent donc rapidement des informations portées par les stimuli olfactifs. De plus, c'est dans la couche des cellules en grain que la majorité des fibres centrifuges projettent leurs axones, et les cellules en grain sont donc particulièrement ciblées par ces fibres. Cette population neuronale est ainsi parfaitement placée pour associer à la fois les informations sensorielles olfactives et les informations contextuelles liées à la récompense. Dans la mesure où, dans notre étude, les cellules en grain formées à l'âge adulte sont spécifiquement impliquées dans le codage de la valeur des odeurs, elles pourraient donc constituer un support privilégié à la détection de ces deux activités concomitantes. Néanmoins, pour toutes les expériences comportementales

que nous avons réalisées, la présentation des molécules odorantes et la libération de la récompense n'ont jamais lieu simultanément. Rien n'empêche cependant de supposer que l'activité des néo-neurones adultes soit modulée à long terme. En effet, il a été montré que les cellules en grain peuvent émettre des potentiels d'action, induits par la stimulation des cellules principales, après de longues périodes de latence [Kapoor, Urban (2006)] : cette activité maintenue sur un laps de temps suffisamment important pourrait alors constituer le substrat d'une potentiation à long terme de certaines synapses. On pourrait ainsi imaginer le scénario suivant : suite à la présentation du stimulus olfactif renforcé, les cellules en grain formées à l'âge adulte pourraient être dotées d'un « tag » dépendant de l'expérience sensorielle. Ce « tag » pourrait ensuite être potentialisé par des fibres centrifuges contenant des informations liées à la récompense, parvenant donc de manière privilégiée aux cellules en grain néoformées. Une potentiation à long terme des synapses entre les fibres centrifuges et les cellules en grain formées à l'âge adulte est en effet tout à fait cohérente avec de précédents résultats obtenus dans le laboratoire [Nissant et al. (2009); Lepousez et al. (2014)].

Les cellules en grain formées à l'âge adulte pourraient donc recevoir des connexions centrifuges particulières et spécifiques, leur permettant de réaliser plus facilement l'association entre odeur et récompense. Ainsi, les signaux associatifs présents dans ces cellules en grain permettraient une modulation plus efficace de l'activité des cellules principales du bulbe, et l'accélération du transfert d'informations pertinentes et non ambiguës vers les structures corticales, à l'origine de l'apprentissage associatif.

Chapitre II

La connectivité des néo-neurones adultes du bulbe olfactif

Après avoir montré que les néo-neurones adultes étaient spécifiquement impliqués dans le codage de la valeur des odeurs dans le bulbe, il restait encore à déterminer l'origine des signaux liés à la récompense détectés dans ces neurones. Dans la deuxième étude réalisée au cours de ma thèse, j'ai testé l'hypothèse selon laquelle ces néo-neurones pouvaient être contactés de manière privilégiée par les fibres centrifuges. J'ai montré que les cellules en grain générées à l'âge adulte possédaient une connectivité unique, plus conséquente que celle de leurs homologues formées au cours du développement néonatal. Cette connectivité différente pourrait être à l'origine des résultats fonctionnels mis en évidence dans l'étude précédente. Ces expériences sont toujours en cours et de nombreux éléments restent encore à préciser pour étayer cette hypothèse.

II.A Une connectivité unique des néo-neurones ?

II.A.1 Les causes potentielles de la différence de connectivité

Dans cette série d'expériences, la méthode de traçage transsynaptique rétrograde utilisée a permis de révéler que les cellules en grain formées à l'âge adulte étaient la cible d'un plus grand nombre de connexions que celles formées au cours du développement. Cette différence de connectivité est particulièrement observée pour les fibres centrifuges en provenance de l'AON, des noyaux HDB/MCPO et du cortex piriforme, qui semblent connecter préférentiellement les néo-neurones adultes. Ces observations sont d'ailleurs cohérentes avec la littérature, puisqu'il a été montré que le nombre de synapses dans le domaine proximal de l'arbre dendritique est beaucoup plus conséquent pour les cellules en grain formées à l'âge adulte [Kelsch et al. (2008)]. Néanmoins, la provenance exacte de ces connexions reste encore à préciser, et il serait en particulier intéressant de déterminer quelles sont les proportions de neurones présynaptiques dans les couches II ou III

du cortex piriforme, et dans la *pars principalis* ou la *pars externa* de l'AON. De plus, grâce à des marquages immunohistochimiques, nous avons confirmé que la nature des neurones connectant les cellules en grain n'est pas homogène : c'est le cas en particulier dans les noyaux HDB/MCPO, où certains sont GABAergiques et d'autres cholinergiques. Dans l'AON et le cortex piriforme, les neurones contactant les cellules en grain sont principalement des neurones de projection glutamatergiques, mais aussi GABAergiques : il a été montré que des cellules dites « multipolaires lisses », supposées GABAergiques, peuvent aussi contacter les néo-neurones adultes [Deshpande et al. (2013)]. La proportion de chaque type de neurones présynaptiques connectés avec les cellules en grain pourrait aussi constituer une donnée intéressante.

Comment expliquer une telle différence de connectivité entre les cellules en grain formées à l'âge adulte ou au cours du développement ? D'après nos résultats, cela pourrait être dû en partie à la localisation différente des deux populations de cellules en grain, qui constituent les populations *starters*. En effet, les cellules en grain formées au cours du développement sont localisées plus superficiellement, alors que celles formées à l'âge adulte sont situées dans des couches plus profondes, comme cela avait déjà été observé [Lemasson et al. (2005); Kelsch et al. (2007)]. Il est donc envisageable que les fibres centrifuges projettent préférentiellement leurs axones vers les zones plus profondes de la couche des cellules en grain, et ciblent en conséquence un plus grand nombre de cellules en grain formées à l'âge adulte. Cependant, la quasi absence de fibres centrifuges connectant les cellules en grain générées au cours du développement néonatal est tout de même surprenante, dans la mesure où chez certains animaux, ces cellules sont bien la cible d'afférences provenant de régions corticales. S'il est possible que la technique de traçage transsynaptique utilisée sous-estime le nombre de connexions réelles, ces résultats peuvent aussi être expliqués par la grande variabilité qui existe chez cette population de cellules en grain. En effet, leurs densités synaptiques sont particulièrement hétérogènes d'un neurone à l'autre, en particulier au niveau des domaines dendritiques basal et proximal où se trouvent les terminaisons axonales des fibres centrifuges ; les cellules en grain formées à l'âge adulte constituent une population beaucoup plus stable et homogène d'un point de vue synaptique [Kelsch et al. (2012b)]. Ces propriétés synaptiques distinctes pourraient donc également expliquer la différence de connectivité observée entre les deux populations.

II.A.2 Les limitations de la méthode utilisée

Si cette technique de traçage transsynaptique rétrograde permet un marquage précis des partenaires présynaptiques d'une population donnée, elle présente malgré tout quelques limites, tout au moins dans notre cas. Certaines régions où se trouvent normalement des partenaires présynaptiques des cellules en grain n'ont pas été observées : c'est le cas du cortex entorhinal, ainsi que du *locus coeruleus* et du raphé dorsal. Ces deux

derniers, d'où partent des fibres neuromodulatrices, sont localisés dans le tronc cérébral ; avec le cortex entorhinal, ils constituent donc des structures localisées dans les parties postérieures du cerveau, à l'opposé du bulbe olfactif. Il est donc possible que le RABV utilisé ici ne puisse pas remonter les synapses et les axones à une distance aussi importante. De plus, le RABV pourrait avoir un tropisme limité à certains types neuronaux. En effet, la pénétration du virus dans les neurones repose sur l'interaction entre sa protéine G et des récepteurs cellulaires, aboutissant ensuite à la fusion des membranes du virus et de la cellule cible, et à l'entrée de la particule virale dans le neurone [Albertini et al. (2012); Ghanem, Conzelmann (2015)]. Plusieurs protéines ont été proposées comme étant des récepteurs au RABV : c'est le cas du récepteur nicotinique à l'acétylcholine (nAChR) [Lentz et al. (1983)], de la molécule d'adhésion cellulaire neurale (NCAM) [Thoulouze et al. (1998)] ou encore du récepteur à la neurotrophine de faible affinité (p75NTR) [Tuffereau et al. (1998)]. Aucun d'entre eux n'est cependant exclusif, puisque le RABV peut toujours infecter les neurones même en l'absence de ces protéines [Ghanem, Conzelmann (2015)]. On peut donc imaginer que d'autres protéines pourraient constituer des récepteurs pour le RABV, et que certains types neuronaux en seraient dépourvus ; l'entrée du virus serait alors impossible.

Comme cela a déjà été évoqué précédemment, les cellules principales du bulbe ne sont aussi que très peu mises en évidence avec cette méthode, alors qu'elles sont fortement connectées avec les cellules en grain. Ces résultats peuvent être expliqués par la nature très particulière des synapses réciproques entre cellules en grain et principales [Deshpande et al. (2013)] : le RABV pourrait ne pas traverser ces synapses, et le marquage de certaines cellules principales proviendrait alors de sa propagation à travers les synapses avec les collatérales d'axones. Néanmoins, en utilisant cette même technique, des chercheurs ont pu révéler les connexions avec de nombreuses cellules principales [Arenkiel et al. (2011)]. Dans la mesure où les cellules en grain étudiées dans ces expériences sont générées juste après la naissance et âgées de 30 jours, on peut imaginer que leurs connexions avec les cellules principales aient des propriétés différentes, et soient notamment plus permissives au passage du RABV.

Afin de mettre en évidence les partenaires présynaptiques des cellules en grain, des coupes sagittales du cerveau ont été réalisées ; cependant, certaines connexions ne peuvent pas être observées avec cette technique, en particulier les fibres centrifuges provenant de régions controlatérales, qui pourraient aussi connecter de manière différente les deux populations. Pour visualiser ces connexions, deux stratégies alternatives existent. La première possibilité serait tout simplement d'injecter les vecteurs viraux dans un seul hémisphère : si des partenaires présynaptiques sont présents dans l'hémisphère non injecté, ils proviendraient nécessairement de l'hémisphère controlatéral. La deuxième possibilité serait d'utiliser une technique de « transparisation » des cerveaux, telle que *Clarity* ou *iDISCO* [Chung et al. (2013); Renier et al. (2014)] et la combiner avec de l'imagerie volumétrique.

Avec ce type de méthode, il est possible de rendre les cerveaux transparents, puis de réaliser des immunohistochimies et d'acquérir des images des cerveaux entiers, grâce à l'utilisation d'un microscope à feuillets de lumière. La reconstruction en 3D des cerveaux à partir des images obtenues permet l'observation du connectome complet des populations cellulaires, tout en maintenant l'intégrité du cerveau [Niedworok et al. (2012)]. L'utilisation de cette technique faciliterait grandement nos expériences, et permettrait de retracer potentiellement toutes les connexions des différentes populations de cellules en grain.

II.B Des liens entre apprentissage et connectivité ?

II.B.1 Une modification de la connectivité par l'apprentissage ?

Dans la deuxième partie de l'étude, j'ai cherché à révéler de potentiels liens entre l'apprentissage et la connectivité particulière des cellules en grain néoformées, en entrainant les animaux à des tâches de discrimination avant d'injecter le RABV et d'analyser les connexions. Cependant, il est assez difficile de tirer des conclusions claires des résultats obtenus jusqu'ici, notamment à cause de la grande variabilité qui existe entre les animaux.

Tout d'abord, nos résultats montrent que ni l'apprentissage associatif, ni l'exposition aux odeurs, ne modifient la connectivité locale des cellules en grain formées à l'âge adulte avec les cellules à axone court profondes. De manière similaire, aucun résultat significatif n'est obtenu pour celles formées au cours du développement, notamment du fait du trop faible nombre d'individus dans ce groupe. Néanmoins, il semblerait que l'exposition olfactive puisse engendrer, chez certains individus uniquement, une augmentation de la connectivité entre les cellules en grain néonatales et les cellules à axone court. Si ces résultats sont confirmés par la suite, ils seraient alors en accord avec une précédente étude montrant que l'enrichissement olfactif augmente la connectivité des néo-neurones générés juste après la naissance avec les cellules à axone court [Arenkiel et al. (2011)]. Cependant, comment expliquer les résultats extrêmement variables obtenus dans nos expériences ? L'une des possibilités est liée à l'âge des néo-neurones étudiés : en effet, ils sont âgés de plus de deux mois dans notre cas, contre seulement 30 jours dans l'autre étude [Arenkiel et al. (2011)]. Le remodelage des connexions locales des cellules en grain formées au cours du développement pourrait être variable selon leur âge, et soumis à une forme de période critique : au-delà d'une certaine fenêtre temporelle, la plasticité de ces connexions pourrait être limitée, ou du tout du moins beaucoup moins constante et reproductible entre les cellules. Cette hypothèse est d'ailleurs en accord avec de précédents résultats, montrant qu'avec le temps, les connexions synaptiques des cellules en grain formées lors du développement sont soumises à une plus grande variabilité, et sont notamment plus sensibles à l'activité sensorielle [Kelsch et al. (2012b)]. Enfin, il est également possible que, selon le type de stimulation olfactive, la connectivité soit modulée de manière différente : en effet,

dans l'étude réalisée précédemment [Arenkiel et al. (2011)], l'exposition aux odeurs était beaucoup plus importante que dans nos expériences.

Concernant les connexions avec les fibres centrifuges provenant de l'AON, des noyaux HDB/MCPO ou du cortex piriforme, elles ne sont pas non plus modifiées significativement par l'apprentissage associatif. Néanmoins, une tendance est observée : si la simple exposition aux odeurs entraine à première vue une légère augmentation de la connectivité, l'apprentissage associatif olfactif semble plutôt être à l'origine d'une diminution du nombre des connexions. Ces potentiels résultats sont assez cohérents avec ceux obtenus dans une étude récente, qui montre que l'apprentissage associatif actif peut entrainer une diminution de la densité d'épines dans certains domaines dendritiques des cellules en grain formées à l'âge adulte [Mandairon et al. (2018)]. A l'inverse, l'apprentissage passif, c'est-à-dire l'apprentissage perceptif implicite induit par une exposition répétée aux odeurs, entraine une augmentation de ces mêmes densités d'épines, et pourrait être relié à ce que l'on observe dans nos expériences pour les groupes de pseudo-entrainement. Il est cependant important de préciser qu'une fois encore, les néo-neurones étudiés dans ces expériences sont assez jeunes (entre 2 et 4 semaines) et leur connectivité ne peut donc pas être directement comparée avec celle des néo-neurones matures de notre étude ; des phénomènes de plasticité différents pourraient effectivement être mis en jeu.

Comment expliquer la potentielle différence de connectivité observée dans nos résultats ? Intuitivement, on aurait pu s'attendre à ce que les connexions entre les neurones des régions corticales et les cellules en grain néoformées soient plus nombreuses suite à l'apprentissage associatif, expliquant ainsi le fait que les signaux liés à la récompense soient plus importants dans ces néo-neurones adultes. Cette hypothèse est d'ailleurs en accord avec de précédents travaux montrant que, suite à un apprentissage associatif, les contacts entre les fibres centrifuges et les néo-neurones adultes en cours de maturation seraient plus nombreux [Lepousez et al. (2014)] ; ce n'est cependant pas ce que l'on observe dans nos expériences. On peut alors supposer que la potentielle baisse de connectivité pourrait résulter d'un remodelage suite à l'apprentissage associatif. En effet, l'exposition à de nouvelles odeurs semble plutôt augmenter la connectivité des néo-neurones, et ce phénomène devrait être aussi observé lors de la réalisation de la tâche de discrimination. L'apprentissage de la tâche pourrait alors permettre de raffiner ces connexions, et de conserver uniquement les connexions les plus actives et les plus « utiles » pour la réalisation d'un comportement adapté. De plus, la connectivité est observée à un moment très précis du processus d'apprentissage, en l'occurrence lorsque les animaux ont atteint le critère de réponses correctes et que l'association entre odeur et récompense a déjà été mise en place. Cette connectivité représente donc uniquement une « image figée » du résultat de l'apprentissage. On pourrait alors tout à fait imaginer que la connectivité entre les régions corticales et les néo-neurones bulbaires soit remodelée de manière dynamique au fur et à mesure de l'apprentissage. Par exemple, le nombre de connexions pourrait fortement

augmenter au début de l'apprentissage, et cette connectivité augmentée faciliterait alors le « transfert » de signaux associatifs vers les cellules en grain néoformées. Une fois l'association entre odeur et récompense apprise par les animaux, et les signaux associatifs « stockés » dans les néo-neurones adultes, certaines de ces connexions pourraient alors ne plus être nécessaires et seraient donc éliminées, expliquant la potentielle diminution de la connectivité à la fin de l'apprentissage. Pour valider cette hypothèse, il serait alors nécessaire de quantifier également les connexions présynaptiques au début du processus d'apprentissage, mais aussi d'étudier la dynamique de ces connexions *in vivo*, en utilisant par exemple un RABV exprimant la protéine *GCaMP*, qui permettrait la visualisation de l'activation des connexions au cours de l'apprentissage.

Les signaux associatifs observés dans les néo-neurones, suite à la présentation de la récompense au cours de l'apprentissage, sont probablement originaires de structures impliquées dans le circuit de la récompense, comme le striatum ou le cortex orbitofrontal. Néanmoins, les neurones de ces structures ne sont pas directement connectés aux cellules en grain, et un relai synaptique est nécessaire, localisé par exemple dans l'AON ou le cortex piriforme. Pour révéler ces potentielles connexions disynaptiques, un RABV non déficient pour la protéine G pourrait être utilisé : ce vecteur viral pourrait alors se propager à travers de multiples synapses [Ohara et al. (2013)]. Il pourrait être également possible de mettre en place une stratégie reposant sur l'utilisation de multiples virus.

II.B.2 Des connexions impliquées dans le codage de la valeur ?

Que ces modifications de la connectivité des néo-neurones par l'apprentissage soient vérifiées ou non, il pourrait tout de même être intéressant d'étudier l'implication de ces connexions dans le processus d'association entre odeur et récompense. En effet, même si le nombre de connexions n'est pas modifié par l'apprentissage associatif, leur activation pourrait entrainer malgré tout une facilitation de cet apprentissage, comme observé avec l'activation directe des cellules en grain néoformées. Pour cela, le RABV classiquement utilisé peut être remplacé par un RABV exprimant la channel-rhodopsine : ainsi, les partenaires présynaptiques de nos populations de cellules en grain pourraient être spécifiquement photostimulés. Des expériences préliminaires reposant sur l'utilisation de ce RABV ont été réalisées au laboratoire : des fibres optiques ont été implantées dans l'AON, permettant ainsi l'activation des fibres centrifuges en provenance de cette région au cours de l'apprentissage. D'après les premiers résultats obtenus, l'activation de ces connexions sur les cellules en grain formées à l'âge adulte semble, dans une certaine mesure, améliorer l'apprentissage. Néanmoins, quelques problèmes techniques ont été rencontrés, empêchant de conclure clairement quant à l'effet de cette activation. Ces expériences devront donc être répliquées dans le futur, notamment en utilisant des vecteurs viraux moins toxiques pour les neurones [Ciabatti et al. (2017); Menegas et al. (2017)], qui permettront la réalisation

des tâches de comportement dans des laps de temps beaucoup plus conséquents. Enfin, de la même manière que pour les néo-neurones bulbaires, l'inhibition de ces connexions, via l'utilisation d'un RABV exprimant l'halorhodopsine, pourrait permettre de déterminer la nécessité de ces fibres centrifuges dans l'apprentissage associatif.

Même si de nombreux points restent encore à éclaircir, cette deuxième étude montre que les neurones formés à l'âge adulte dans le bulbe olfactif sont contactés de manière privilégiée par les fibres centrifuges provenant de diverses structures du cortex olfactif [Figure II.1]. En conditions basales, ces connexions sont plus nombreuses que celles contactant les cellules en grain formées au cours du développement néonatal : cette connectivité spécifique pourrait être à la base, lors de l'apprentissage associatif, d'un transfert unique d'informations vers les néo-neurones adultes.

Conjointement, les résultats obtenus au cours de cette thèse illustrent donc de nouvelles spécificités, tant structurelles que fonctionnelles, des néo-neurones formés à l'âge adulte dans le bulbe olfactif.

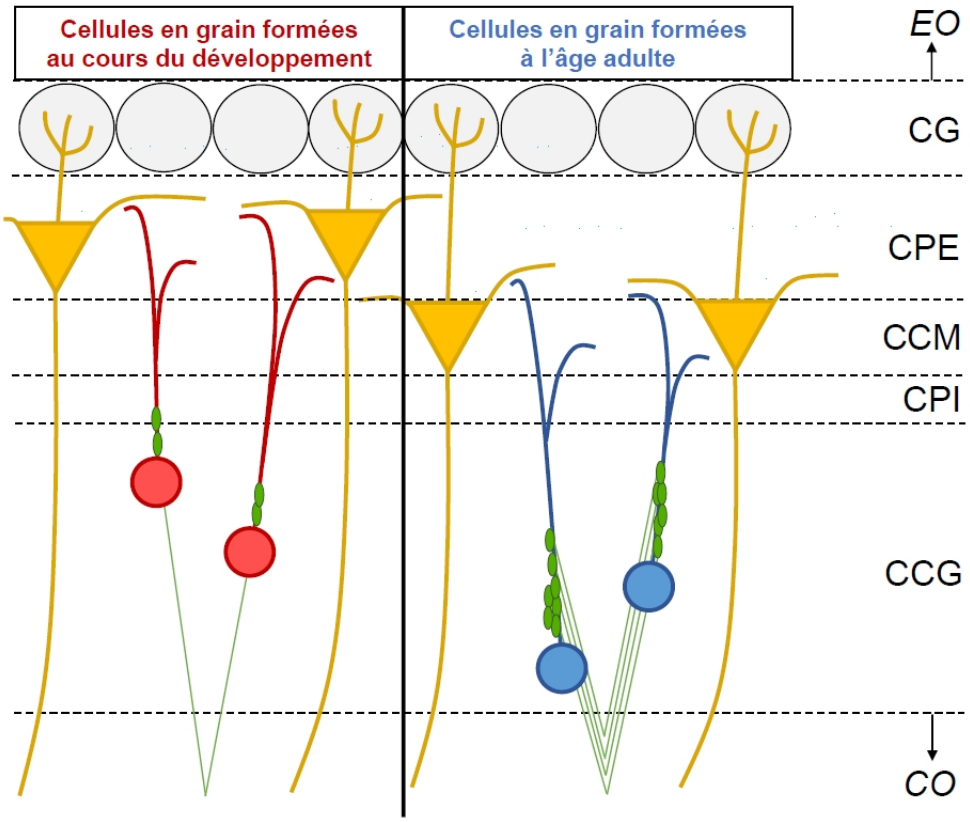

FIGURE II.1 – **Des différences entre les sous-populations de cellules en grain**
En rouge : les cellules en grain formées au cours du développement (à gauche) ; en bleu : celles formées à l'âge adulte (à droite) ; en jaune : les cellules mitrales et à panache ; en vert : les fibres centrifuges corticales portant des signaux liés à la récompense. EO : épithélium olfactif ; CG : couche glomérulaire ; CPE : couche plexiforme externe ; CCM : couche des cellules mitrales ; CPI : couche plexiforme interne ; CCG : couche des cellules en grain ; CO : cortex olfactif.

Une fois intégrés dans le bulbe, les néo-neurones formés à l'âge adulte sont donc fonctionnels, et communiquent de manière privilégiée avec les autres neurones déjà en place dans le réseau, grâce à l'établissement de connexions particulières. L'étude des mécanismes à l'origine de l'intégration fonctionnelle de ces néo-neurones dans les circuits préexistants est primordiale : en effet, une meilleure compréhension des processus impliqués pourrait permettre d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement de pathologies cérébrales chez l'humain.

Chapitre III

Une neurogenèse adulte chez l'humain ?

Dans le cadre de cette thèse, toutes les expériences ont été réalisées sur des souris : il est donc important de se demander si les résultats obtenus pourraient être ou non directement transposables chez l'humain. En effet, le processus de neurogenèse adulte n'est pas observé de manière identique chez toutes les espèces animales, et est notamment beaucoup plus étendu chez les poissons ou les oiseaux que chez les mammifères [Figure III.1] [Rakic (1985); Kaslin et al. (2008)].

Chez les primates, la neurogenèse adulte a tout d'abord été mise en évidence chez des ouistitis [Gould et al. (1998); Kempermann, Gage (1998)]. Des cellules proliératives dans les zones sous-ventriculaire et sous-granulaire de l'hippocampe, ainsi que de nouveaux neurones différenciés dans le bulbe olfactif et le gyrus denté, ont été ensuite détectés chez des espèces de macaques grâce à des injections de BrdU [Kornack, Rakic (1999, 2001a,b)]. Ces espèces étant phylogénétiquement plus proches de l'humain que les rongeurs, elles constituent de très bons modèles animaux pour appréhender la neurogenèse adulte humaine. Cependant, la démonstration formelle de la présence de nouveaux neurones directement chez l'humain est essentielle, et a été l'objet de très nombreuses études ; l'impossibilité d'utiliser certaines techniques chez l'humain sain rend néanmoins la tâche plus difficile. L'existence d'une neurogenèse adulte dans l'espèce humaine est donc, depuis des dizaines d'années et aujourd'hui encore, un sujet de controverse [Kempermann et al. (2018)].

La première observation de nouveaux neurones formés à l'âge adulte chez l'humain date d'il y a 20 ans [Eriksson et al. (1998)]. Dans cette étude, des patients d'une soixantaine d'années, et atteints d'un cancer, ont reçu une injection de BrdU dans le but initial de diagnostiquer le taux de prolifération de leur tumeur. L'analyse *post-mortem* de leurs cerveaux a permis de révéler la présence de neurones générés à l'âge adulte dans le gyrus denté de l'hippocampe, et de cellules proliératives dans la zone sous-ventriculaire, constituant une première preuve de l'existence d'une neurogenèse adulte chez l'humain.

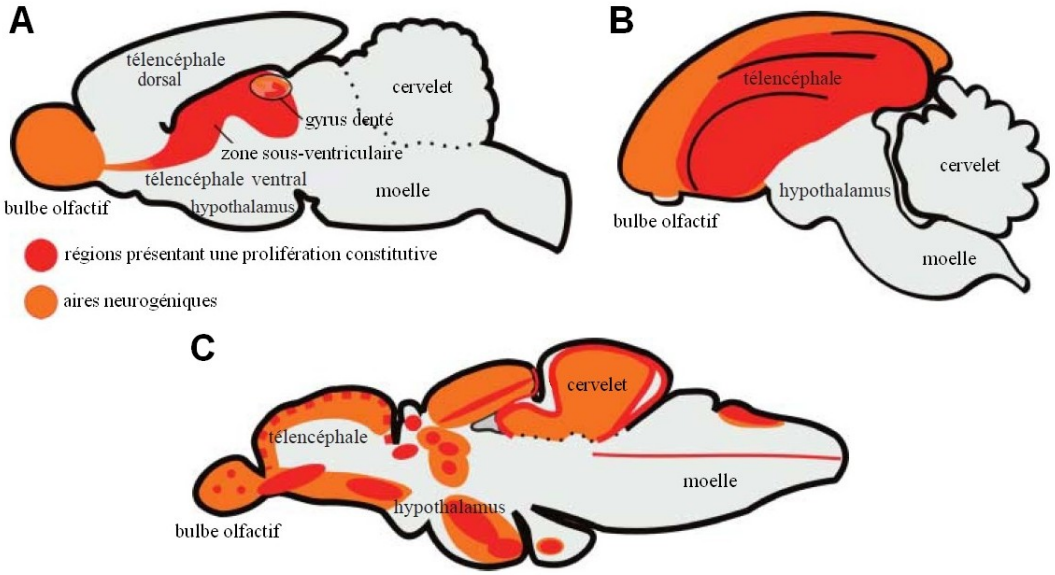

FIGURE III.1 – **La neurogenèse adulte à travers l'évolution**
(A) Chez les rongeurs (ici la souris), des nouveaux neurones sont produits dans le gyrus denté et le bulbe olfactif. (B) Chez les oiseaux (ici le rossignol), la neurogenèse adulte s'étend dans tout le télencéphale. (C) Chez les poissons (ici le poisson zèbre), des nouveaux neurones sont produits dans de multiples zones cérébrales, y compris l'hypothalamus ou le cervelet. Adapté d'après [Kaslin et al. (2008)].

Des études ont ensuite cherché à démontrer la présence d'un courant de migration rostral et de nouveaux neurones différenciées dans le bulbe olfactif. Si la présence de cellules souches prolifératives dans la zone sous-ventriculaire a bien été confirmée [Sanai et al. (2004); Quiñones-Hinojosa et al. (2006)], aucune preuve de l'existence d'un courant de migration rostral n'a pu être révélée dans ces premières études. L'absence de chaines de migration et de cellules présentant un phénotype migratoire laissaient alors à penser que la migration de neuroblastes jusqu'au bulbe olfactif n'avait pas lieu chez l'humain. Cependant, une autre équipe a ensuite montré qu'il existait bel et bien un courant de migration rostral chez l'humain, bien que de forme différente de celui des rongeurs [Curtis et al. (2007); Kam et al. (2009)] : le courant de migration rostral humain serait ainsi organisé autour d'une extension rostrale du ventricule latéral qui parviendrait jusqu'au bulbe olfactif. De plus, les chercheurs ont mis en évidence dans cette région des cellules présentant un phénotype migratoire, ainsi que des néo-neurones différenciés dans le bulbe olfactif. Quelques années plus tard, l'existence de nouveaux neurones parvenant jusqu'au bulbe olfactif humain a une nouvelle fois été mise à mal [Sanai et al. (2011); Wang et al. (2011)]. Il a été montré qu'un courant de migration rostral contenant de nombreux neuroblastes en migration était bien présent chez l'enfant ; les néo-neurones formés étaient ensuite intégrés soit dans le bulbe olfactif, soit dans le cortex préfrontal. En revanche, l'activité neurogénique, détectée notamment grâce à l'expression par les cellules de la doublecortine, un marqueur caractéristique des neurones immatures, diminuait ensuite

grandement durant l'enfance jusqu'à des niveaux extrêmement faibles chez l'adulte [Sanai et al. (2011)]. Seules quelques rares cellules en division ont pu être trouvées chez l'adulte dans le courant de migration rostral, et aucun neuroblaste n'a été mis en évidence dans le bulbe olfactif [Wang et al. (2011)].

Plus récemment, une nouvelle méthode a été développée : elle permet de déterminer l'âge des neurones présents dans le cerveau adulte grâce à la mesure du taux de Carbone 14 (^{14}C) dans leur ADN génomique [Spalding et al. (2005); Bergmann et al. (2012)]. Cette technique repose sur le fait que le niveau de ^{14}C atmosphérique était relativement stable, jusqu'aux années 1950 et aux nombreux essais nucléaires réalisés durant la Guerre Froide où il a dramatiquement augmenté. Suite au *Traité d'interdiction des essais nucléaires* signé en 1963, le niveau de ^{14}C atmosphérique a progressivement diminué, notamment en raison de son absorption par le biotope. En effet, le ^{14}C atmosphérique réagit avec l'oxygène pour former du $^{14}CO_2$, qui est absorbé par les végétaux lors de la photosynthèse : en mangeant ces végétaux et des animaux qui les consomment, l'humain intègre donc dans son corps du ^{14}C. Lorsque les cellules se divisent et que leur ADN est répliqué, elles intègrent alors du ^{14}C à une concentration correspondant à celle de l'atmosphère lors de leur formation. En mesurant le ^{14}C dans l'ADN génomique des neurones, et en déterminant quand la concentration correspondante était présente dans l'atmosphère, il est donc possible d'établir la date de naissance de ces cellules. Ainsi, si cet âge est inférieur à celui de l'individu, cela signifie que des nouveaux neurones se sont bien formés à l'âge adulte. Il a ainsi été montré que les neurones du bulbe olfactif étaient aussi âgés que l'individu qui les possède, démontrant l'absence de neurogenèse adulte dans cette région chez l'humain [Bergmann et al. (2012)]. Il est cependant important de préciser que cette étude a été réalisée sur une cohorte d'individus dont une grande partie souffrait de troubles neuropsychiatriques, consommait abusivement certaines drogues, et n'était probablement pas soumise à une importante stimulation olfactive [Macklis (2012)]. Sachant que tous ces facteurs sont connus pour diminuer la neurogenèse adulte dans les modèles animaux, les résultats obtenus pourraient donc être biaisés. En revanche, en utilisant la même technique de datation des neurones au ^{14}C, les chercheurs ont révélé qu'il existait bien une neurogenèse adulte chez l'humain dans le gyrus denté de l'hippocampe, et qu'elle ne déclinait que faiblement avec l'âge [Spalding et al. (2013); Kheirbek, Hen (2013)]. Ils ont ainsi estimé à environ 700 le nombre de nouveaux neurones produits chaque jour dans l'hippocampe chez l'humain adulte. De manière surprenante mais très intéressante, une autre étude a révélé l'existence d'une neurogenèse adulte dans une région non classiquement décrite chez les rongeurs : le striatum [Ernst et al., 2014]. Le striatum est adjacent à la zone sous-ventriculaire, où la quantité de neuroblastes est assez importante. Comme aucun nouveau neurone ne semble produit dans le bulbe olfactif chez l'humain adulte, il est aisé d'imaginer que les néo-neurones adultes du striatum dérivent des neuroblastes présents dans la zone sous-ventriculaire [Bergmann et al. (2015)]. L'existence d'une neurogenèse striatale adulte chez l'humain pourrait notamment être importante pour la flexibilité cognitive.

Après une période d'accalmie, le débat sur l'existence d'une neurogenèse adulte chez l'humain a été relancé cette année, avec la publication d'une étude sur la neurogenèse hippocampique. Via l'analyse de marqueurs de prolifération typiques des jeunes neurones, les chercheurs ont démontré que le nombre de nouveaux neurones générés dans le gyrus denté diminuait fortement durant l'enfance, et que la formation de néo-neurones était absente chez l'adulte, y compris chez des patients sains [Sorrells et al. (2018)]. Cependant, à peine un mois plus tard, une étude contradictoire a été publiée : selon ces chercheurs, la neurogenèse hippocampique chez l'humain persisterait bel et bien au cours de la vie [Boldrini et al. (2018)]. De manière intéressante, ces deux études sont basées sur la détection de marqueurs de prolifération, les protéines DCX et PSA-NCAM ; ce type d'analyse présente néanmoins de nombreuses contraintes techniques chez l'humain [Kempermann et al. (2018)]. En particulier, le « délai *post-mortem* » entre le décès de l'individu et la fixation du cerveau constitue un facteur crucial pour la détection de ces protéines ; il a notamment été montré que le niveau d'expression de la DCX diminue très rapidement après la mort chez l'humain [Kempermann et al. (2018)]. Ces délais étant en moyenne plus longs dans les expériences où la neurogenèse adulte n'est pas observée [Sorrells et al. (2018)], ils pourraient en partie expliquer les résultats contradictoires obtenus. De plus, les phases d'expression de ces marqueurs ne sont peut-être pas identiques entre les espèces ; il a ainsi été proposé que, chez l'humain, la prolifération pourrait être temporellement découplée de la production de nouveaux neurones, expliquant ainsi l'absence de marqueurs caractéristiques observée dans certains cas [Kempermann et al. (2018)]. Les procédures utilisées chez les rongeurs sont donc difficilement utilisables telles quelles chez l'humain. Enfin, l'état de santé des patients inclus dans ces études doit également être pris en considération : des troubles neurologiques ou psychiatriques pourraient en effet biaiser les résultats obtenus. A l'heure actuelle, le débat est donc toujours ouvert.

Quelque que soit l'issue de ce débat, il reste néanmoins intéressant de continuer à étudier la neurogenèse adulte chez la souris et les autres rongeurs. En effet, une bonne compréhension de ce processus pourrait permettre dans le futur de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour soigner des maladies du système nerveux central [Lie et al. (2005); Lois, Kelsch (2014); Shohayeb et al. (2018)]. Même si peu ou pas de nouveaux neurones sont produits à l'âge adulte chez l'humain, la présence de cellules progénitrices neurales est néanmoins claire et établie. En étudiant chez les rongeurs la neuroplasticité et les phénomènes à l'origine d'une augmentation de la neurogenèse, il pourrait alors être possible par la suite de transposer et déclencher ces mécanismes chez l'humain. La mobilisation des cellules souches neurales présentes dans le cerveau adulte et l'induction de la formation de néo-neurones pourraient favoriser le remplacement des neurones détruits par certaines maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, et ainsi freiner le développement de ces pathologies.

Bibliographie

Abraham Nixon M, Egger Veronica, Shimshek Derya R, Renden Robert, Fukunaga Izumi, Sprengel Rolf, Seeburg Peter H, Klugmann Matthias, Margrie Troy W, Schaefer Andreas T, Kuner Thomas. Synaptic inhibition in the olfactory bulb accelerates odor discrimination in mice // Neuron. 2010. 65, 3. 399–411.

Abraham Nixon M, Spors Hartwig, Carleton Alan, Margrie Troy W, Kuner Thomas, Schaefer Andreas T. Maintaining accuracy at the expense of speed : stimulus similarity defines odor discrimination time in mice // Neuron. 2004. 44, 5. 865–76.

Abraham Nixon M, Vincis Roberto, Lagier Samuel, Rodriguez Ivan, Carleton Alan. Long term functional plasticity of sensory inputs mediated by olfactory learning // eLife. 2014. 3. e02109.

Ache Barry W, Young Janet M. Olfaction : diverse species, conserved principles // Neuron. 2005. 48, 3. 417–430.

Adachi Kazuhide, Mirzadeh Zaman, Sakaguchi Masanori, Yamashita Toru, Nikolcheva Tania, Gotoh Yukiko, Peltz Gary, Gong Leyi, Kawase Takeshi, Alvarez-Buylla Arturo, Okano Hideyuki, Sawamoto Kazunobu. β-Catenin signaling promotes proliferation of progenitor cells in the adult mouse subventricular zone // Stem Cells. 2007. 25, 11. 2827–2836.

Adler Julius. Chemoreceptors in bacteria // Science. 1969. 166, 2. 1588–1597.

Adrian E D. The electrical activity of the mammalian olfactory bulb // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1950. 2, 1-4. 377–388.

Albertini Aurélie A V, Baquero Eduard, Ferlin Anna, Gaudin Yves. Molecular and cellular aspects of rhabdovirus entry // Viruses. 2012. 4, 1. 117–139.

Alonso Gérard, Prieto Monica, Chauvet Norbert. Tangential migration of young neurons arising from the subventricular zone of adult rats is impaired by surgical lesions passing through their natural migratory pathway // Journal of Comparative Neurology. 1999. 405, 4. 508–528.

Alonso Mariana, Lepousez Gabriel, Wagner Sébastien, Bardy Cedric, Gabellec Marie-Madeleine, Torquet Nicolas, Lledo Pierre-Marie. Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory // Nature Neuroscience. 2012. 15, 6. 897–904.

Alonso Mariana, Ortega-Pérez Inmaculada, Grubb Matthew S, Bourgeois Jean-Pierre, Charneau Pierre, Lledo Pierre-Marie. Turning astrocytes from the rostral migratory stream into neurons : a role for the olfactory sensory organ // Journal of Neuroscience. oct 2008. 28, 43. 11089–102.

Alonso Mariana, Viollet Cécile, Gabellec Marie-Madeleine, Meas-Yedid Vannary, Olivo-Marin Jean-Christophe, Lledo Pierre-Marie. Olfactory discrimination learning increases the survival of adult-born neurons in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. oct 2006. 26, 41. 10508–13.

Altman Joseph. Are new neurons formed in the brain of rats and cats // Science. 1962. January. 0–1.

Altman Joseph. Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats // Anatomical Record. 1963. 145. 573–591.

Altman Joseph. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis // Journal of Comparative Neurology. 1966. 137, 4. 433–457.

Altman Joseph, Das Gopal D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats // Journal of Comparative Neurology. 1965. 124, 3. 319–335.

Altman Joseph, Das Gopal D. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. IV. Cell proliferation in the anterior forebrain, with special reference to persisting neurogenesis in the olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 1969. 126, 3. 337–389.

Alvarez-Buylla Arturo. Mechanism of migration of olfactory bulb interneurons // Seminars in Cell and Developmental Biology. 1997. 8, 2. 207–213.

Alvarez-Buylla Arturo, García-Verdugo José Manuel, Tramontin Anthony D. A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells // Nature Reviews Neuroscience. 2001. 2, 4. 287–293.

Alvarez-Buylla Arturo, Kohwi Minoree, Nguyen Thuhien, Merkle Florian T. The heterogeneity of adult neural stem cells and the emerging complexity of their niche // Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. 2008. LXXIII. 357–365.

Alvarez-Buylla Arturo, Lim Daniel A. For the long run : maintaining germinal niches in the adult brain // Neuron. 2004. 41, 5. 683–686.

Amrein Irmgard. Adult hippocampal neurogenesis in natural populations of mammals // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2015. 7, 5. a021295.

Androutsellis-Theotokis Andreas, Leker Ronen R, Soldner Frank, Hoeppner Daniel J, Ravin Rea, Poser Steve W., Rueger Maria A., Bae Soo Kyung, Kittappa Raja, McKay Ronald D G. Notch signalling regulates stem cell numbers in vitro and in vivo // Nature. 2006. 442, 7104. 823–826.

Angot Elodie, Loulier Karine, Nguyen-Ba-Charvet Kim T, Gadeau Alain-Pierre, Ruat Martial, Traiffort Elisabeth. Chemoattractive activity of sonic hedgehog in the adult subventricular zone modulates the number of neural precursors reaching the olfactory bulb // Stem Cells. 2008. 26, 9. 2311–2320.

Anton E S, Ghashghaei H Troy, Weber Janet L, McCann Corey, Fischer Tobias M, Cheung Isla D, Gassmann Martin, Messing Albee, Klein Rudiger, Schwab Markus H, Lloyd K C Kent, Lai Cary. Receptor tyrosine kinase ErbB4 modulates neuroblast migration and placement in the adult forebrain // Nature Neuroscience. 2004. 7, 12. 1319–1328.

Apicella Alfonso, Yuan Qi, Scanziani Massimo, Isaacson Jeffry S. Pyramidal cells in piriform cortex receive convergent input from distinct olfactory bulb glomeruli // Journal of Neuroscience. 2010. 30, 42. 14255–14260.

Aqrabawi Afif J, Browne Caleb J, Dargaei Zahra, Garand Danielle, Khademullah C Sahara, Woodin Melanie A, Kim Jun Chul. Top-down modulation of olfactory-guided behaviours by the anterior olfactory nucleus pars medialis and ventral hippocampus // Nature Communications. 2016. 7. 1–9.

Araneda Ricardo C, Firestein Stuart. Adrenergic enhancement of inhibitory transmission in the accessory olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2006. 26, 12. 3292–3298.

Araneda Ricardo C, Kini Abhay D, Firestein Stuart. The molecular receptive range of an odorant receptor // Nature Neuroscience. 2000. 3, 12. 1248–1255.

Arenkiel Benjamin R, Hasegawa Hiroshi, Yi Jason J, Larsen Rylan S, Wallace Michael L, Philpot Benjamin D, Wang Fan, Ehlers Michael D. Activity-induced remodeling of olfactory bulb microcircuits revealed by monosynaptic tracing // PLoS ONE. 2011. 6, 12. e29423.

Aroniadou-Anderjaska Vassiliki, Ennis Matthew, Shipley Michael T. Glomerular synaptic responses to olfactory nerve input in rat olfactory bulb slices // Neuroscience. 1997. 79, 2. 425–434.

Aroniadou-Anderjaska Vassiliki, Zhou Fu-Ming, Priest Catherine A, Ennis Matthew, Shipley Michael T. Tonic and synaptically evoked presynaptic inhibition of sensory input to the rat olfactory bulb via GABA(B) heteroreceptors // Journal of Neurophysiology. 2000. 84, 3. 1194–1203.

Arruda-Carvalho Maithe, Akers Katherine G, Guskjolen Axel, Sakaguchi Masanori, Josselyn Sheena A, Frankland Paul W. Posttraining ablation of adult-generated olfactory granule cells degrades odor-reward memories // Journal of Neuroscience. nov 2014. 34, 47. 15793–15803.

Assens Alexis, Dal Col Julien, Njoku Anthony, Dietschi Quentin, Kan Chenda, Feinstein Paul, Carleton Alan, Rodriguez Ivan. Alteration of Nrp1 signaling at different stages of olfactory neuron maturation promotes glomerular shifts along distinct axes in the olfactory bulb // Development. 2016. August. dev.138941.

Atanasova Boriana, Thomas-Danguin Thierry, Chabanet Claire, Langlois Dominique, Nicklaus Sophie, Etiévant Patrick. Perceptual interactions in odour mixtures : odour quality in binary mixtures of woody and fruity wine odorants // Chemical Senses. 2005. 30, 3. 209–217.

Aungst Jason L, Heyward Phillip M, Puche Adam C, Karnup Sergei V, Hayar Abdallah, Szabo Gabor, Shipley Michael T. Centre-surround inhibition among olfactory bulb glomeruli // Nature. 2003. 426, 6967. 623–629.

Baker Harriet, Morel Kimberly, Stone Donna M, Maruniak Joel A. Adult naris closure profoundly reduces tyrosine hydroxylase expression in mouse olfactory bulb // Brain Research. 1993. 614, 1-2. 109–116.

Baker Sarah A, Baker K Adam, Hagg Theo. Dopaminergic nigrostriatal projections regulate neural precursor proliferation in the adult mouse subventricular zone // European Journal of Neuroscience. 2004. 20, 2. 575–579.

Balordi Francesca, Fishell Gord. Hedgehog signaling in the subventricular zone is required for both the maintenance of stem cells and the migration of newborn neurons // Journal of Neuroscience. 2007. 27, 22. 5936–5947.

Balu Ramani, Pressler R Todd, Strowbridge Ben W. Multiple modes of synaptic excitation of olfactory bulb granule cells // Journal of Neuroscience. 2007. 27, 21. 5621–5632.

Banasr Mounira, Hery Micheline, Printemps Richard, Daszuta Annie. Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone // Neuropsychopharmacology. 2004. 29, 3. 450–460.

Banerjee Arkarup, Marbach Fred, Anselmi Francesca, Koh Matthew S, Davis Martin B, Garcia da Silva Pedro, Delevich Kristen, Oyibo Hassana K, Gupta Priyanka, Li Bo, Albeanu Dinu F. An interglomerular circuit gates glomerular output and implements gain control in the mouse olfactory bulb // Neuron. 2015. 87, 1. 193–207.

Bardy Cedric, Alonso Mariana, Bouthour Walid, Lledo Pierre-Marie. How, when, and where new inhibitory neurons release neurotransmitters in the adult olfactory bulb // Journal of Neuroscience. dec 2010. 30, 50. 17023–34.

Bartolini Giorgia, Ciceri Gabriele, Marín Oscar. Integration of GABAergic interneurons into cortical cell assemblies : lessons from embryos and adults // Neuron. 2013. 79, 5. 849–864.

Bastien-Dionne Pierre-Olivier, David Linda S, Parent André, Saghatelyan Armen. Role of sensory activity on chemospecific populations of interneurons in the adult olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 2010. 518, 10. 1847–1861.

Bathellier Brice, Lagier Samuel, Faure Philippe, Lledo Pierre-Marie. Circuit properties generating gamma oscillations in a network model of the olfactory bulb // Journal of Neurophysiology. 2006. 2678 –2691.

Batista-Brito Renata, Close Jennie, Machold Robert, Fishell Gord. The distinct temporal origins of olfactory bulb interneuron subtypes // Journal of Neuroscience. 2008. 28, 15. 3966–3975.

Bauer Sylvain, Moyse Emmanuel, Jourdan François, Colpaert Francis, Martel Jean-Claude, Marien Marc. Effects of the α2-adrenoreceptor antagonist dexefaroxan on neurogenesis in the olfactory bulb of the adult rat in vivo : selective protection against neuronal death // Neuroscience. 2003. 117, 2. 281–291.

Bayer Shirley A, Yackel James W, Puri Prem S. Neurons in the rat dentate gyrus granular layer substantially increase during juvenile and adult life // Science. 1982. 216, May. 890–892.

Belluscio Leonardo, Katz Lawrence C. Symmetry, stereotypy, and topography of odorant representations in mouse olfactory bulbs // Journal of Neuroscience. 2001. 21, 6. 2113–2122.

Belluscio Leonardo, Lodovichi Claudia, Feinstein Paul, Mombaerts Peter, Katz Lawrence C. Odorant receptors instruct functional circuitry in the mouse olfactory bulb // Nature. 2002. 419, September. 296–300.

Belluzzi Ottorino, Benedusi Mascia, Ackman James, LoTurco Joseph J. Electrophysiological differentiation of new neurons in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2003. 23, 32. 10411–10418.

Belnoue Laure, Grosjean Noelle, Abrous Djoher Nora, Koehl Muriel. A critical time window for the recruitment of bulbar newborn neurons by olfactory discrimination learning // Journal of Neuroscience. 2011. 31, 3. 1010–1016.

Belvindrah Richard, Hankel Sabine, Walker John, Patton Bruce L, Muller Ulrich. Beta1 integrins control the formation of cell chains in the adult rostral migratory stream // Journal of Neuroscience. 2007. 27, 10. 2704–2717.

Belvindrah Richard, Nissant Antoine, Lledo Pierre-Marie. Abnormal neuronal migration changes the fate of developing neurons in the postnatal olfactory bulb // Journal of Neuroscience. may 2011. 31, 20. 7551–62.

Berglund Birgitta, Berglund Ulf, Lindvall Thomas. Psychological processing of odor mixtures // Psychological Review. 1976. 83, 6. 432–41.

Berglund Birgitta, Olsson Mats J. Odor-intensity interaction in binary mixtures // Journal of Experimental Psychology. 1993. 19, 2. 302–314.

Bergmann Olaf, Liebl Jakob, Bernard Samuel, Alkass Kanar, Yeung Maggie S Y, Steier Peter, Kutschera Walter, Johnson Lars, Landén Mikael, Druid Henrik, Spalding Kirsty L, Frisén Jonas. The age of olfactory bulb neurons in humans // Neuron. may 2012. 74, 4. 634–9.

Bergmann Olaf, Spalding Kirsty L, Frisén Jonas. Adult neurogenesis in humans // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2015. 7. 1–12.

Beshel Jennifer, Kopell Nancy, Kay Leslie M. Olfactory bulb gamma oscillations are enhanced with task demands // Journal of Neuroscience. 2007. 27, 31. 8358–8365.

Bodyak Natalya, Slotnick Burton. Performance of mice in an automated olfactometer : odor detection, discrimination and odor memory // Chemical Senses. 1999. 24, 6. 637–645.

Boldrini Maura, Fulmore Camille A, Tartt Alexandria N, Simeon Laika R, Pavlova Ina, Poposka Verica, Rosoklija Gorazd B, Stankov Aleksandar, Arango Victoria, Dwork Andrew J, Hen René, Mann J John. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging // Cell Stem Cell. 2018. 589–599.

Bolteus Anna J, Bordey Angélique. GABA release and uptake regulate neuronal precursor migration in the postnatal subventricular zone // Journal of Neuroscience. 2004. 24, 35. 7623–7631.

Bonfanti Luca, Theodosis Dionysia T. Expression of polysialylated neural cell adhesion molecule by proliferating cells in the subependymal layer of the adult rat, in its rostral extension and in the olfactory bulb // Neuroscience. 1994. 62, 1. 291–305.

Bonzano Sara, Bovetti Serena, Fasolo Aldo, Peretto Paolo, De Marchis Silvia. Odour enrichment increases adult-born dopaminergic neurons in the mouse olfactory bulb // European Journal of Neuroscience. 2014. 40, 10. 3450–3457.

Bovetti Serena, Bonzano Sara, Garzotto Donatella, Giannelli Serena G, Iannielli Angelo, Armentano Maria, Studer Michèle, De Marchis Silvia. COUP-TFI controls activity-dependent tyrosine hydroxylase expression in adult dopaminergic olfactory bulb interneurons // Development. 2013. 140, 24. 4850–4859.

Bovetti Serena, Hsieh Yi-Chun, Bovolin Patrizia, Perroteau Isabelle, Kazunori Toida, Puche Adam C. Blood vessels form a scaffold for neuroblast migration in the adult olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2007. 27, 22. 5976–5980.

Boyd Alison M, Kato Hiroyuki K, Komiyama Takaki, Isaacson Jeffry S. Broadcasting of cortical activity to the olfactory bulb // Cell Reports. 2015. 10, 7. 1032–1039.

Boyd Alison M, Sturgill James F, Poo Cindy, Isaacson Jeffry S. Cortical feedback control of olfactory bulb circuits // Neuron. 2012. 76, 6. 1161–1174.

Boyden Edward S, Zhang Feng, Bamberg Ernst, Nagel Georg, Deisseroth Karl. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity // Nature Neuroscience. 2005. 8, 9. 1263–1268.

Bozza Thomas, Feinstein Paul, Zheng Chen, Mombaerts Peter. Odorant receptor expression defines functional units in the mouse olfactory system // Journal of Neuroscience. 2002. 22, 8. 3033–3043.

Brann Jessica H, Firestein Stuart. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system // Frontiers in Neuroscience. 2014. 8, June. 1–11.

Braun Thomas, Voland Petra, Kunz Lars, Prinz Christian, Gratzl Manfred. Enterochromaffin cells of the human gut : sensors for spices and odorants // Gastroenterology. 2007. 132, 5. 1890–1901.

Brechbühl Julien, Klaey Magali, Broillet Marie-Christine. Grueneberg ganglion cells mediate alarm pheromone detection in mice // Science. 2008. 321, 5956. 1092–1095.

Breer Heinz, Fleischer Jörg, Strotmann Jörg. The sense of smell : multiple olfactory subsystems // Cellular and Molecular Life Sciences. 2006. 63, 13. 1465–1475.

Breton-Provencher Vincent, Bakhshetyan Karen, Hardy Delphine, Bammann Rodrigo R, Cavarretta Francesco, Snapyan Marina, Côté Daniel, Migliore Michele, Saghatelyan Armen. Principal cell activity induces spine relocation of adult-born interneurons in the olfactory bulb // Nature Communications. 2016. 7. 12659.

Breton-Provencher Vincent, Côté Daniel, Saghatelyan Armen. Activity of the principal cells of the olfactory bulb promotes a structural dynamic on the distal dendrites of immature adult-born granule cells via activation of NMDA receptors. // Journal of Neuroscience. 2014. 34, 5. 1748–59.

Breton-Provencher Vincent, Lemasson Morgane, Peralta Modesto R, Saghatelyan Armen. Interneurons produced in adulthood are required for the normal functioning of the olfactory bulb network and for the execution of selected olfactory behaviors. // Journal of Neuroscience. dec 2009. 29, 48. 15245–57.

Breton-Provencher Vincent, Saghatelyan Armen. Newborn neurons in the adult olfactory bulb : unique properties for specific odor behavior // Behavioural Brain Research. 2012. 227, 2. 480–489.

Brezun J M, Daszuta Annie. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats // Neuroscience. 1999. 89, 4. 999–1002.

Brill Julia, Shao Zuoyi, Puche Adam C, Wachowiak Matt, Shipley Michael T. Serotonin increases synaptic activity in olfactory bulb glomeruli // Journal of Neurophysiology. 2016. 115, 3. 1208–1219.

Brill Monika S, Ninkovic Jovica, Winpenny Eleanor, Hodge Rebecca D, Ozen Ilknur, Yang Roderick, Lepier Alexandra, Gascón Sergio, Erdelyi Ferenc, Szabo Gabor, Parras Carlos, Guillemot Francois, Frotscher Michael, Berninger Benedikt, Hevner Robert F, Raineteau Olivier, Götz Magdalena. Adult generation of glutamatergic olfactory bulb interneurons // Nature Neuroscience. 2009. 12, 12. 1524–1533.

Briñón Jesus G, Martínez-Guijarro Francisco José, Bravo Ignacio G, Arévalo Rosario, Crespo Carlos, Okazaki Katsuo, Hidaka Hiroyoshi, Aijón José, Alonso José R. Coexpression of neurocalcin with other calcium-binding proteins in the rat main olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 1999. 407, April 1998. 404–414.

Brown Jason P, Couillard-Després Sébastien, Cooper-Kuhn Christiana M, Winkler Jürgen, Aigner Ludwig, Kuhn H. Georg. Transient expression of doublecortin during adult neurogenesis // Journal of Comparative Neurology. 2003. 467, 1. 1–10.

Brunert Daniela, Tsuno Yusuke, Rothermel Markus, Shipley Michael T, Wachowiak Matt. Cell-type-specific modulation of sensory responses in olfactory bulb circuits by serotonergic projections from the raphe nuclei // Journal of Neuroscience. 2016. 36, 25. 6820–6835.

Brunjes Peter C, Illig Kurt R, Meyer Elizabeth A. A field guide to the anterior olfactory nucleus (cortex) // Brain Research Reviews. 2005. 50, 2. 305–335.

Buck Linda, Axel Richard. A novel multigene family may encode odorant receptors : A molecular basis for odor recognition // Cell. 1991. 65, 1. 175–187.

Buonviso Nathalie, Amat Corine, Litaudon Philippe, Roux Stephane, Royet Jean-Pierre, Farget Vincent, Sicard Gilles. Rhythm sequence through the olfactory bulb layers during the time window of a respiratory cycle // European Journal of Neuroscience. 2003. 17, 9. 1811–1819.

Burton Shawn D, LaRocca Greg, Liu Annie, Cheetham Claire E J, Urban Nathaniel N. Olfactory bulb deep short-axon cells mediate widespread inhibition of tufted cell apical dendrites // Journal of Neuroscience. 2017. 37, 5. 1117–1138.

Burton Shawn D, Urban Nathaniel N. Greater excitability and firing irregularity of tufted cells underlies distinct afferent-evoked activity of olfactory bulb mitral and tufted cells // Journal of Physiology. 2014. 592, 10. 2097–2118.

Burton Shawn D, Urban Nathaniel N. Rapid feedforward inhibition and asynchronous excitation regulate granule cell activity in the mammalian main olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2015. 35, 42. 14103–14122.

Bushdid Caroline, Magnasco Marcello O, Vosshall Leslie B, Keller Andreas. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli // Science. 2014. 343, August. 1370–1373.

Busto Germain U, Elie Julie E, Kermen Florence, Garcia Samuel, Sacquet Joëlle, Jourdan François, Marcel Dominique, Mandairon Nathalie, Didier Anne. Expression of Zif268 in the granule cell layer of the adult mouse olfactory bulb is modulated by experience // European Journal of Neuroscience. 2009. 29, 7. 1431–9.

Bywalez Wolfgang G, Patirniche Dinu, Rupprecht Vanessa, Stemmler Martin, Herz Andreas V M, Pálfi Dénes, Rózsa Balázs, Egger Veronica. Local postsynaptic voltage-gated sodium channel activation in dendritic spines of olfactory bulb granule cells // Neuron. 2015. 85, 3. 590–601.

Calu Donna J, Roesch Matthew R, Stalnaker Thomas A, Schoenbaum Geoffrey. Associative encoding in posterior piriform cortex during odor discrimination and reversal learning // Cerebral Cortex. 2007. 17, 6. 1342–1349.

Cameron Heather A, Mckay Ronald D G. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus // Journal of Comparative Neurology. 2001. 435, 4. 406–417.

Cang Jianhua, Isaacson Jeffry S. In vivo whole-cell recording of odor-evoked synaptic transmission in the rat olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2003. 23, 10. 4108–4116.

Carlén Marie, Cassidy Robert M, Brismar Hjalmar, Smith Gregory A, Enquist Lynn W, Frisén Jonas. Functional integration of adult-born neurons // Current Biology. 2002. 12, 7. 606–608.

Carleton Alan, Petreanu Leopoldo T, Lansford Rusty, Alvarez-Buylla Arturo, Lledo Pierre-Marie. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb // Nature Neuroscience. 2003. 6, 5. 507–518.

Carlson Greg C, Shipley Michael T, Keller Asaf. Long-lasting depolarizations in mitral cells of the rat olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2000. 20, 5. 2011–21.

Carlson Kaitlin S, Whitney Meredith S, Gadziola Marie A, Deneris Evan S, Wesson Daniel W. Preservation of essential odor-guided behaviors and odor-based reversal learning after targeting adult brain serotonin synthesis // eNeuro. 2016. 3, October.

Carson Keith A. Quantitative localization of neurons projecting to the mouse main olfactory bulb // Brain Research Bulletin. 1984. 12, 6. 629–634.

Castillo Pablo E, Carleton Alan, Vincent Jean-Didier, Lledo Pierre-Marie. Multiple and opposing roles of cholinergic transmission in the main olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 1999. 19, 21. 9180–9191.

Cazakoff Brittany N, Lau Billy Y B, Crump Kerensa L, Demmer Heike S, Shea Stephen D. Broadly tuned and respiration-independent inhibition in the olfactory bulb of awake mice // Nature Neuroscience. 2014. 17, 4. 569–576.

Challis Rosemary C, Tian Huikai, Wang Jue, He Jiwei, Jiang Jianbo, Chen Xuanmao, Yin Wenbin, Connelly Timothy, Ma Limei, Yu C Ron, Pluznick Jennifer L, Storm Daniel R, Huang Liquan, Zhao Kai, Ma Minghong. An olfactory cilia pattern in the mammalian nose ensures high sensitivity to odors // Current Biology. 2015. 25, 19. 2503–2512.

Challis Rosemary C, Tian Huikai, Yin Wenbin, Ma Minghong. Genetic ablation of type III adenylyl cyclase exerts region-specific effects on cilia architecture in the mouse nose // PLoS ONE. 2016. 11, 3. 4–11.

Chapuis Julie, Wilson Donald A. Bidirectional plasticity of cortical pattern recognition and behavioral sensory acuity // Nature Neuroscience. 2012. 15, 1. 155–161.

Charpak Serge. Odor-evoked calcium signals in dendrites of rat mitral cells // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001. 98, 3. 1230–1234.

Chazal Geneviève, Durbec Pascale, Jankovski Aleksandar, Rougon Geneviève, Cremer Harold. Consequences of neural cell adhesion molecule deficiency on cell migration in the rostral migratory stream of the mouse. // Journal of Neuroscience. 2000. 20, 4. 1446–57.

Chen Chien-Fu F, Zou Dong-Jing, Altomare Clara, Xu Lu, Greer Charles A, Firestein Stuart. Nonsensory target-dependent organization of piriform cortex // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2014. 111, 47. 16931–16936.

Chen Wei R, Xiong Wenhui, Shepherd Gordon M. Analysis of relations between NMDA receptors and GABA release at olfactory bulb reciprocal synapses // Neuron. 2000. 25, 3. 625–633.

Cheng Mei Fang. Hypothalamic neurogenesis in the adult brain // Frontiers in Neuroendocrinology. 2013. 34, 3. 167–178.

Chiaramello S, Dalmasso G, Bezin Laurent, Marcel Dominique, Jourdan François, Peretto Paolo, Fasolo Aldo, De Marchis Silvia. BDNF/TrkB interaction regulates migration of SVZ precursor cells via PI3-K and MAP-K signalling pathways // European Journal of Neuroscience. 2007. 26, 7. 1780–1790.

Choy Julian M C, Suzuki Norimitsu, Shima Yasuyuki, Budisantoso Timotheus, Nelson Sacha B, Bekkers John M. Optogenetic mapping of intracortical circuits originating from semilunar cells in the piriform cortex // Cerebral Cortex. 2017. 27, 1. 589–601.

Christie Jason M, Bark Christine, Hormuzdi Sheriar G, Helbig Ingo, Monyer Hannah, Westbrook Gary L. Connexin36 mediates spike synchrony in olfactory bulb glomeruli // Neuron. 2005. 46, 5. 761–772.

Christie Jason M, Westbrook Gary L. Lateral excitation within the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2006. 26, 8. 2269–2277.

Chu Monica W, Li Wankun L, Komiyama Takaki. Balancing the robustness and efficiency of odor representations during learning // Neuron. 2016. 92, 1. 174–186.

Chung Kwanghun, Wallace Jenelle, Kim Sung Yon, Kalyanasundaram Sandhiya, Andalman Aaron S, Davidson Thomas J, Mirzabekov Julie J, Zalocusky Kelly A, Mattis Joanna, Denisin Aleksandra K, Pak Sally, Bernstein Hannah, Ramakrishnan Charu, Grosenick Logan, Gradinaru Viviana, Deisseroth Karl. Structural and molecular interrogation of intact biological systems // Nature. 2013. 497, 7449. 332–337.

Ciabatti Ernesto, González-Rueda Ana, Mariotti Letizia, Morgese Fabio, Tripodi Marco. Life-long genetic and functional access to neural circuits using self-inactivating rabies virus // Cell. 2017. 170, 2. 382–392.e14.

Ciombor Kelly J, Ennis Matthew, Shipley Michael T. Norepinephrine increases rat mitral cell excitatory responses to weak olfactory nerve input via alpha-1 receptors in vitro // Neuroscience. 1999. 90, 2. 595–606.

Clancy Andrew N, Schoenfeld Thomas A, Forbes William B, Macrides Foteos. The spatial organization of the peripheral olfactory system of the hamster. Part II : Receptor surfaces and odorant passageways within the nasal cavity // Brain Research Bulletin. 1994. 34, 3. 211–241.

Codega Paolo, Silva-Vargas Violeta, Paul Alex, Maldonado-Soto Angel R, DeLeo Annina M, Pastrana Erika, Doetsch Fiona. Prospective identification and purification of quiescent adult neural stem cells from their in vivo niche // Neuron. 2014. 82, 3. 545–559.

Conover Joanne C, Doetsch Fiona, García-Verdugo José Manuel, Gale Nicholas W, Yancopoulos George D, Alvarez-Buylla Arturo. Disruption of Eph/ephrin signaling affects migration and proliferation in the adult subventricular zone // Nature Neuroscience. 2000. 3, 11. 1091–1097.

Cooper-Kuhn Christiana M, Winkler Jürgen, Kuhn H Georg. Decreased neurogenesis after cholinergic forebrain lesion in the adult rat // Journal of Neuroscience Research. 2004. 77, 2. 155–165.

Craig Constance G, Tropepe Vince, Morshead Cindi M, Reynolds Brent A, Weiss Samuel, Van der Kooy Derek. In vivo growth factor expansion of endogenous subependymal neural precursor cell populations in the adult mouse brain // Journal of Neuroscience. 1996. 16, 8. 2649–2658.

Croy Ilona, Symmank Anja, Schellong Julia, Hummel Cornelia, Gerber Johannes, Joraschky Peter, Hummel Thomas. Olfaction as a marker for depression // Journal of Affective Disorders. 2014. 264, 4. 631–638.

Curtis Maurice A, Kam Monica, Nannmark Ulf, Anderson Michelle F, Zetterstrom Axell Mathilda, Wikkelso Carsten, Holtas Stig, Van Roon-Mom Willeke M C, Björk-Eriksson Thomas, Nordborg Claes, Frisén Jonas, Dragunow Michael, Faull Richard L M, Eriksson Peter S. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension // Science. 2007. 315, March. 1243–1249.

D'Souza Rinaldo D, Vijayaraghavan Sukumar. Nicotinic receptor-mediated filtering of mitral cell responses to olfactory nerve inputs involves the alpha3-beta4 subtype // Journal of Neuroscience. 2012. 32, 9. 3261–3266.

D'Souza Rinaldo D, Vijayaraghavan Sukumar. Paying attention to smell : cholinergic signaling in the olfactory bulb // Frontiers in Synaptic Neuroscience. 2014. 6, SEP. 1–11.

Davenne Marc, Custody Caroline, Charneau Pierre, Lledo Pierre-Marie. In vivo imaging of migrating neurons in the mammalian forebrain // Chemical Senses. 2005. 30 SUPPL., suppl 1. 115–116.

David Linda S, Schachner Melitta, Saghatelyan Armen. The extracellular matrix glycoprotein tenascin-R affects adult but not developmental neurogenesis in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2013. 33, 25. 10324–10339.

Davis Barry J, Macrides Foteos. The organization of centrifugal projections from the anterior olfactory nucleus, ventral hippocampal rudiment, and piriform cortex to the main olfactory bulb in the hamster : An autoradiographic study // Journal of Comparative Neurology. 1981. 203, 3. 475–493.

Davis Barry J, Macrides Foteos, Youngs William M, Schneider Stephen P, Rosene Douglas L. Efferents and centrifugal afferents of the main and accessory olfactory bulbs in the hamster // Brain Research Bulletin. 1978. 3, 1. 59–72.

De Bruijn Maaike J, Bender Michael. Olfactory cues are more effective than visual cues in experimentally triggering autobiographical memories // Memory. 2018. 26, 4. 547–558.

De Carlos Juan A, López-Mascaraque Laura, Valverde Facundo. The telencephalic vesicles are innervated by olfactory placode-derived cells : a possible mechanism to induce neocortical development // Neuroscience. 1995. 68, 4. 1167–1178.

De Olmos Jose, Hardy Hay, Heimer Lennart. The afferent connections of the main and the accessory olfactory bulb formations in the rat : an experimental HRP-study // Journal of Comparative Neurology. 1978. 181, 2. 213–244.

De Saint Jan Didier, Hirnet Daniela, Westbrook Gary L, Charpak Serge. External tufted cells drive the output of olfactory bulb glomeruli // Journal of Neuroscience. 2009. 29, 7. 2043–2052.

De Saint Jan Didier, Westbrook Gary L. Disynaptic amplification of metabotropic glutamate receptor 1 responses in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2007. 27, 1. 132–140.

Debarbieux Frank, Audinat Etienne, Charpak Serge. Action potential propagation in dendrites of rat mitral cells in vivo // Journal of Neuroscience. 2003. 23, 13. 5553–5560.

Deisseroth Karl. Optogenetics // Nature Methods. 2011. 8, 1. 26–29.

Denizet Marie, Cotter Laurent, Lledo Pierre-Marie, Lazarini Françoise. Sensory deprivation increases phagocytosis of adult-born neurons by activated microglia in the olfactory bulb // Brain, Behavior, and Immunity. 2017. 60. 38–43.

Deshpande Aditi, Bergami Matteo, Ghanem Alexander, Conzelmann Karl-Klaus, Lepier Alexandra, Götz Magdalena, Berninger Benedikt. Retrograde monosynaptic tracing reveals the temporal evolution of inputs onto new neurons in the adult dentate gyrus and olfactory bulb // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013. 110, 12. E1152–E1161.

Devore Sasha, De Almeida Licurgo, Linster Christiane. Distinct roles of bulbar muscarinic and nicotinic receptors in olfactory discrimination learning // Journal of Neuroscience. 2014. 34, 34. 11244–11260.

Devore Sasha, Linster Christiane. Noradrenergic and cholinergic modulation of olfactory bulb sensory processing // Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2012. 6, August. 52.

Devore Sasha, Manella Laura C, Linster Christiane. Blocking muscarinic receptors in the olfactory bulb impairs performance on an olfactory short-term memory task // Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2012. 6, September. 59.

Devore Sasha, Pender-Morris Nathaniel, Dean Owen, Smith David, Linster Christiane. Basal forebrain dynamics during non-associative and associative olfactory learning // Journal of Neurophysiology. 2015. 14853. 423–433.

Diodato Assunta, Ruinart De Brimont Marion, Yim Yeong Shin, Derian Nicolas, Perrin Sandrine, Pouch Juliette, Klatzmann David, Garel Sonia, Choi Gloria B, Fleischmann Alexander. Molecular signatures of neural connectivity in the olfactory cortex // Nature Communications. 2016. 7. 1–10.

Doetsch Fiona, Caillé Isabelle, Lim Daniel A, García-Verdugo José Manuel, Alvarez-Buylla Arturo. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain // Cell. 1999. 97, 6. 703–716.

Doetsch Fiona, García-Verdugo José Manuel, Alvarez-Buylla Arturo. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain // Journal of Neuroscience. 1997. 17(13), 13. 5046–61.

Doetsch Fiona, García-Verdugo José Manuel, Caille Isabelle, Alvarez-Buylla Arturo, Chao Moses V, Casaccia-Bonnefil Patrizia. Lack of the cell-cycle inhibitor p27Kip1 results in selective increase of transit-amplifying cells for adult neurogenesis. // Journal of Neuroscience. 2002a. 22, 6. 2255–64.

Doetsch Fiona, Petreanu Leopoldo, Caille Isabelle, García-Verdugo José Manuel, Alvarez-Buylla Arturo. EGF converts transit-amplifying neurogenic precursors in the adult brain into multipotent stem cells // Neuron. 2002b. 36, 6. 1021–1034.

Doty Richard L. An examination of relationships between the pleasantness, intensity, and concentration of 10 odorous stimuli // Perception & Psychophysics. 1975. 17, 5. 492–496.

Doucette Wilder, Gire David H, Whitesell Jennifer, Carmean Vanessa, Lucero Mary T, Restrepo Diego. Associative cortex features in the first olfactory brain relay station // Neuron. 2011. 69, 6. 1176–1187.

Doucette Wilder, Milder Julie, Restrepo Diego. Adrenergic modulation of olfactory bulb circuitry affects odor discrimination // Learning & Memory. 2007. 14, 8. 539–547.

Doucette Wilder, Restrepo Diego. Profound context-dependent plasticity of mitral cell responses in olfactory bulb // PLoS Biology. oct 2008. 6, 10. e258.

Duchamp-Viret Patricia, Chaput Michel A, Duchamp André. Odor response properties of rat olfactory receptor neurons // Science. 1999. 284, 5423. 2171–2174.

Dulac Catherine, Torello A Thomas. Molecular detection of pheromone signals in mammals : from genes to behaviour // Nature Reviews Neuroscience. 2003. 4, 7. 551–562.

Dulac Catherine, Wagner Shlomo. Genetic analysis of brain circuits underlying pheromone signaling // Annual Review of Genetics. 2006. 40, 1. 449–467.

Durand Marielle, Coronas Valérie, Jourdan François, Quirion Rémi. Developmental and aging aspects of the cholinergic innervation of the olfactory bulb // International Journal of Developmental Neuroscience. 1998. 16, 7-8. 777–785.

Eckmeier Dennis, Shea Stephen D. Noradrenergic plasticity of olfactory sensory neuron inputs to the main olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2014. 34, 46. 15234–15243.

Economo Michael N, Hansen Kyle R, Wachowiak Matt. Control of mitral/tufted cell output by selective inhibition among olfactory bulb glomeruli // Neuron. 2016. 1–15.

Egger Veronica, Svoboda Karel, Mainen Zachary F. Mechanisms of lateral inhibition in the olfactory bulb : efficiency and modulation of spike-evoked calcium influx into granule cells // Journal of Neuroscience. 2003. 23, 20. 7551–7558.

Egger Veronica, Svoboda Karel, Mainen Zachary F. Dendrodendritic synaptic signals in olfactory bulb granule cells : local spine boost and global low-threshold spike // Journal of Neuroscience. 2005. 25, 14. 3521–3530.

Ennis Matthew, Zhou Fu-Ming, Ciombor Kelly J, Aroniadou-Anderjaska Vassiliki, Hayar Abdallah, Borrelli Emiliana, Zimmer Lee A, Margolis Frank L, Shipley Michael T. Dopamine D2 receptor–mediated presynaptic inhibition of olfactory nerve terminals // Journal of Neurophysiology. 2001. 86, December. 2986–2997.

Enwere Emeka, Shingo Tetsuro, Gregg Christopher, Fujikawa Hirokazu, Ohta Shigeki, Weiss Samuel. Aging results in reduced epidermal growth factor receptor signaling, diminished olfactory neurogenesis, and deficits in fine olfactory discrimination // Journal of Neuroscience. sep 2004. 24, 38. 8354–65.

Eriksson Peter S, Perfilieva Ekaterina, Bjork-Eriksson Thomas, Alborn Ann-Marie, Nordborg Claes, Peterson Daniel, Gage Fred H. Neurogenesis in the adult human hippocampus // Nature Medicine. 1998. 4, 11. 1313–1317.

Escada Pedro Alberto, Lima Carlos, Madeira da Silva José. The human olfactory mucosa // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2009. 266, 11. 1675–1680.

Espósito M Soledad, Piatti Verónica C, Laplagne Diego A, Morgenstern Nicolás A, Ferrari Carina C, Pitossi Fernando J, Schinder Alejandro F. Neuronal differentiation in the adult hippocampus recapitulates embryonic development // Journal of Neuroscience. 2005. 25, 44. 10074–10086.

Evans Jenafer, Sumners Colin, Moore Jennifer, Huentelman Matthew J, Deng Jie, Gelband Craig H, Shaw Gerry. Characterization of mitotic neurons derived from adult rat hypothalamus and brain stem // Journal of Neurophysiology. 2002. 87, 2. 1076–85.

Eyre Mark D, Antal Miklos, Nusser Zoltan. Distinct deep short-axon cell subtypes of the main olfactory bulb provide novel intrabulbar and extrabulbar GABAergic connections // Journal of Neuroscience. 2008. 28, 33. 8217–8229.

Eyre Mark D, Kerti Katalin, Nusser Zoltan. Molecular diversity of deep short-axon cells of the rat main olfactory bulb // European Journal of Neuroscience. 2009. 29, 7. 1397–1407.

Feierstein Claudia E, Lazarini Françoise, Wagner Sébastien, Gabellec Marie-Madeleine, De Chaumont Fabrice, Olivo-Marin Jean-Christophe, Boussin François D, Lledo Pierre-Marie, Gheusi Gilles. Disruption of adult neurogenesis in the olfactory bulb affects social interaction but not maternal behavior // Frontiers in Behavioral Neuroscience. jan 2010. 4, December. 176.

Feinstein Paul, Bozza Thomas, Rodriguez Ivan, Vassalli Anne, Mombaerts Peter. Axon guidance of mouse olfactory sensory neurons by odorant receptors and the B2 adrenergic receptor // Cell. 2004. 117, 6. 833–846.

Feinstein Paul, Mombaerts Peter. A contextual model for axonal sorting into glomeruli in the mouse olfactory system // Cell. 2004. 117, 6. 817–831.

Feliciano David M, Bordey Angélique, Bonfanti Luca. Noncanonical sites of adult neurogenesis in the mammalian brain // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2015. October.

Ferraris Nicoletta, Perroteau Isabelle, De Marchis Silvia, Fasolo Aldo, Bovolin Patrizia. Glutamatergic deafferentation of olfactory bulb modulates the expression of mGluR1a mRNA // Neuroreport. 1997. 8, 8. 1949–1953.

Ferry Barbara, Ferreira Guillaume, Traissard Natalia, Majchrzak Monique. Selective involvement of the lateral entorhinal cortex in the control of the olfactory memory trace during conditioned odor aversion in the rat // Behavioral Neuroscience. 2006. 120, 5. 1180–1186.

Fiala André, Suska Anna, Schlüter Oliver M. Optogenetic approaches in neuroscience // Current Biology. 2010. 20, 20. R897–R903.

Firestein Stuart. How the olfactory system makes sense of scent // Nature. 2001. 413, 6852. 211–218.

Fiske Brian K, Brunjes Peter C. Cell death in the developing and sensory-deprived rat olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 2001. 431, 3. 311–319.

Franks Kevin M, Isaacson Jeffry S. Synapse-specific downregulation of NMDA receptors by early experience : A critical period for plasticity of sensory input to olfactory cortex // Neuron. 2005. 47, 1. 101–114.

Franks Kevin M, Russo Marco J, Sosulski Dara L, Mulligan Abigail A, Siegelbaum Steven A, Axel Richard. Recurrent circuitry dynamically shapes the activation of piriform cortex // Neuron. 2011. 72, 1. 49–56.

Friedrich Rainer W. Mechanisms of odor discrimination : neurophysiological and behavioral approaches // Trends in Neurosciences. 2006. 29, 1. 40–47.

Fu Wenyu, Le Maître Erwan, Fabre Véronique, Bernard Jean-Francois, Xu Zhi-Qing David, Hökfelt Tomas. Chemical neuroanatomy of the dorsal raphe nucleus and adjacent structures of the mouse brain // Journal of Comparative Neurology. 2010. 518, 17. 3464–3494.

Fuentealba Luis C, Rompani Santiago B, Parraguez Jose I, Obernier Kirsten, Romero Ricardo, Cepko Constance L, Alvarez-Buylla Arturo. Embryonic origin of postnatal neural stem cells // Cell. 2015. 161, 7. 1644–1655.

Fukunaga Izumi, Berning Manuel, Kollo Mihaly, Schmaltz Anja, Schaefer Andreas T. Two distinct channels of olfactory bulb output // Neuron. 2012. 75, 2. 320–329.

Fukunaga Izumi, Herb Jan T, Kollo Mihaly, Boyden Edward S, Schaefer Andreas T. Independent control of gamma and theta activity by distinct interneuron networks in the olfactory bulb // Nature Neuroscience. 2014. 17, 9. 1208–1216.

Fülle Hans-Jürgen, Vassar Robert, Foster David C, Yang Ruey-Bing, Axel Richard, Garbers David L. A receptor guanylyl cyclase expressed specifically in olfactory sensory neurons // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1995. 92, 8. 3571–3575.

Gadziola Marie A, Tylicki Kate A, Christian Diana L, Wesson Daniel W. The olfactory tubercle encodes odor valence in behaving mice // Journal of Neuroscience. 2015. 35, 11. 4515–27.

Gage Fred H. Mammalian neural stem cells // Science. 2000. 287, 5457. 1433–1438.

Gage Fred H, Coates Penelope W, Palmer Theo D, Kuhn H Georg, Fisher Lisa J, Suhonen Jaana O, Peterson Daniel A, Suhr Steve T, Ray Jasodhara. Survival and differentiation of adult neuronal progenitor cells transplanted to the adult brain // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1995. 92, 25. 11879–11883.

Galliano Elisa, Franzoni Eleonora, Breton Marine, Chand Annisa N, Byrne Darren J, Murthy Venkatesh N, Grubb Matthew S. Embryonic and postnatal neurogenesis produce functionally distinct subclasses of dopaminergic neuron // eLife. 2018. 1300, 088301. 1–44.

Garcia A Denise R, Doan Ngan B, Imura Tetsuya, Bush Toby G, Sofroniew Michael V. GFAP-expressing progenitors are the principal source of constitutive neurogenesis in adult mouse forebrain // Nature Neuroscience. 2004. 7, 11. 1233–1241.

Garcia Isabella, Quast Kathleen B, Huang Longwen, Herman Alexander M, Selever Jennifer, Deussing Jan M, Justice Nicholas J, Arenkiel Benjamin R. Local CRH signaling promotes synaptogenesis and circuit integration of adult-born neurons // Developmental Cell. 2014. 30, 6. 645–659.

García-Marqués Jorge, De Carlos Juan A, Greer Charles A, López-Mascaraque Laura. Different astroglia permissivity controls the migration of olfactory bulb interneuron precursors // Glia. 2010. 58, 2. 218–230.

Garrett Lillian, Zhang Jingzhong, Zimprich Annemarie, Niedermeier Kristina M, Fuchs Helmut, Gailus-Durner Valerie, Hrabě de Angelis Martin, Vogt Weisenhorn Daniela, Wurst Wolfgang, Hölter Sabine M. Conditional reduction of adult-born doublecortin-positive neurons reversibly impairs selective behaviors // Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2015. 9, November. 1–15.

Gengatharan Archana, Bammann Rodrigo R, Saghatelyan Armen. The role of astrocytes in the generation, migration, and integration of new neurons in the adult olfactory bulb // Frontiers in Neuroscience. 2016. 10, April. 149.

Geramita Matthew A, Burton Shawn D, Urban Nathaniel N. Distinct lateral inhibitory circuits drive parallel processing of sensory information in the mammalian olfactory bulb // eLife. 2016.

Gerkin Richard C, Castro Jason B. The number of olfactory stimuli that humans can discriminate is still unknown // eLife. 2015. 4, July 2015. 1–15.

Ghanem Alexander, Conzelmann Karl-Klaus. G gene-deficient single-round rabies viruses for neuronal circuit analysis // Virus Research. 2015.

Gheusi Gilles, Cremer Harold, McLean Heather, Chazal Geneviève, Vincent Jean-Didier, Lledo Pierre-Marie. Importance of newly generated neurons in the adult olfactory bulb

for odor discrimination // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000. 97, 4. 1823–1828.

Gheusi Gilles, Lledo Pierre-Marie. Adult neurogenesis in the olfactory system shapes odor memory and perception. 208. 2014. 1. 157–75.

Ghosh Sulagna, Larson Stephen D, Hefzi Hooman, Marnoy Zachary, Cutforth Tyler, Dokka Kartheek, Baldwin Kristin K. Sensory maps in the olfactory cortex defined by long-range viral tracing of single neurons // Nature. 2011. 472, 7342. 217–222.

Gilad Yoav, Wiebe Victor, Przeworski Molly, Lancet Doron, Pääbo Svante. Loss of olfactory receptor genes coincides with the acquisition of full trichromatic vision in primates // PLoS Biology. 2004. 2, 1. 120–125.

Gire David H, Franks Kevin M, Zak Joseph D, Tanaka Kenji F, Whitesell Jennifer, Mulligan Abigail A, Hen René, Schoppa Nathan E. Mitral cells in the olfactory bulb are mainly excited through a multistep signaling path // Journal of Neuroscience. 2012. 32, 9. 2964–2975.

Gire David H, Schoppa Nathan E. Control of on/off glomerular signaling by a local GABAergic microcircuit in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2009. 29, 43. 13454–13464.

Gire David H, Whitesell Jennifer, Doucette Wilder, Restrepo Diego. Information for decision-making and stimulus identification is multiplexed in sensory cortex // Nature Neuroscience. 2013. 16, 8. 991–993.

Glusman Gustavo, Bahar Anita, Sharon Dror, Pilpel Yitzhak, White Julia, Lancet Doron. The olfactory receptor gene superfamily : data mining, classification, and nomenclature // Mammalian Genome. 2000. 11, 11. 1016–1023.

Glusman Gustavo, Yanai Itai, Rubin Irit, Lancet Doron. The complete human olfactory subgenome // Genome Research. 2001. 11, 5. 685–702.

Gödde Kathrin, Gschwend Olivier, Puchkov Dmytro, Pfeffer Carsten K, Carleton Alan, Jentsch Thomas J. Disruption of Kcc2-dependent inhibition of olfactory bulb output neurons suggests its importance in odour discrimination // Nature Communications. 2016. 7, May. 12043.

Goldman Aaron L, Van Der Goes Van Naters Wynand, Lessing Derek, Warr Coral G, Carlson John R. Coexpression of two functional odor receptors in one neuron // Neuron. 2005. 45, 5. 661–666.

Goldman Steven A, Nottebohm Fernando. Neuronal production, migration, and differentiation in a vocal control nucleus of the adult female canary brain // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1983. 80, 8. 2390–2394.

Gómez Carmela, Briñón Jesus G, Barbado Maria Victoria, Weruaga Eduardo, Valero Jorge, Alonso José R. Heterogeneous targeting of centrifugal inputs to the glomerular layer of the main olfactory bulb // Journal of Chemical Neuroanatomy. 2005. 29, 4. 238–254.

Gong Qizhi, Shipley Michael T. Evidence that pioneer olfactory axons regulate telencephalon cell cycle kinetics to induce the formation of the olfactory bulb // Neuron. 1995. 14, 1. 91–101.

Gould Elizabeth. How widespread is adult neurogenesis in mammals ? // Nature Reviews Neuroscience. 2007. 8, 6. 481–488.

Gould Elizabeth, Tanapat Patima, McEwen Bruce S, Flugge Gabriele, Fuchs Eberhard. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1998. 95, 6. 3168–3171.

Gracia-Llanes Francisco Javier, Blasco-Ibáñez José Miguel, Nácher Juan, Varea Emilio, Liberia Teresa, Martínez-Guijarro Francisco José, Crespo Carlos. Synaptic connectivity of serotonergic axons in the olfactory glomeruli of the rat olfactory bulb // Neuroscience. 2010a. 169, 2. 770–780.

Gracia-Llanes Francisco Javier, Crespo Carlos, Blasco-Ibáñez José Miguel, Marqués-Marí Ana Isabel, Martínez-Guijarro Francisco José. VIP-containing deep short-axon cells of the olfactory bulb innervate interneurons different from granule cells // European Journal of Neuroscience. 2003. 18, 7. 1751–1763.

Gracia-Llanes Francisco Javier, Crespo Carlos, Blasco-Ibáñez José Miguel, Nacher Juan, Varea Emilio, Rovira-Esteban Laura, Martínez-Guijarro Francisco José. GABAergic basal forebrain afferents innervate selectively GABAergic targets in the main olfactory bulb // Neuroscience. 2010b. 170, 3. 913–922.

Greer Charles A. Golgi analyses of dendritic organization among denervated olfactory bulb granule cells // Journal of Comparative Neurology. 1987. 257, 3. 442–452.

Grelat Anne, Benoit Laura, Wagner Sébastien, Moigneu Carine, Lledo Pierre-Marie, Alonso Mariana. Adult-born neurons boost odor-reward association // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018. March. 1–6.

Gribaudo Simona, Bovetti Serena, Garzotto Donatella, Fasolo Aldo, De Marchis Silvia. Expression and localization of the calmodulin-binding protein neurogranin in the adult mouse olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 2009. 517, 5. 683–694.

Griff Edwin R, Mafhouz Mariam, Chaput Michel A. Comparison of identified mitral and tufted cells in freely breathing rats : II. Odor-evoked responses // Chemical Senses. 2008a. 33, 9. 793–802.

Griff Edwin R, Mafhouz Mariam, Perrut Anne, Chaput Michel A. Comparison of identified mitral and tufted cells in freely breathing rats : I. Conduction velocity and spontaneous activity // Chemical Senses. 2008b. 33, 9. 779–792.

Gritti Angela, Bonfanti Luca, Doetsch Fiona, Caillé Isabelle, Alvarez-Buylla Arturo, Lim Daniel A, Galli Rossella, García-Verdugo José Manuel, Herrera Daniel G, Vescovi Angelo. Multipotent neural stem cells reside into the rostral extension and olfactory bulb of adult rodents // Journal of Neuroscience. 2002. 22, 2. 437–445.

Gritti Ivana, Mainville Lynda, Jones Barbara E. Codistribution of GABA- with acetylcholine-synthesizing neurons in the basal forebrain of the rat // Journal of Comparative Neurology. 1993. 329, 4. 438–457.

Grosmaitre Xavier, Santarelli Lindsey C, Tan Jie, Luo Minmin, Ma Minghong. Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors // Nature Neuroscience. 2007. 10, 3. 348–354.

Gross Elizabeth A, Swenberg James A, Popp James A. Comparative morphometry of the nasal cavity in rats and mice // Journal of Anatomy. 1982. 135, 1. 83–88.

Gschwend Olivier, Abraham Nixon M, Lagier Samuel, Begnaud Frédéric, Rodriguez Ivan, Carleton Alan. Neuronal pattern separation in the olfactory bulb improves odor discrimination learning // Nature Neuroscience. 2015. 18, 10. 1–9.

Haberly Lewis B. Parallel-distributed processing in olfactory cortex : new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry // Chemical Senses. 2001. 26, 5. 551–576.

Haberly Lewis B, Price Joseph L. The axonal projection patterns of the mitral and tufted cells of the olfactory bulb in the rat // Brain Research. 1977. 129, 1. 152–157.

Haberly Lewis B, Price Joseph L. Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of the rat. I. Systems originating in the piriform cortex and adjacent areas // Journal of Comparative Neurology. 1978a. 178, 4. 711–740.

Haberly Lewis B, Price Joseph L. Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of the rat. II. Systems originating in the olfactory peduncle // Journal of Comparative Neurology. 1978b. 178, 4. 711–740.

Hack Iris, Bancila Mircea, Loulier Karine, Carroll Patrick, Cremer Harold. Reelin is a detachment signal in tangential chain-migration during postnatal neurogenesis // Nature Neuroscience. 2002. 5, 10. 939–945.

Haddad Rafi, Lanjuin Anne, Madisen Linda, Zeng Hongkui, Murthy Venkatesh N, Uchida Naoshige. Olfactory cortical neurons read out a relative time code in the olfactory bulb // Nature Neuroscience. 2013. 16, 7. 949–957.

Haga Sachiko, Hattori Tatsuya, Sato Toru, Sato Koji, Matsuda Soichiro, Kobayakawa Reiko, Sakano Hitoshi, Yoshihara Yoshihiro, Kikusui Takefumi, Touhara Kazushige. The male mouse pheromone ESP1 enhances female sexual receptive behaviour through a specific vomeronasal receptor // Nature. 2010. 466, 7302. 118–122.

Halabisky Brian, Friedman Daniel, Radojicic Milan, Strowbridge Ben W. Calcium influx through NMDA receptors directly evokes GABA release in olfactory bulb granule cells // Journal of Neuroscience. 2000. 20, 13. 5124–5134.

Halabisky Brian, Strowbridge Ben W. Gamma-frequency excitatory input to granule cells facilitates dendrodendritic inhibition in the rat olfactory bulb // Journal of Neurophysiology. 2003. 90, 2. 644–654.

Hamilton Kathryn A, Heinbockel Thomas, Ennis Matthew, Szabo Gabor, Erdelyi Ferenc, Hayar Abdallah. Properties of external plexiform layer interneurons in mouse olfactory bulb slices // Neuroscience. 2005. 133, 3. 819–829.

Hangya Balázs, Ranade Sachin P, Lorenc Maja, Kepecs Adam. Central cholinergic neurons are rapidly recruited by reinforcement feedback // Cell. 2015. 162, 5. 1155–1168.

Hardy Alexandre B, Palouzier-Paulignan Brigitte, Duchamp André, Royet Jean-Pierre, Duchamp-Viret Patricia. 5-Hydroxytryptamine action in the rat olfactory bulb : In vitro electrophysiological patch-clamp recordings of juxtaglomerular and mitral cells // Neuroscience. 2005. 131, 3. 717–731.

Hastings Nicholas B, Gould Elizabeth. Rapid extension of axons into the CA3 region by adult-generated granule cells // Journal of Comparative Neurology. 1999. 413, 1. 146–154.

Hayar Abdallah, Heyward Phillip M, Heinbockel Thomas, Shipley Michael T, Ennis Matthew. Direct excitation of mitral cells via activation of alpha1-noradrenergic receptors in rat olfactory bulb slices // Journal of Neurophysiology. 2001. 86, 5. 2173–2182.

Hayar Abdallah, Karnup Sergei V, Ennis Matthew, Shipley Michael T. External tufted cells : a major excitatory element that coordinates glomerular activity // Journal of Neuroscience. 2004a. 24, 30. 6676–6685.

Hayar Abdallah, Karnup Sergei V, Shipley Michael T, Ennis Matthew. Olfactory bulb glomeruli : external tufted cells intrinsically burst at theta frequency and are entrained by patterned olfactory input // Journal of Neuroscience. 2004b. 24, 5. 1190–1199.

Heimer Lennart. Synaptic distribution of centripetal and centrifugal nerve fibres in the olfactory system of the rat. An experimental anatomical study. // Journal of Anatomy. 1968. 103, Pt 3. 413–432.

Herrera Daniel G, García-Verdugo José Manuel, Alvarez-Buylla Arturo. Adult-derived neural precursors transplanted into multiple regions in the adult brain // Annals of Neurology. 1999. 46, 6. 867–877.

Hinds James W. Autoradiographic study of histogenesis in the mouse olfactory bulb. I. Time of origin of neurons and neuroglia // Journal of Comparative Neurology. 1968a. 134, 3. 287–304.

Hinds James W. Autoradiographic study of histogenesis in the mouse olfactory bulb. II. Cell proliferation and migration // The Journal of Comparative Neurology. 1968b. 134, 3. 305–22.

Hinds James W. Early neuron differentiation in the mouse olfactory bulb. I. Light microscopy // Journal of Comparative Neurology. 1972a. 146, 2. 253–276.

Hinds James W. Early neuron differentiation in the mouse olfactory bulb. II. Electron microscopy // Journal of Comparative Neurology. 1972b. 146, 2. 253–76.

Hintiryan Houri, Gou Lin, Zingg Brian, Yamashita Seita, Lyden Hannah M, Song Monica Y, Grewal Arleen K, Zhang Xinhai, Toga Arthur W, Dong Hong-Wei. Comprehensive connectivity of the mouse main olfactory bulb : analysis and online digital atlas // Frontiers in Neuroanatomy. 2012. 6, August. 1–16.

Hjorth-Simonsen Anders, Jeune B. Origine and termination if the hippocampal perforant path in the rat studied by silver impregnation // Anatomical Record. 1972. 151. 107–117.

Holmberg Johan, Armulik Annika, Senti Kirsten André, Edoff Karin, Spalding Kirsty, Momma Stefan, Cassidy Rob, Flanagan John G, Frisén Jonas. Ephrin-A2 reverse signaling negatively regulates neural progenitor proliferation and neurogenesis // Genes and Development. 2005. 19, 4. 462–471.

Hor Catherine Hong Huan, Tang Bor Luen. Sonic hedgehog as a chemoattractant for adult NPCs // Cell Adhesion and Migration. 2010. 4, 1. 1–3.

Hsia Albert Y, Vincent Jean-Didier, Lledo Pierre-Marie. Dopamine depresses synaptic inputs into the olfactory bulb // Journal of Neurophysiology. 1999. 82, 2. 1082–1085.

Hu Huaiyu, Tomasiewicz Henry, Magnuson Terry, Rutishauser Urs. The role of polysialic acid in migration of olfactory bulb interneuron precursors in the subventricular zone // Neuron. 1996. 16, 4. 735–743.

Huang Longwen, Garcia Isabella, Jen Hsin-I, Arenkiel Benjamin R. Reciprocal connectivity between mitral cells and external plexiform layer interneurons in the mouse olfactory bulb. // Frontiers in Neural Circuits. 2013. 7, March. 32.

Huang Longwen, Ung Kevin, Garcia Isabella, Quast Kathleen B, Cordiner Keith, Saggau Peter, Arenkiel Benjamin R. Task learning promotes plasticity of interneuron connectivity maps in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2016. 36, 34. 8856–8871.

Ichikawa Tomoyuki, Hirata Yukio. Organization of choline acetyltransferase-containing structures in the forebrain of the rat // Journal of Neuroscience. 1986. 6, 1. 281–292.

Igarashi Kei M, Ieki Nao, An Myungho, Yamaguchi Yukie, Nagayama Shin, Kobayakawa Ko, Kobayakawa Reiko, Tanifuji Manabu, Sakano Hitoshi, Chen Wei R, Mori Kensaku. Parallel mitral and tufted cell pathways route distinct odor information to different targets in the olfactory cortex // Journal of Neuroscience. 2012. 32, 23. 7970–7985.

Ihrie Rebecca A, Alvarez-Buylla Arturo. Cells in the astroglial lineage are neural stem cells // Cell and Tissue Research. 2008. 331, 1. 179–191.

Illig Kurt R, Haberly Lewis B. Odor-evoked activity is spatially distributed in piriform cortex // Journal of Comparative Neurology. 2003. 457, 4. 361–373.

Imai Takeshi, Suzuki Misao, Sakano Hitoshi. Odorant receptor-derived cAMP signals direct axonal targeting // Science. 2006. 314, October. 968–971.

Imai Takeshi, Yamazaki Takahiro, Kobayakawa Reiko, Kobayakawa Ko, Abe Takaya, Suzuki Misao, Sakano Hitoshi. Pre-target axon sorting establishes the neural map topography // Science. 2009. 325, July. 585–590.

Imamura Fumiaki, Ayoub Albert E, Rakic Pasko, Greer Charles A. Timing of neurogenesis is a determinant of olfactory circuitry // Nature Neuroscience. 2011. 14, 3. 331–337.

Imamura Fumiaki, Greer Charles A. Segregated labeling of olfactory bulb projection neurons based on their birthdates // European Journal of Neuroscience. 2015. 41, 2. 147–156.

Imamura Fumiaki, Nagao Hiroshi, Naritsuka Hiromi, Murata Yasunobu, Taniguchi Hisaaki, Mori Kensaku. A leucine-rich repeat membrane protein, 5T4, is expressed by a subtype of granule cells with dendritic arbors in specific strata of the mouse olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 2006. 495, 6. 754–768.

Imayoshi Itaru, Sakamoto Masayuki, Ohtsuka Toshiyuki, Takao Keizo, Miyakawa Tsuyoshi, Yamaguchi Masahiro, Mori Kensaku, Ikeda Toshio, Itohara Shigeyoshi, Kageyama Ryoichiro. Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain // Nature Neuroscience. 2008. 11, 10. 1153–1161.

Imura Tetsuya, Kornblum Harley I, Sofroniew Michael V. The predominant neural stem cell isolated from postnatal and adult forebrain but not early embryonic forebrain expresses GFAP // Journal of Neuroscience. 2003. 23, 7. 2824–2832.

Iremonger Karl J, Wamsteeker Cusulin Jaclyn I, Bains Jaideep S. Changing the tune : plasticity and adaptation of retrograde signals // Trends in Neurosciences. 2013. 36, 8. 471–479.

Isaacson Jeffry S. Glutamate spillover mediates excitatory transmission in the rat olfactory bulb // Neuron. 1999. 23, June. 377–384.

Isaacson Jeffry S, Strowbridge Ben W. Olfactory reciprocal synapse : dendritic signalling in the CNS // Neuron. 1998. 20, April. 749–761.

Isaacson Jeffry S, Vitten Harald. GABA(B) receptors inhibit dendrodendritic transmission in the rat olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2003. 23, 6. 2032–9.

Iwema Carrie L, Fang Hengsheng, Kurtz Daniel B, Youngentob Steven L, Schwob James E. Odorant receptor expression patterns are restored in lesion-recovered rat olfactory epithelium // Journal of Neuroscience. 2004. 24, 2. 356–369.

Jahr Craig E, Nicoll Roger A. Noradrenergic modulation of dendrodendritic inhibition in the olfactory bulb. 1982. 227–229.

Jaramillo Santiago, Borges Katharine, Zador Anthony M. Auditory thalamus and auditory cortex are equally modulated by context during flexible categorization of sounds // Journal of Neuroscience. 2014. 34, 15. 5291–5301.

Jaramillo Santiago, Zador Anthony M. The auditory cortex mediates the perceptual effects of acoustic temporal expectation // Nature Neuroscience. 2011. 14, 2. 246–251.

Jiang Maorong, Griff Edwin R, Ennis Matthew, Zimmer Lee A, Shipley Michael T. Activation of locus coeruleus enhances the responses of olfactory bulb mitral cells to weak olfactory nerve input // Journal of Neuroscience. 1996. 16, 19. 6319–29.

Jin Kunlin, Zhu Yonghua, Sun Yunjuan, Mao Xiao Ou, Xie Lin, Greenberg David A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002. 99, 18. 11946–11950.

Johnson Brett A, Leon Michael. Chemotopic odorant coding in a mammalian olfactory system // Journal of Comparative Neurology. 2007. 502, 2. 275–290.

Joichi Atsushi, Yomogida Katsuyuki, Awano Ken Ichi, Ueda Yoshihiro. Volatile components of tea-scented modern roses and ancient Chinese roses // Flavour and Fragrance Journal. 2005. 20, 2. 152–157.

Jones Seth V, Choi Dennis C, Davis Michael, Ressler Kerry J. Learning-dependent structural plasticity in the adult olfactory pathway // Journal of Neuroscience. 2008. 28, 49. 13106–13111.

Kadohisa Mikiko, Wilson Donald A. Separate encoding of identity and similarity of complex familiar odors in piriform cortex // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006. 103, 41. 15206–15211.

Kam Monica, Curtis Maurice A, McGlashan Susan R, Connor Bronwen, Nannmark Ulf, Faull Richard LM. The cellular composition and morphological organization of the rostral migratory stream in the adult human brain // Journal of Chemical Neuroanatomy. 2009. 37, 3. 196–205.

Kaneko-Goto Tomomi, Yoshihara Sei-ichi, Miyazaki Haruko, Yoshihara Yoshihiro. BIG-2 mediates olfactory axon convergence to target glomeruli // Neuron. 2008. 57, 6. 834–846.

Kaneko Naoko, Marín Oscar, Koike Masato, Hirota Yuki, Uchiyama Yasuo, Wu Jane Y, Lu Qiang, Tessier-Lavigne Marc, Alvarez-Buylla Arturo, Okano Hideyuki, Rubenstein John L, Sawamoto Kazunobu. New neurons clear the path of astrocytic processes for their rapid migration in the adult brain // Neuron. 2010. 67, 2. 213–223.

Kaneko Naoko, Okano Hideyuki, Sawamoto Kazunobu. Role of the cholinergic system in regulating survival of newborn neurons in the adult mouse dentate gyrus and olfactory bulb // Genes to Cells. 2006. 11, 10. 1145–1159.

Kaplan Michael S, Hinds James W. Neurogenesis in the adult rat : electron microscopic analysis of light radioautographs // Science. 1977. 197, 4308. 1092–1094.

Kaplan Michael S, McNelly Nancy A, Hinds James W. Population dynamics of adult-formed granule neurons of the rat olfactory bulb. // Journal of Comparative Neurology. 1985. 239, 1. 117–25.

Kapoor Vikrant, Provost Allison C, Agarwal Prateek, Murthy Venkatesh N. Activation of raphe nuclei triggers rapid and distinct effects on parallel olfactory bulb output channels // Nature Neuroscience. 2016. 19, October. 1–4.

Kapoor Vikrant, Urban Nathaniel N. Glomerulus-specific, long-latency activity in the olfactory bulb granule cell network // Journal of Neuroscience. 2006. 26, 45. 11709–11719.

Kappeler Caroline, Saillour Yoann, Baudoin Jean-Pierre, Tuy Françoise Phan Dinh, Alvarez Chantal, Houbron Christophe, Gaspar Patricia, Hamard Ghislaine, Chelly Jamel, Métin Christine, Francis Fiona. Branching and nucleokinesis defects in migrating interneurons derived from doublecortin knockout mice // Human Molecular Genetics. 2006. 15, 9. 1387–1400.

Karlson Peter, Luscher Martin. 'Pheromones' : a new term for a class of biologically active substances // Nature. 1959. 183, 4653. 55–56.

Kasa Peter, Dobo Endre, Wolff Andreas, Joo Ferenc, Wolff Joachim R. Synaptic and non-synaptic cholinergic innervation of the various types of neurons in the main olfactory bulb of adult rat : immunocytochemistry of choline acetyltransferase // Neuroscience. 1995. 67, 3. 667–677.

Kaslin Jan, Ganz Julia, Brand Michael. Proliferation, neurogenesis and regeneration in the non-mammalian vertebrate brain // Philosophical Transactions of the Royal Society B. 2008. 363, 1489. 101–122.

Kasowski Hahnah J, Kim Hanna, Greer Charles A. Compartmental organization of the olfactory bulb glomerulus // Journal of Comparative Neurology. 1999. 407, 2. 261–274.

Kato Hiroyuki K, Chu Monica W, Isaacson Jeffry S, Komiyama Takaki. Dynamic sensory representations in the olfactory bulb : modulation by wakefulness and experience // Neuron. 2012. 76, 5. 962–975.

Kato Hiroyuki K, Gillet Shea N, Peters Andrew J, Isaacson Jeffry S, Komiyama Takaki. Parvalbumin-expressing interneurons linearly control olfactory bulb output // Neuron. 2013. 80, 5. 1218–1231.

Katsimpardi Lida, Gaitanou Maria, Malnou Cécile E, Lledo Pierre-Marie, Charneau Pierre, Matsas Rebecca, Thomaidou Dimitra. BM88/Cend1 expression levels are critical for proliferation and differentiation of subventricular zone-derived neural precursor cells // Stem Cells. 2008. 26, 7. 1796–1807.

Kay Leslie M, Beshel Jennifer, Brea Jorge, Martin Claire, Rojas-Líbano Daniel, Kopell Nancy. Olfactory oscillations : the what, how and what for // Trends in Neurosciences. 2009. 32, 4. 207–214.

Kay Leslie M, Crk Tanja, Thorngate Jennifer. A redefinition of odor mixture quality // Behavioral Neuroscience. 2005. 119, 3. 726–733.

Kay Leslie M, Laurent Gilles. Odor- and context-dependent modulation of mitral cell activity in behaving rats // Nature Neuroscience. 1999. 2, 11. 1003–1009.

Kay Leslie M, Sherman S Murray. An argument for an olfactory thalamus // Trends in Neurosciences. 2007. 30, 2. 47–53.

Kay Leslie M, Stopfer Mark. Information processing in the olfactory systems of insects and vertebrates // Seminars in Cell and Developmental Biology. 2006. 17, 4. 433–442.

Kay Rachel B, Brunjes Peter C. Diversity among principal and GABAergic neurons of the anterior olfactory nucleus // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2014. 8, April. 1–14.

Keller Andreas, Gerkin Richard C, Guan Yuanfang, Dhurandhar Amit, Turu Gabor, Szalai Bence, Mainland Joel D, Ihara Yusuke, Yu Chung Wen, Wolfinger Russ, Vens Celine, Schietgat Leander, De Grave Kurt, Norel Raquel, Stolovitzky Gustavo, Cecchi Guillermo A, Vosshall Leslie B, Meyer Pablo. Predicting human olfactory perception from chemical features of odor molecules // Science. 2017. 826, February. 820–826.

Kelly Roberta M, Strick Peter L. Rabies as a transneuronal tracer of circuits in the central nervous system // Journal of Neuroscience Methods. 2000. 103, 1. 63–71.

Kelsch Wolfgang, Li Zhijun, Eliava Marina, Goengrich Christina, Monyer Hannah. GluN2B-containing NMDA receptors promote wiring of adult-born neurons into olfactory bulb circuits // Journal of Neuroscience. 2012a. 32, 36. 12603–12611.

Kelsch Wolfgang, Lin Chia-Wei, Lois Carlos. Sequential development of synapses in dendritic domains during adult neurogenesis // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008. 105, 43. 16803–16808.

Kelsch Wolfgang, Lin Chia-Wei, Mosley Colleen P, Lois Carlos. A critical period for activity-dependent synaptic development during olfactory bulb adult neurogenesis // Journal of Neuroscience. 2009. 29, 38. 11852–11858.

Kelsch Wolfgang, Mosley Colleen P, Lin Chia-Wei, Lois Carlos. Distinct mammalian precursors are committed to generate neurons with defined dendritic projection patterns // PLoS Biology. 2007. 5, 11. 2501–2512.

Kelsch Wolfgang, Sim Shuyin, Lois Carlos. Increasing heterogeneity in the organization of synaptic inputs of mature olfactory bulb neurons generated in newborn rats // Journal of Comparative Neurology. 2012b. 520, 6. 1327–1338.

Kempermann Gerd, Gage Fred H. Closer to neurogenesis in adult humans // Nature Medicine. 1998. 4, 5. 555–557.

Kempermann Gerd, Gage Fred H, Aigner Ludwig, Song Hongjun, Curtis Maurice A, Thuret Sandrine, Kuhn H Georg, Jessberger Sebastian, Frankland Paul W, Cameron Heather A, Gould Elizabeth, Hen Rene, Abrous D Nora, Toni Nicolas, Schinder Alejandro F, Zhao Xinyu, Lucassen Paul J, Frisén Jonas. Human adult neurogenesis : evidence and remaining questions // Cell Stem Cell. 2018. 0, 0. 1–6.

Kermen Florence, Chakirian Amandine, Sezille Caroline, Joussain Pauline, Ziessel Anne, Chastrette Maurice, Mandairon Nathalie, Didier Anne, Rouby Catherine, Bensafi Moustafa. Molecular complexity determines the number of olfactory notes and the pleasantness of smells // Scientific Reports. 2011. 1. 1–5.

Kermen Florence, Midroit Maëllie, Kuczewski Nicola, Forest Jérémy, Thévenet Marc, Sacquet Joëlle, Benetollo Claire, Richard Marion, Didier Anne, Mandairon Nathalie.

Topographical representation of odor hedonics in the olfactory bulb // Nature Neuroscience. 2016. June.

Kermen Florence, Sultan Sébastien, Sacquet Joëlle, Mandairon Nathalie, Didier Anne. Consolidation of an olfactory memory trace in the olfactory bulb is required for learning-induced survival of adult-born neurons and long-term memory. // PLoS ONE. 2010. 5, 8. e12118.

Khan Rehan, Luk Chung-Hay, Flinker Adeen, Aggarwal Amit, Lapid Hadas, Haddad Rafi, Sobel Noam. Predicting odor pleasantness from odorant structure : pleasantness as a reflection of the physical world // Journal of Neuroscience. 2007. 27, 37. 10015–10023.

Kheirbek Mazen A, Hen René. (Radio)active Neurogenesis in the Human Hippocampus // Cell. 2013. 153, 6. 1183–1184.

Kikuta Shu, Fletcher Max L, Homma Ryota, Yamasoba Tatsuya, Nagayama Shin. Odorant response properties of individual neurons in an olfactory glomerular module // Neuron. 2013. 77, 6. 1122–1135.

Kikuta Shu, Sato Kenichiro, Kashiwadani Hideki, Tsunoda Koichi, Yamasoba Tatsuya, Mori Kensaku. Neurons in the anterior olfactory nucleus pars externa detect right or left localization of odor sources // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010. 107, 27. 12363–12368.

Kim Yongsoo, Wang Wei Zhi, Comte Isabelle, Pastrana Erika, Tran Phuong B, Brown Jennifer, Miller Richard J, Doetsch Fiona, Molnár Zoltán, Szele Francis G. Dopamine stimulation of postnatal murine subventricular zone neurogenesis via the D3 receptor // Journal of Neurochemistry. 2010. 114, 3. 750–760.

Kippin Tod E, Kapur Shitji, Van der Kooy Derek. Dopamine specifically inhibits forebrain neural stem cell proliferation, suggesting a novel effect of antipsychotic drugs // Journal of Neuroscience. 2005. 25, 24. 5815–5823.

Kirschenbaum Barry, Doetsch Fiona, Lois Carlos, Alvarez-Buylla Arturo. Adult subventricular zone neuronal precursors continue to proliferate and migrate in the absence of the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 1999. 19, 6. 2171–2180.

Kiselycznyk Carly L, Zhang Steven, Linster Christiane. Role of centrifugal projections to the olfactory bulb in olfactory processing // Learning & Memory. 2006. 13, 5. 575–579.

Kiyokage Emi, Pan Yu-Zhen, Shao Zuoyi, Kobayashi Kazuto, Szabo Gabor, Yanagawa Yuchio, Obata Kunihiko, Okano Hideyuki, Toida Kazunori, Puche Adam C, Shipley Michael T. Molecular identity of periglomerular and short axon cells // Journal of Neuroscience. 2010. 30, 3. 1185–1196.

Kobayakawa Ko, Kobayakawa Reiko, Matsumoto Hideyuki, Oka Yuichiro, Imai Takeshi, Ikawa Masahito, Okabe Masaru, Ikeda Toshio, Itohara Shigeyoshi, Kikusui Takefumi, Mori Kensaku, Sakano Hitoshi. Innate versus learned odour processing in the mouse olfactory bulb // Nature. 2007. 450, November.

Kohli Preeti, Soler Zachary M, Nguyen Shaun A, Muus John S, Schlosser Rodney J. The association between olfaction and depression : a systematic review // Chemical Senses. 2016. 41, 6. 479–486.

Kohwi Minoree, Osumi Noriko, Rubenstein John L, Alvarez-Buylla Arturo. Pax6 is required for making specific subpopulations of granule and periglomerular neurons in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2005. 25, 30. 6997–7003.

Koizumi Hiroyuki, Higginbotham Holden, Poon Tiffany, Tanaka Teruyuki, Brinkman Brendan C, Gleeson Joseph G. Doublecortin maintains bipolar shape and nuclear translocation during migration in the adult forebrain // Nature Neuroscience. 2006. 9, 6. 779–786.

Komano-Inoue Sayaka, Manabe Hiroyuki, Ota Mizuho, Kusumoto-Yoshida Ikue, Yokoyama Takeshi K, Mori Kensaku, Yamaguchi Masahiro. Top-down inputs from the olfactory cortex in the postprandial period promote elimination of granule cells in the olfactory bulb // European Journal of Neuroscience. 2014. 40, 5. 2724–2733.

Kondoh Kunio, Lu Zhonghua, Ye Xiaolan, Olson David P, Lowell Bradford B, Buck Linda. A specific area of olfactory cortex involved in stress hormone responses to predator odours // Nature. 2016. 532, 7597. 103–106.

Kornack David R, Rakic Pasko. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999. 96, 10. 5768–73.

Kornack David R, Rakic Pasko. Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex // Science. 2001a. 294, December. 2127–2130.

Kornack David R, Rakic Pasko. The generation, migration, and differentiation of olfactory neurons in the adult primate brain // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001b. 98, 8. 4752–4757.

Korsching Sigrun. Olfactory maps and odor images // Current Opinion in Neurobiology. 2002. 12, 4. 387–392.

Kosaka Katsuko, Aika Yusuke, Toida Kazunori, Heizmann Claus W, Hunziker Willi, Jacobowitz David M, Nagatsu Ikuko, Visser Theo J, Kosaka Toshio. Chemically defined neuron groups and their subpopulations in the glomerular layer of the rat main olfactory bulb // Neuroscience Research. 1995. 23. 73–88.

Kosaka Katsuko, Aika Yusuke, Toida Kazunori, Kosaka Toshio. Structure of intraglomerular dendritic tufts of mitral cells and their contacts with olfactory nerve terminals and calbindin-immunoreactive type 2 periglomerular neurons // Journal of Comparative Neurology. 2001. 440, 3. 219–235.

Kosaka Katsuko, Heizmann Claus W, Kosaka Toshio. Calcium-binding protein parvalbumin-immunoreactive neurons in the rat olfactory bulb. 1. Distribution and structural features in adult rat // Experimental Brain Research. 1994. 99. 191–204.

Kosaka Katsuko, Kosaka Toshio. Synaptic organization of the glomerulus in the main olfactory bulb : compartments of the glomerulus and heterogeneity of the periglomerular cells // Anatomical Science International. 2005. 80, 2. 80–90.

Kosaka Katsuko, Toida Kazunori, Aika Yusuke, Kosaka Toshio. How simple is the organization of the olfactory glomerulus ? : The heterogeneity of so-called periglomerular cells // Neuroscience Research. 1998. 30, 2. 101–110.

Kosaka Toshio, Deans Michael R, Paul David L, Kosaka Katsuko. Neuronal gap junctions in the mouse main olfactory bulb : morphological analyses on transgenic mice // Neuroscience. 2005. 134, 3. 757–769.

Kosaka Toshio, Kosaka Katsuko. Neuronal gap junctions between intraglomerular mitral/tufted cell dendrites in the mouse main olfactory bulb // Neuroscience Research. 2004. 49, 4. 373–378.

Kosaka Toshio, Kosaka Katsuko. " Interneurons" in the olfactory bulb revisited // Neuroscience Research. 2011. 69, 2. 93–99.

Kosaka Toshio, Kosaka Katsuko. Neuronal organization of the main olfactory bulb revisited // Anatomical Science International. 2016. 91, 2. 115–127.

Kriegstein Arnold, Alvarez-Buylla Arturo. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells // Annual Review of Neuroscience. 2009. 32, 1. 149–184.

Kuhn H Georg, Dickinson-Anson Heather, Gage Fred H. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat : age-related decrease of neuronal progenitor proliferation // Journal of Neuroscience. 1996. 16, 6. 2027–2033.

Kuhn H Georg, Winkler Jürgen, Kempermann Gerd, Thal Leon J, Gage Fred H. Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 have different effects on neural progenitors in the adult rat brain // Journal of Neuroscience. 1997. 17, 15. 5820–5829.

Kulaga Heather M, Leitch Carmen C, Eichers Erica R, Badano Jose L, Lesemann Alysa, Hoskins Bethan E, Lupski James R, Beales Philip L, Reed Randall R, Katsanis Nicholas. Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse // Nature Genetics. 2004. 36, 9. 994–998.

Laaris Nora, Puche Adam C, Ennis Matthew. Complementary postsynaptic activity patterns elicited in olfactory bulb by stimulation of mitral/tufted and centrifugal fiber inputs to granule cells. // Journal of Neurophysiology. 2007. 97, 1. 296–306.

Lagier Samuel, Carleton Alan, Lledo Pierre-Marie. Interplay between local GABAergic interneurons and relay neurons generates oscillations in the rat olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2004. 24, 18. 4382–4392.

Lao Chu Lan, Lu Chin Song, Chen Jin Chung. Dopamine D3 receptor activation promotes neural stem/progenitor cell proliferation through AKT and ERK1/2 pathways and expands type-B and -C cells in adult subventricular zone // Glia. 2013. 61, 4. 475–489.

Laplagne Diego A, Espósito M Soledad, Piatti Verónica C, Morgenstern Nicolás A, Zhao Chunmei, Van Praag Henriette, Gage Fred H, Schinder Alejandro F. Functional convergence of neurons generated in the developing and adult hippocampus // PLoS Biology. 2006. 4, 12. 2349–2360.

Laska Matthias, Teubner Peter. Olfactory discrimination ability of human subjects for ten pairs of enantiomers // Chemical Senses. 1999. 24, 2. 161–170.

Laywell Eric D, Rakic Pasko, Kukekov Valery G, Holland Eric C, Steindler Dennis A. Identification of a multipotent astrocytic stem cell in the immature and adult mouse brain // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000. 97, 25. 13883–8.

Lazarini Françoise, Gabellec Marie-Madeleine, Moigneu Carine, De Chaumont Fabrice, Olivo-Marin Jean-Christophe, Lledo Pierre-Marie. Adult neurogenesis restores dopaminergic neuronal loss in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2014. 34, 43. 14430–14442.

Lazarini Françoise, Gabellec Marie-Madeleine, Torquet Nicolas, Lledo Pierre-Marie. Early activation of microglia triggers long-lasting impairment of adult neurogenesis in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. mar 2012. 32, 11. 3652–64.

Lazarini Françoise, Lledo Pierre-Marie. Is adult neurogenesis essential for olfaction ? // Trends in Neurosciences. jan 2011. 34, 1. 20–30.

Lazarini Françoise, Mouthon Marc-André, Gheusi Gilles, De Chaumont Fabrice, Olivo-Marin Jean-Christophe, Lamarque Stéphanie, Abrous Djoher Nora, Boussin François D, Lledo Pierre-Marie. Cellular and behavioral effects of cranial irradiation of the subventricular zone in adult mice // PLoS ONE. jan 2009. 4, 9. e7017.

Leitner Frauke C, Melzer Sarah, Lütcke Henry, Pinna Roberta, Seeburg Peter H, Helmchen Fritjof, Monyer Hannah. Spatially segregated feedforward and feedback neurons support differential odor processing in the lateral entorhinal cortex // Nature Neuroscience. 2016. 19, 7. 935–944.

Lemasson Morgane, Saghatelyan Armen, Lledo Pierre-marie. Neonatal and adult neurogenesis provide two distinct populations of newborn neurons to the mouse olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2005. 25, 29. 6816–6825.

Lentz Thomas L, Burrage Thomas G, Smith Abigail L, Tignor Gregory H. The acetylcholine receptor as a cellular receptor for rabies virus // The Yale Journal of Biology and Medicine. 1983. 56, 4. 315–22.

Lepousez Gabriel, Alonso Mariana, Wagner Sébastien, Gallarda Benjamin W, Lledo Pierre-Marie. Selective viral transduction of adult-born olfactory neurons for chronic in vivo optogenetic stimulation // Journal of Visualized Experiments. jan 2011. 58. e3380.

Lepousez Gabriel, Csaba Zsolt, Bernard Véronique, Loudes Catherine, Videau Catherine, Lacombe Joelle, Epelbaum Jacques, Viollet Cécile. Somatostatin interneurons delineate the inner part of the external plexiform layer in the mouse main olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 2010. 518, 11. 1976–1994.

Lepousez Gabriel, Lledo Pierre-Marie. Odor discrimination requires proper olfactory fast oscillations in awake mice // Neuron. 2013. 80, 4. 1010–1024.

Lepousez Gabriel, Nissant Antoine, Bryant Alex K, Gheusi Gilles, Greer Charles A, Lledo Pierre-Marie. Olfactory learning promotes input-specific synaptic plasticity in adult-born neurons // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2014. 111, 38. 13984–13989.

Lepousez Gabriel, Nissant Antoine, Lledo Pierre-Marie. Adult neurogenesis and the future of the rejuvenating brain circuits // Neuron. 2015. 86, 2. 387–401.

Lepousez Gabriel, Valley Matthew T, Lledo Pierre-Marie. The impact of adult neurogenesis on olfactory bulb circuits and computations // Annual Review of Physiology. 2013. 75, 1. 339–363.

Li Anan, Gire David H, Restrepo Diego. Spike-field coherence in a population of olfactory bulb neurons differentiates between odors irrespective of associated outcome // Journal of Neuroscience. 2015. 35, 14. 5808–5822.

Li Qian, Liberles Stephen D. Aversion and attraction through olfaction // Current Biology. 2015. 25, 3. 120–129.

Li Wankun L, Chu Monica W, Wu An, Suzuki Yusuke, Imayoshi Itaru, Komiyama Takaki. Adult-born neurons facilitate olfactory bulb pattern separation during task engagement // eLife. 2018. 7.

Li Xuekun, Tang Xiaobing, Jablonska Beata, Aguirre Adan, Gallo Vittorio, Luskin Marla B. P27KIP1 regulates neurogenesis in the rostral migratory stream and olfactory bulb of the postnatal mouse // Journal of Neuroscience. 2009. 29, 9. 2902–2914.

Li Yiding, Xu Jiamin, Liu Yafeng, Zhu Jia, Liu Nan, Zeng Wenbo, Huang Ning, Rasch Malte J, Jiang Haifei, Gu Xiang, Li Xiang, Luo Minhua, Li Chengyu, Teng Junlin, Chen Jianguo, Zeng Shaoqun, Lin Longnian, Zhang Xiaohui. A distinct entorhinal cortex to hippocampal CA1 direct circuit for olfactory associative learning // Nature Neuroscience. 2017. 20, 4. 559–570.

Li Yuhong, Lindemann Christoph, Goddard Matthew J, Hyland Brian I. Complex multiplexing of reward-cue- and licking-movement-related activity in single midline thalamus neurons // Journal of Neuroscience. 2016. 36, 12. 3567–3578.

Lie Dieter-Chichung, Colamarino Sophia A, Song Hong-Jun, Désiré Laurent, Mira Helena, Consiglio Antonella, Lein Edward S, Jessberger Sebastian, Lansford Heather, Dearie Alejandro R, Gage Fred H. Wnt signalling regulates adult hippocampal neurogenesis // Nature. 2005. 437, 7063. 1370–1375.

Lim Daniel A, Alvarez-Buylla Arturo. Interaction between astrocytes and adult subventricular zone precursors stimulates neurogenesis // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1999. 96, 13. 7526–31.

Lim Daniel A, Alvarez-Buylla Arturo. Adult neural stem cells stake their ground // Trends in Neurosciences. 2014. 37, 10. 563–571.

Lim Daniel A, Tramontin Anthony D, Trevejo Jose M, Herrera Daniel G, García-Verdugo José Manuel, Alvarez-Buylla Arturo. Noggin antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis // Neuron. 2000. 28, 3. 713–726.

Lin Chia-Wei, Sim Shuyin, Ainsworth Alice, Okada Masayoshi, Kelsch Wolfgang, Lois Carlos. Genetically increased cell-intrinsic excitability enhances neuronal integration into adult brain circuits // Neuron. 2010. 65, 1. 32–39.

Lin Da Yu, Zhang Shao Zhong, Block Eric, Katz Lawrence C. Encoding social signals in the mouse main olfactory bulb // Nature. 2005. 434, 7032. 470–477.

Linster Christiane, Cleland Thomas A. Cholinergic modulation of sensory representations in the olfactory bulb // Neural Networks. 2002. 15, 4-6. 709–717.

Linster Christiane, Johnson Brett A, Morse Alix, Yue Esther, Leon Michael. Spontaneous versus reinforced olfactory discriminations // Journal of Neuroscience. 2002. 22, 16. 6842–6845.

Linster Christiane, Johnson Brett A, Yue Esther, Morse Alix, Xu Zhe, Hingco Edna E, Choi Yoojin, Choi Mark, Messiha Ahdy, Leon Michael. Perceptual correlates of neural representations evoked by odorant enantiomers // Journal of Neuroscience. 2001. 21, 24. 9837–9843.

Liu Guofa, Rao Yi. Neuronal migration from the forebrain to the olfactory bulb requires a new attractant persistent in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2003. 23, 16. 6651–6659.

Liu Shaolin, Aungst Jason L, Puche Adam C, Shipley Michael T. Serotonin modulates the population activity profile of olfactory bulb external tufted cells // Journal of Neurophysiology. 2012. 107, 1. 473–483.

Liu Shaolin, Puche Adam C, Shipley Michael T. The interglomerular circuit potently inhibits olfactory bulb output neurons by both direct and indirect pathways // Journal of Neuroscience. 2016. 36, 37. 9604–9617.

Liu Wei-Lin, Shipley Michael T. Intrabulbar associational system in the rat olfactory bulb comprises cholecystokinin-containing tufted cells that synapse onto the dendrites of GABAergic granule cells // Journal of Comparative Neurology. 1994. 346, 4. 541–558.

Liu Xiuxin, Wang Qin, Haydar Tarik F, Bordey Angélique. Nonsynaptic GABA signaling in postnatal subventricular zone controls proliferation of GFAP-expressing progenitors // Nature Neuroscience. 2005. 8, 9. 1179–1187.

Liu Zhihui, Chen Zijun, Shang Congping, Yan Fei, Shi Yingchao, Zhang Jiajing, Qu Baole, Han Hailin, Wang Yanying, Li Dapeng, Südhof Thomas C, Cao Peng. IGF1-dependent synaptic plasticity of mitral cells in olfactory memory during social learning // Neuron. 2017. 95, 1. 106–122.e5.

Liu Zhixiang, Zhou Jingfeng, Li Yi, Hu Fei, Lu Yao, Ma Ming, Feng Qiru, Zhang Ju-en, Wang Daqing, Zeng Jiawei, Bao Junhong, Kim Ji-Young, Chen Zhou-Feng, ElMestikawy Salah, Luo Minmin. Dorsal raphe neurons signal reward through 5-HT and glutamate // Neuron. 2014. 81, 6. 1360–1374.

Livneh Yoav, Adam Yoav, Mizrahi Adi. Odor processing by adult-born neurons // Neuron. 2014. 81, 5. 1097–1110.

Livneh Yoav, Feinstein Naomi, Klein Marguerita, Mizrahi Adi. Sensory input enhances synaptogenesis of adult-born neurons // Journal of Neuroscience. 2009. 29, 1. 86–97.

Livneh Yoav, Mizrahi Adi. Experience-dependent plasticity of mature adult-born neurons // Nature Neuroscience. 2011. 15, 1. 26–28.

Lledo Pierre-Marie, Lagier Samuel. Adjusting neurophysiological computations in the adult olfactory bulb // Seminars in Cell and Developmental Biology. 2006. 17, 4. 443–453.

Lledo Pierre-Marie, Merkle Florian T, Alvarez-Buylla Arturo. Origin and function of olfactory bulb interneuron diversity // Trends in neurosciences. 2008. 31, 8. 392–400.

Lledo Pierre-Marie, Saghatelyan Armen. Integrating new neurons into the adult olfactory bulb : joining the network, life-death decisions, and the effects of sensory experience // Trends in Neurosciences. 2005. 28, 5. 248–254.

Lodovichi Claudia, Belluscio Leonardo, Katz Lawrence C. Functional topography of connections linking mirror-symmetric maps in the mouse olfactory bulb // Neuron. 2003. 38, 2. 265–276.

Lois Carlos, Alvarez-Buylla Arturo. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain // Science. 1994. 264, 5162. 1145–8.

Lois Carlos, García-Verdugo José Manuel, Alvarez-Buylla Arturo. Chain migration of neuronal precursors // Science. 1996. 271, 5251. 978–981.

Lois Carlos, Kelsch Wolfgang. Adult neurogenesis and its promise as a hope for brain repair // Frontiers in Neuroscience. 2014. 8, 8 JUN. 8–10.

Lottem Eran, Lorincz Magor L, Mainen Zachary F. Optogenetic activation of dorsal raphe serotonin neurons rapidly inhibits spontaneous but not odor-evoked activity in olfactory cortex // Journal of Neuroscience. 2016. 36, 1. 7–18.

Luo Minmin, Fee Michale S, Katz Lawrence C. Encoding pheromonal signals in the accessory olfactory bulb of behaving mice // Science. 2003. 299, February. 1196–1201.

Luo Minmin, Katz Lawrence C. Response correlation maps of neurons in the mammalian olfactory bulb // Neuron. 2001. 32, 6. 1165–1179.

Luskin Maria B. Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone // Neuron. 1993. 11, 1. 173–189.

Luskin Marla B, Price Joseph L. The topographic organization of associational fibers of the olfactory system in the rat, including centrifugal fibers to the olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 1983. 216, 3. 264–291.

Ma Limei, Qiu Qiang, Gradwohl Stephen, Scott Aaron, Yu Elden Q, Alexander Richard, Wiegraebe Winfried, Yu C Ron. Distributed representation of chemical features and tunotopic organization of glomeruli in the mouse olfactory bulb. // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012. 109, 14. 5481–6.

Ma Ming, Luo Minmin. Optogenetic activation of basal forebrain cholinergic neurons modulates neuronal excitability and sensory responses in the main olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2012. 32, 30. 10105–10116.

Ma Minghong. Encoding olfactory signals via multiple chemosensory systems // Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. 2007. 42, 6. 463–480.

Ma Minghong, Grosmaitre Xavier, Iwema Carrie L, Baker Harriet, Greer Charles A, Shepherd Gordon M. Olfactory signal transduction in the mouse septal organ // Journal of Neuroscience. 2003. 23, 1. 317–24.

Ma Minghong, Shepherd Gordon M. Functional mosaic organization of mouse olfactory receptor neurons // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000. 97, 23. 12869–12874.

Mackay-Sim Alan, Kittel PW. Cell dynamics in the adult mouse olfactory epithelium : a quantitative autoradiographic study // Journal of Neuroscience. 1991. 11, 4. 979–84.

Macklis Jeffrey D. Human adult olfactory bulb neurogenesis ? Novelty is the best policy // Neuron. may 2012. 74, 4. 595–6.

Macrides Foteos, Davis Barry J, Youngs William M, Nadi N Suzan, Margolis Frank L. Cholinergic and catecholaminergic afferents to the olfactory bulb in the Hamster : a neuroanatomical, biochemical, and histochemical investigation // Journal of Comparative Neurology. 1981. 203, 3. 495–514.

Magavi Sanjay S P, Mitchell Bartley D, Szentirmai Oszkar, Carter Bob S, Macklis Jeffrey D. Adult-born and preexisting olfactory granule neurons undergo distinct experience-dependent modifications of their olfactory responses in vivo // Journal of Neuroscience. 2005. 25, 46. 10729–10739.

Magnard Jean-Louis, Roccia Aymeric, Caissard Jean Claude, Vergne Philippe, Sun Pulu, Hecquet Romain, Dubois Annick, Hibrand-Saint Oyant Laurence, Jullien Frédéric, Nicolè Florence, Raymond Olivier, Huguet Stéphanie, Baltenweck Raymonde, Meyer Sophie, Claudel Patricia, Jeauffre Julien, Rohmer Michel, Foucher Fabrice, Hugueney Philippe, Bendahmane Mohammed, Baudino Sylvie. Biosynthesis of monoterpene scent compounds in roses // Science. 2015. 349, 6243. 81–83.

Malnic Bettina, Hirono Junzo, Sato Takaaki, Buck Linda. Combinatorial receptor codes for odors // Cell. 1999. 96, 5. 713–723.

Malvaut Sarah, Saghatelyan Armen. The role of adult-born neurons in the constantly changing olfactory bulb network // Neural Plasticity. 2016. 2016.

Manabe Hiroyuki, Mori Kensaku. Sniff rhythm-paced fast and slow gamma-oscillations in the olfactory bulb : relation to tufted and mitral cells and behavioral states // Journal of Neurophysiology. 2013. 110, 7. 1593–1599.

Mandairon Nathalie, Ferretti Casara Jean, Stack Conor M, Rubin Daniel B, Cleland Thomas A, Linster Christiane. Cholinergic modulation in the olfactory bulb influences spontaneous olfactory discrimination in adult rats // European Journal of Neuroscience. 2006a. 24, 11. 3234–3244.

Mandairon Nathalie, Kermen Florence, Charpentier Caroline, Sacquet Joëlle, Linster Christiane, Didier Anne. Context-driven activation of odor representations in the absence of olfactory stimuli in the olfactory bulb and piriform cortex // Frontiers in Behavioral Neuroscience. jan 2014. 8, April. 138.

Mandairon Nathalie, Kuczewski Nicola, Kermen Florence, Midroit Maëllie, Richard Marion, Thevenet Marc, Sacquet Joëlle, Linster Christiane, Didier Anne. Opposite regulation of inhibition by adult- born granule cells during implicit versus explicit olfactory learning // eLife. 2018. 1–14.

Mandairon Nathalie, Peace Shane, Karnow Alexandra, Kim Jane, Ennis Matthew, Linster Christiane. Noradrenergic modulation in the olfactory bulb influences spontaneous and reward-motivated discrimination, but not the formation of habituation memory // European Journal of Neuroscience. 2008. 27, 5. 1210–1219.

Mandairon Nathalie, Sacquet Joëlle, Garcia Samuel, Ravel Nadine, Jourdan François, Didier Anne. Neurogenic correlates of an olfactory discrimination task in the adult olfactory bulb // European Journal of Neuroscience. 2006b. 24, 12. 3578–3588.

Mandairon Nathalie, Sultan Sébastien, Nouvian Morgane, Sacquet Joëlle, Didier Anne. Involvement of newborn neurons in olfactory associative learning ? The operant or non-operant component of the task makes all the difference // Journal of Neuroscience. 2011. 31, 35. 12455–12460.

Margrie Troy W, Sakmann Bert, Urban Nathaniel N. Action potential propagation in mitral cell lateral dendrites is decremental and controls recurrent and lateral inhibition in the mammalian olfactory bulb // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001. 98, 1. 319–324.

Margrie Troy W, Schaefer Andreas T. Theta oscillation coupled spike latencies yield computational vigour in a mammalian sensory system // Journal of Physiology. 2003. 546, 2. 363–374.

Markakis Eleni A, Gage Fred H. Adult-generated neurons in the dentate gyrus send axonal projections to field CA3 and are surrounded by synaptic vesicles // Journal of Comparative Neurology. 1999. 406, 4. 449–460.

Markopoulos Foivos, Rokni Dan, Gire David H, Murthy Venkatesh N. Functional properties of cortical feedback projections to the olfactory bulb // Neuron. 2012. 76, 6. 1175–1188.

Martin Claire, Gervais Rémi, Hugues Etienne, Messaoudi Belkacem, Ravel Nadine. Learning modulation of odor-induced oscillatory responses in the rat olfactory bulb : a correlate of odor recognition ? // Journal of Neuroscience. 2004. 24, 2. 389–397.

Martin Claire, Gervais Rémi, Messaoudi Belkacem, Ravel Nadine. Learning-induced oscillatory activities correlated to odour recognition : a network activity // European Journal of Neuroscience. 2006. 23, 7. 1801–1810.

Mason Heather A, Ito Susumu, Corfas Gabriel. Extracellular signals that regulate the tangential migration of olfactory bulb neuronal precursors : inducers, inhibitors, and repellents // Journal of Neuroscience. 2001. 21, 19. 7654–63.

Matsuno-Yagi Akemi, Mukohata Yasuo. Two possible roles of bacteriorhodopsin ; a comparative study of strains of Halobacterium halobium differing in pigmentation // Biochemical and Biophysical Research Communications. 1977. 78, 1. 237–243.

Matsutani Shinji, Yamamoto Noboru. Centrifugal innervation of the mammalian olfactory bulb // Anatomical Science International. 2008. 83, 4. 218–227.

Mazo Camille, Lepousez Gabriel, Nissant Antoine, Valley Matthew T, Lledo Pierre-Marie. GABAB receptors tune cortical feedback to the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2016. 36, 32. 8289–8304.

McDonald A J, Mascagni F. Projections of the lateral entorhinal cortex to the amygdala : A Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat // Neuroscience. 1997. 77, 2. 445–459.

McGann John P. Poor human olfaction is a 19th-century myth // Science. 2017. 356, 6338. 1–6.

McIntyre Jeremy C, Davis Erica E, Joiner Ariell, Williams Corey L, Tsai I Chun, Jenkins Paul M, McEwen Dyke P, Zhang Lian, Escobado John, Thomas Sophie, Szymanska Katarzyna, Johnson Colin A, Beales Philip L, Green Eric D, Mullikin James C, Sabo Aniko, Muzny Donna M, Gibbs Richard A, Attié-Bitach Tania, Yoder Bradley K, Reed Randall R, Katsanis Nicholas, Martens Jeffrey R. Gene therapy rescues cilia defects and restores olfactory function in a mammalian ciliopathy model // Nature Medicine. 2012. 18, 9. 1423–1428.

McLean John H, Darby-King Andrea, Hodge Elizabeth. 5-HT2 receptor involvement in conditioned olfactory learning in the neonate pup // Behavioral Neuroscience. 1996. 110, 6. 1426–1434.

McLean John H, Darby-King Andrea, Sullivan Regina M, King Shelley R. Serotonergic influence on olfactory learning in the neonate rat // Behavioral and Neural Biology. 1993. 60, 2. 152–162.

McLean John H, Harley Carolyn W. Olfactory learning in the rat pup : a model that may permit visualization of a mammalian memory trace // Neuroreport. 2004. 15, 11. 1691–1697.

McLean John H, Shipley Michael T. Serotonergic afferents to the rat olfactory bulb : I. Origins and laminar specificity of serotonergic inputs in the adult rat // Journal of Neuroscience. 1987a. 7, 10. 3016–3028.

McLean John H, Shipley Michael T. Serotonergic afferents to the rat olfactory bulb : II. Changes in fiber distribution during development // Journal of Neuroscience. 1987b. 7, 10. 3029–3039.

McLean John H, Shipley Michael T, Nickell William T, Aston-Jones Gary, Reyher Christian K H. Chemoanatomical organization of the noradrenergic input from locus coeruleus to the olfactory bulb of the adult rat // Journal of Comparative Neurology. 1989. 285, 3. 339–349.

McQuiston A Rory, Katz Lawrence C. Electrophysiology of interneurons in the glomerular layer of the rat olfactory bulb // Journal of Neurophysiology. 2001. 86, 4. 1899–1907.

Mechawar Naguib, Saghatelyan Armen, Grailhe Régis, Scoriels Linda, Gheusi Gilles, Gabellec Marie-Madeleine, Lledo Pierre-Marie, Changeux Jean-Pierre. Nicotinic receptors regulate the survival of newborn neurons in the adult olfactory bulb // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004. 101, 26. 9822–9826.

Meierhenrich Uwe J, Golebiowski Jérôme, Fernandez Xavier, Cabrol-Bass Daniel. The molecular basis of olfactory chemoreception // Angewandte Chemie International Edition. 2004. 43, 47. 6410–6412.

Meisami Esmail. A proposed relationship between increases in the number of olfactory receptor neurons, convergence ratio and sensitivity in the developing rat // Developmental Brain Research. 1989. 46, 1. 9–19.

Meister Markus. On the dimensionality of odor space // eLife. 2015. 4, JULY 2015. 1–12.

Meister Markus, Bonhoeffer Tobias. Tuning and topography in an odor map on the rat olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2001. 21, 4. 1351–1360.

Mendoza-Torreblanca Julieta G, Martínez-Martínez Eduardo, Tapia-Rodríguez Miguel, Ramírez-Hernández Rogelio, Gutiérrez-Ospina Gabriel. The rostral migratory stream is a neurogenic niche that predominantly engenders periglomerular cells : in vivo evidence in the adult rat brain // Neuroscience Research. 2008. 60, 3. 289–299.

Menegas William, Uchida Naoshige, Watabe-Uchida Mitsuko. A self-killing rabies virus that leaves a trace on the DNA // Trends in Neurosciences. 2017. 40, 10. 589–591.

Mercier Frederic, Kitasako John T, Hatton Glenn I. Anatomy of the brain neurogenic zones revisited : fractones and the fibroblast/macrophage network // Journal of Comparative Neurology. 2002. 451, 2. 170–188.

Meredith Michael. Human vomeronasal organ function : a critical review of best and worst cases // Chemical Senses. 2001. 26, 4. 433–445.

Merkle Florian T, Fuentealba Luis C, Sanders Timothy A, Magno Lorenza, Kessaris Nicoletta, Alvarez-Buylla Arturo. Adult neural stem cells in distinct microdomains generate previously unknown interneuron types // Nature Neuroscience. 2014. 17, 2. 207–214.

Merkle Florian T, Mirzadeh Zaman, Alvarez-Buylla Arturo. Mosaic organization of neural stem cells in the adult brain // Science. 2007. 317, 1095-9203 (Electronic) LA - eng PT - Journal Article PT - Research Support, N.I.H., Extramural PT - Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S SB - IM. 381–384.

Merkle Florian T, Tramontin Anthony D, García-Verdugo José Manuel, Alvarez-Buylla Arturo. Radial glia give rise to adult neural stem cells in the subventricular zone // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004. 101, 50. 17528–32.

Ming Guo-li, Song Hongjun. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system // Annual Review of Neuroscience. 2005. 28, 1. 223–250.

Miwa Naofumi, Storm Daniel R. Odorant-induced activation of extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase in the olfactory bulb promotes survival of newly formed granule cells // Journal of Neuroscience. 2005. 25, 22. 5404–5412.

Miyamichi Kazunari, Amat Fernando, Moussavi Farshid, Wang Chen, Wickersham Ian, Wall Nicholas R, Taniguchi Hiroki, Tasic Bosiljka, Huang Z Josh, He Zhigang, Callaway Edward M, Horowitz Mark A, Luo Liqun. Cortical representations of olfactory input by trans-synaptic tracing // Nature. 2011. 472, 7342. 191–199.

Miyamichi Kazunari, Serizawa Shou, Kimura Hiroko M, Sakano Hitoshi. Continuous and overlapping expression domains of odorant receptor genes in the olfactory epithelium determine the dorsal/ventral positioning of glomeruli in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2005. 25, 14. 3586–3592.

Miyamichi Kazunari, Shlomai-Fuchs Yael, Shu Marvin, Weissbourd Brandon C, Luo Liqun, Mizrahi Adi. Dissecting local circuits : parvalbumin interneurons underlie broad feedback control of olfactory bulb output // Neuron. 2013. 80, 5. 1232–1245.

Mizrahi Adi. Dendritic development and plasticity of adult-born neurons in the mouse olfactory bulb // Nature Neuroscience. 2007. 10, 4. 444–452.

Mizrahi Adi, Katz Lawrence C. Dendritic stability in the adult olfactory bulb // Nature Neuroscience. 2003. 6, 11. 1201–1207.

Mohedano-Moriano Alicia, De la Rosa-Prieto Carlos, Saiz-Sanchez Daniel, Ubeda-Bañon Isabel, Pro-Sistiaga Palma, De Moya-Pinilla Miguel, Martinez-Marcos Alino. Centrifugal telencephalic afferent connections to the main and accessory olfactory bulbs // Frontiers in Neuroanatomy. 2012. 6, May. 1–10.

Mombaerts Peter. Targeting olfaction // Current Opinion in Neurobiology. 1996. 6, 4. 481–486.

Mombaerts Peter. Seven-transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors // Science. 1999. 286, 5440. 707–11.

Mombaerts Peter. Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors // Nature Reviews Neuroscience. 2004a. 5, 4. 263–278.

Mombaerts Peter. Odorant receptor gene choice in olfactory sensory neurons : The one receptor-one neuron hypothesis revisited // Current Opinion in Neurobiology. 2004b. 14, 1. 31–36.

Mombaerts Peter. Axonal wiring in the mouse olfactory system // Annual Review of Cell and Developmental Biology. 2006. 22, 1. 713–737.

Moores Carolyn A, Perderiset Mylène, Francis Fiona, Chelly Jamel, Houdusse Anne, Milligan Ronald A. Mechanism of microtubule stabilization by doublecortin // Molecular Cell. 2004. 14, 6. 833–839.

Moreno Mélissa M, Bath Kevin, Kuczewski Nicola, Sacquet Joëlle, Didier Anne, Mandairon Nathalie. Action of the noradrenergic system on adult-born cells is required for olfactory learning in mice // Journal of Neuroscience. 2012. 32, 11. 3748–3758.

Moreno Mélissa M, Linster Christiane, Escanilla Olga, Sacquet Joëlle, Didier Anne, Mandairon Nathalie. Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis // Proceedings of the National Academy of Sciences. oct 2009. 106, 42. 17980–5.

Mori Kensaku, Kishi Kiyoshi, Ojima Hisayuki. Distribution of dendrites of mitral, displaced mitral, and tufted cells in the rabbit olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 1983. 225, 4. 511–526.

Mori Kensaku, Nagao Hiroshi, Yoshihara Yoshihiro. The olfactory bulb : coding and processing of odor molecule information // Science. 1999. 286, October. 711–715.

Mori Kensaku, Sakano Hitoshi. How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain ? // Annual Review of Neuroscience. 2011. 34, 1. 467–499.

Mori Kensaku, Takahashi Yuji, Igarashi Kei M, Yamaguchi Masahiro. Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb // Physiological Reviews. 2006. 86, 2. 409–433.

Mori Kensaku, Yoshihara Yoshihiro. Molecular recognition and olfactory processing in the mammalian olfactory system // Progress in Neurobiology. 1995. 45, 6. 585–619.

Moriceau Stephanie, Sullivan Regina M. Unique neural circuitry for neonatal olfactory learning // Journal of Neuroscience. 2004. 24, 5. 1182–1189.

Moriizumi Tetsuji, Tsukatani Toshiaki, Sakashita Hideo, Miwa Takaki. Olfactory disturbance induced by deafferentation of serotonergic fibers in the olfactory bulb // Neuroscience. 1994. 61, 4. 733–738.

Morrison Filomene G, Dias Brian G, Ressler Kerry J. Extinction reverses olfactory fear-conditioned increases in neuron number and glomerular size // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015. 201505068.

Morrison Sean J, Spradling Allan C. Stem cells and niches : mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life // Cell. 2008. 132, 4. 598–611.

Mouly Anne-Marie, Di Scala Georges. Entorhinal cortex stimulation modulates amygdala and piriform cortex responses to olfactory bulb inputs in the rat // Neuroscience. 2006. 137, 4. 1131–1141.

Mouly Anne-Marie, Elaagouby Abdelkrim, Ravel Nadine. A study of the effects of noradrenaline in the rat olfactory bulb using evoked field potential response // Brain Research. 1995. 681, 1-2. 47–57.

Mouly Anne-Marie, Fort Alexandra, Ben-Boutayab Nadia, Gervais Rémi. Olfactory learning induces differential long-lasting changes in rat central olfactory pathways // Neuroscience. 2001. 102, 1. 11–21.

Mouret Aurélie, Gheusi Gilles, Gabellec Marie-Madeleine, De Chaumont Fabrice, Olivo-Marin Jean-Christophe, Lledo Pierre-Marie. Learning and survival of newly generated neurons : when time matters // Journal of Neuroscience. 2008. 28, 45. 11511–11516.

Mouret Aurélie, Lepousez Gabriel, Gras Julien, Gabellec Marie-Madeleine, Lledo Pierre-Marie. Turnover of newborn olfactory bulb neurons optimizes olfaction // Journal of Neuroscience. sep 2009. 29, 39. 12302–14.

Murase Shin-ichi, Horwitz Alan F. Deleted in colorectal carcinoma and differentially expressed integrins mediate the directional migration of neural precursors in the rostral migratory stream // Journal of Neuroscience. 2002. 22, 9. 3568–3579.

Murata Koshi, Kanno Michiko, Ieki Nao, Mori Kensaku, Yamaguchi Masahiro. Mapping of learned odor-induced motivated behaviors in the mouse olfactory tubercle // Journal of Neuroscience. 2015. 35, 29. 10581–10599.

Murphy Gabe J, Darcy Daniel P, Isaacson Jeffry S. Intraglomerular inhibition : signaling mechanisms of an olfactory microcircuit // Nature Neuroscience. 2005. 8, 3. 354–364.

Muthusamy Nagendran, Zhang Xuying, Johnson Caroline A, Yadav Prem N, Ghashghaei H Troy. Developmentally defined forebrain circuits regulate appetitive and aversive olfactory learning // Nature Neuroscience. 2017. 20, 1. 20–23.

Nacher Juan, Crespo Carlos, McEwen Bruce S. Doublecortin expression in the adult rat telencephalon // European Journal of Neuroscience. 2002. 14, 4. 629–644.

Nagao Hiroshi, Yoshihara Yoshihiro, Mitsui Sachiko, Fujisawa Hajime, Mori Kensaku. Two mirror-image sensory maps with domain organization in the mouse main olfactory bulb // Neuroreport. 2000. 11, 13. 3023–3027.

Nagayama Shin, Homma Ryota, Imamura Fumiaki. Neuronal organization of olfactory bulb circuits // Frontiers in Neural Circuits. 2014. 8, September. 1–19.

Nagayama Shin, Takahashi Yuji, Yoshihara Yoshihiro, Mori Kensaku. Mitral and tufted cells differ in the decoding manner of odor maps in the rat olfactory bulb // Journal of Neurophysiology. 2004. 91, 6. 2532–2540.

Nagel Georg, Ollig Doris, Fuhrmann Markus, Kateriya Suneel, Musti Anna Maria, Bamberg Ernst, Hegemann Peter. Channelrhodopsin-1 : a light-gated proton channel in green algae // Science. 2002. 296, June. 2395–2398.

Nai Qiang, Dong Hong-Wei, Hayar Abdallah, Linster Christiane, Ennis Matthew. Noradrenergic regulation of GABAergic inhibition of main olfactory bulb mitral cells varies as a function of concentration and receptor subtype // Journal of Neurophysiology. 2009. 101. 2472–2484.

Nai Qiang, Dong Hong-Wei, Linster Christiane, Ennis Matthew. Activation of $\alpha 1$ and $\alpha 2$ noradrenergic receptors exert opposing effects on excitability of main olfactory bulb granule cells // Neuroscience. 2010. 169, 2. 882–892.

Najac Marion, De Saint Jan Didier, Reguero Leire, Grandes Pedro, Charpak Serge. Monosynaptic and polysynaptic feed-forward inputs to mitral cells from olfactory sensory neurons // Journal of Neuroscience. 2011. 31, 24. 8722–8729.

Najac Marion, Sanz Diez Alvaro, Kumar Arvind, Benito Nuria, Charpak Serge, De Saint Jan Didier. Intraglomerular lateral inhibition promotes spike timing variability in principal neurons of the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2015. 35, 10. 4319–4331.

Nam Sang Chae, Kim Yongsoo, Dryanovski Dilyan, Walker Avery, Goings Gwendolyn, Woolfrey Kevin, Kang Seong Su, Chu Chris, Chenn Anjen, Erdelyi Ferenc, Szabo Gabor, Hockberger Philip, Szele Francis G. Dynamic features of postnatal subventricular zone cell motility : a two-photon time-lapse study // Journal of Comparative Neurology. 2007. 505, 2. 190–208.

Naritsuka Hiromi, Sakai Kazuhisa, Hashikawa Tsutomu, Mori Kensaku, Yamaguchi Masahiro. Perisomatic-targeting granule cells in the mouse olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 2009. 515, 4. 409–426.

Nei Masatoshi, Niimura Yoshihito, Nozawa Masafumi. The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires : roles of chance and necessity // Nature Reviews Genetics. 2008. 9, 12. 951–963.

Neville Kevin R, Haberly Lewis B. Beta and gamma oscillations in the olfactory system of the urethane-anesthetized rat // Journal of Neurophysiology. 2003. 3921–3930.

Ng Kwan L, Li Jia-Da, Cheng Michelle Y, Leslie Frances M, Lee Alex G, Zhou Qun. Dependence of olfactory bulb neurogenesis on prokinetion 2 signaling // Science. 2005. 308, June. 1923–1927.

Nguyen-Ba-Charvet Kim T, Picard-Riera Nathalie, Tessier-Lavigne Marc, Baron-Van Evercooren Anne, Sotelo Constantino, Chédotal Alain. Multiple roles for Slits in the control of cell migration in the rostral migratory stream // Journal of Neuroscience. 2004. 24, 6. 1497–1506.

Nicholas Anthony P, Pieribone Vincent, Hökfelt Tomas. Cellular localization of messenger RNA for beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in rat brain : an in situ hybridization study // Neuroscience. 1993a. 56, 4. 1023–1039.

Nicholas Anthony P, Pieribone Vincent, Hökfelt Tomas. Distributions of mRNAs for alpha-2 adrenergic receptor subtypes in rat brain : an in situ hybridization study // Journal of Comparative Neurology. 1993b. 328, 4. 575–94.

Nickell William T, Behbehani Michael M, Shipley Michael T. Evidence for GABAB-mediated inhibition of transmission from the olfactory nerve to mitral cells in the rat olfactory bulb // Brain Research Bulletin. 1994. 35, 2. 119–123.

Niedworok Christian J, Schwarz Inna, Ledderose Julia, Giese Günter, Conzelmann Karl-Klaus, Schwarz Martin K. Charting monosynaptic connectivity maps by two-color light-sheet fluorescence microscopy // Cell Reports. 2012. 2, 5. 1375–1386.

Niimura Yoshihito, Nei Masatoshi. Evolutionary dynamics of olfactory receptor genes in Drosophila species // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005. 104, 17. 7122–7127.

Ninkovic Jovica, Götz Magdalena. Signaling in adult neurogenesis : from stem cell niche to neuronal networks // Current Opinion in Neurobiology. 2007. 17, 3. 338–344.

Nissant Antoine, Bardy Cedric, Katagiri Hiroyuki, Murray Kerren, Lledo Pierre-Marie. Adult neurogenesis promotes synaptic plasticity in the olfactory bulb // Nature Neuroscience. 2009. 12, 6. 728–730.

Nissant Antoine, Pallotto Marta. Integration and maturation of newborn neurons in the adult olfactory bulb - from synapses to function // European Journal of Neuroscience. 2011. 33, 6. 1069–1077.

Norlin E Marianne, Vedin Viktoria, Bohm Staffan, Berghard Anna. Odorant-dependent, spatially restricted induction of c-fos in the olfactory epithelium of the mouse // Journal of Neurochemistry. 2005. 93, 6. 1594–1602.

Nunes Daniel, Kuner Thomas. Disinhibition of olfactory bulb granule cells accelerates odour discrimination in mice // Nature Communications. 2015. 6. 8950.

Nunez-Parra Alexia, Maurer Robert K, Krahe Krista, Smith Richard S, Araneda Ricardo C. Disruption of centrifugal inhibition to olfactory bulb granule cells impairs olfactory discrimination // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013. 110, 36. 14777–14782.

O'Keeffe Gráinne C, Barker Roger A, Caldwell Maeve A. Dopaminergic modulation of neurogenesis in the subventricular zone of the adult brain // Cell Cycle. 2009. 8, 18. 2888–2894.

Ocbina Polloneal J, Dizon Maria L V, Shin Laura, Szele Francis G. Doublecortin is necessary for the migration of adult subventricular zone cells from neurospheres // Molecular and Cellular Neuroscience. 2006. 33, 2. 126–135.

Oesterhelt Dieter, Stoeckenius Walther. Functions of a new photoreceptor membrane // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1973. 70, 10. 2853–2857.

Oettl Lars-lennart, Ravi Namasivayam, Schneider Miriam, Grinevich Valery, Shusterman Roman, Kelsch Wolfgang, Oettl Lars-lennart, Ravi Namasivayam, Schneider Miriam, Scheller Max F, Schneider Peggy, Mitre Mariela, Grinevich Valery, Shusterman Roman, Kelsch Wolfgang. Oxytocin enhances social recognition by modulating cortical control of early olfactory processing // Neuron. 2016. 1–13.

Ohara Shinya, Sato Sho, Tsutsui Ken Ichiro, Witter Menno P, Iijima Toshio. Organization of multisynaptic inputs to the dorsal and ventral dentate gyrus : Retrograde trans-synaptic tracing with rabies virus vector in the rat // PLoS ONE. 2013. 8, 11.

Ohl Frank W, Scheich Henning. Learning-induced plasticity in animal and human auditory cortex // Current Opinion in Neurobiology. 2005. 15, 4. 470–477.

Okutani Fumino, Kaba Hideto, Takahashi Seiichi, Seto Katsuo. The biphasic effects of locus coeruleus noradrenergic activation on dendrodendritic inhibition in the rat olfactory bulb // Brain Research. 1998. 783, 2. 272–279.

Olsson Mats J. An integrated model of intensity and quality of odor mixtures // Annals of the New York Academy of Sciences. 1998. 855, Olfaction. 837–840.

Ono Katsuhiko, Tomasiewicz Henry, Magnuson Terry, Rutishauser Urs. N-CAM mutation inhibits tangential neuronal migration and is phenocopied by enzymatic removal of polysialic acid // Neuron. 1994. 13, 3. 595–609.

Orona Edward, Rainer Elizabeth C, Scott John W. Dendritic and axonal organization of mitral and tufted cells in the rat olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 1984. 226, 3. 346–356.

Orona Edward, Scott John W, Rainer Elizabeth C. Different granule cell populations innervate superficial and deep regions of the external plexiform layer in rat olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 1983. 217, 2. 227–237.

Ortega Felipe, Gascón Sergio, Masserdotti Giacomo, Deshpande Aditi, Simon Christiane, Fischer Judith, Dimou Leda, Lie D Chichung, Schroeder Timm, Berninger Benedikt. Oligodendrogliogenic and neurogenic adult subependymal zone neural stem cells constitute distinct lineages and exhibit differential responsiveness to Wnt signalling // Nature Cell Biology. 2013. 15, 6. 602–613.

Otazu Gonzalo H, Chae Honggoo, Davis Martin B, Albeanu Dinu F. Cortical feedback decorrelates olfactory bulb output in awake mice // Neuron. 2015. 86, 6. 1461–1477.

Padmanabhan Krishnan, Osakada Fumitaka, Tarabrina Anna, Kizer Erin, Callaway Edward M, Gage Fred H, Sejnowski Terrence J. Diverse representations of olfactory information in centrifugal feedback projections // Journal of Neuroscience. 2016. 36, 28. 7535–7545.

Pallotto Marta, Nissant Antoine, Fritschy Jean-Marc, Rudolph Uwe, Sassoè-Pognetto Marco, Panzanelli Patrizia, Lledo Pierre-Marie. Early formation of GABAergic synapses governs the development of adult-born neurons in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2012. 32, 26. 9103–9115.

Palma Veronica, Lim Daniel A, Dahmane Nadia, Sanchez Pilar, Brionne Thomas C, Herzberg Claudia D, Gitton Yorick, Carleton Alan, Alvarez-Buylla Arturo, Ruiz i Altaba Ariel. Sonic hedgehog controls stem cell behavior in the postnatal and adult brain // Development. 2005. 132, 2. 335–344.

Panzanelli Patrizia, Bardy Cedric, Nissant Antoine, Pallotto Marta, Sassoè-Pognetto Marco, Lledo Pierre-Marie, Fritschy Jean-Marc. Early synapse formation in developing interneurons of the adult olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2009. 29, 48. 15039–15052.

Panzanelli Patrizia, Homanics Gregg E, Ottersen Ole P, Fritschy Jean-Marc, Sassoè-Pognetto Marco. Pre- and postsynaptic GABA receptors at reciprocal dendrodendritic synapses in the olfactory bulb // European Journal of Neuroscience. 2004. 20, 11. 2945–2952.

Panzanelli Patrizia, Perazzini Alice-Zaira, Fritschy Jean-Marc, Sassoè-Pognetto Marco. Heterogeneity of γ-aminobutyric acid type A receptors in mitral and tufted cells of the rat main olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 2005. 484, 1. 121–131.

Parrish-Aungst Stephanie, Shipley Michael T, Szabo Gabor, Puche Adam C. Quantitative analysis of neuronal diversity in the mouse olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 2007. 502, 2. 275–290.

Paton John A, Nottebohm Fernando. Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits // Science. 1984. 225, 4666. 1046–8.

Paul Alex, Chaker Zayna, Doetsch Fiona. Hypothalamic regulation of regionally distinct adult neural stem cells and neurogenesis // Science. 2017. 356, 6345. 1383–1386.

Peretto Paolo, Merighi Adalberto, Fasolo Aldo, Bonfanti Luca. The subependymal layer in rodents : a site of structural plasticity and cell migration in the adult mammalian brain // Brain Research Bulletin. 1999. 49, 4. 221–243.

Peterson Daniel A. Stem cells in brain plasticity and repair // Current Opinion in Pharmacology. 2002. 2, 1. 34–42.

Petreanu Leopoldo T, Alvarez-Buylla Arturo. Maturation and death of adult-born olfactory bulb granule neurons : role of olfaction // Journal of Neuroscience. 2002. 22, 14. 6106–6113.

Petzold Gabor C, Hagiwara Akari, Murthy Venkatesh N. Serotonergic modulation of odor input to the mammalian olfactory bulb // Nature Neuroscience. 2009. 12, 6. 784–791.

Phillips Matthew E, Sachdev Robert N S, Willhite David C, Shepherd Gordon M. Respiration drives network activity and modulates synaptic and circuit processing of lateral inhibition in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2012. 32, 1. 85–98.

Pignatelli Angela, Belluzzi Ottorino. Cholinergic modulation of dopaminergic neurons in the mouse olfactory bulb // Chemical Senses. 2008. 33, 4. 331–338.

Pimentel Diogo, Margrie Troy W. Glutamatergic transmission and plasticity between olfactory bulb mitral cells // Journal of Physiology. 2008. 586, 8. 2107–2119.

Pinching A J, Powell T P S. The neuron types of the glomerular layer of the olfactory bulb // Journal of Cell Science. 1971a. 9, 2. 305–345.

Pinching A J, Powell T P S. The neuropil of the glomerular region of the olfactory bulb // Journal of Cell Science. 1971b. 9, 2. 379–409.

Pinching A J, Powell T P S. The neuropil of the periglomerular region of the olfactory bulb // Journal of Cell Science. 1971c. 9, 2. 379–409.

Platel Jean-Claude, Cremer Harold. Neurogenesis in the adult olfactory bulb is a non-selective addition process // Cell. 2018. 2, 1. 100.

Platel Jean-Claude, Dave Kathleen A, Gordon Valerie, Lacar Benjamin, Rubio Maria E, Bordey Angélique. NMDA Receptors activated by subventricular zone astrocytic glutamate are critical for neuroblast survival prior to entering a synaptic network // Neuron. 2010. 65, 6. 859–872.

Poivet Erwan, Peterlin Zita, Tahirova Narmin, Xu Lu, Altomare Clara, Paria Anne, Zou Dong-Jing, Firestein Stuart. Applying medicinal chemistry strategies to understand odorant discrimination // Nature Communications. 2016. 7, April. 1–9.

Poivet Erwan, Tahirova Narmin, Peterlin Zita, Xu Lu, Zou Dong-Jing, Acree Terry, Firestein Stuart. Functional odor classification through a medicinal chemistry approach // Science Advances. 2018. 4, February. 1–10.

Ponti Giovanna, Obernier Kirsten, Guinto Cristina D, Jose Lingu, Bonfanti Luca, Alvarez-Buylla Arturo. Cell cycle and lineage progression of neural progenitors in the ventricular-subventricular zones of adult mice // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013. 110, 11. E1045–E1054.

Poo Cindy, Isaacson Jeffry S. Odor representations in olfactory cortex : "sparse" coding, global inhibition, and oscillations // Neuron. 2009. 62, 6. 850–861.

Poo Cindy, Isaacson Jeffry S. A major role for intracortical circuits in the strength and tuning of odor-evoked excitation in olfactory cortex // Neuron. 2011. 72, 1. 41–48.

Pouille Frederic, Schoppa Nathan E. Cannabinoid receptors modulate excitation of an olfactory bulb local circuit by cortical feedback // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2018. 12, March. 1–15.

Pressler R Todd, Inoue Tsuyoshi, Strowbridge Ben W. Muscarinic receptor activation modulates granule cell excitability and potentiates inhibition onto mitral cells in the rat olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2007. 27, 41. 10969–10981.

Pressler R Todd, Rozman Peter A, Strowbridge Ben W. Voltage-dependent intrinsic bursting in olfactory bulb Golgi cells // Learning & Memory. 2013. 20. 459–466.

Pressler R Todd, Strowbridge Ben W. Blanes cells mediate persistent feedforward inhibition onto granule cells in the olfactory bulb // Neuron. 2006. 49, 6. 889–904.

Price Joseph L, Powell T P S. An electron-microscopic study of the termination of the afferent fibres to the olfactory bulb from the cerebral hemisphere. // Journal of Cell Science. 1970a. 7, 1. 157–187.

Price Joseph L, Powell T P S. An experimental study of the origin and the course of the centrifugal fibres to the olfactory bulb in the rat // Journal of Anatomy. 1970b. 107. 215–237.

Price Joseph L, Powell T P S. The mitral and short axon cells of the olfactory bulb // Journal of Cell Science. 1970c. 7, 3. 631–651.

Price Joseph L, Powell T P S. The morphology of the granule cells of the olfactory bulb // Journal of Cell Science. 1970d. 7. 91–123.

Price Joseph L, Powell T P S. The synaptology of the granule cells of the olfactory bulb // Journal of Cell Science. 1970e. 7, 1. 125–155.

Prosser Haydn M, Bradley Allan, Caldwell Maeve A. Olfactory bulb hypoplasia in Prokr2 null mice stems from defective neuronal progenitor migration and differentiation // European Journal of Neuroscience. 2007. 26, 12. 3339–3344.

Puverel Sandrine, Nakatani Hiroko, Parras Carlos, Soussi-Yanicostas Nadia. Prokineticin receptor 2 expression identifies migrating neuroblasts and their subventricular zone transient-amplifying progenitors in adult mice // Journal of Comparative Neurology. 2009. 512, 2. 232–242.

Pyrski Martina, Xu Zheng, Walters Eric, Gilbert Debra J, Jenkins Nancy A, Copeland Neal G, Margolis Frank L. The OMP-lacZ transgene mimics the unusual expression pattern of OR-Z6, a new odorant receptor gene on mouse chromosome 6 : implication for locus-dependent gene expression // Journal of Neuroscience. 2001. 21, 13. 4637–4648.

Quiñones-Hinojosa Alfredo, Sanai Nader, Soriano-Navarro Mario, Gonzalez-Perez Oscar, Mirzadeh Zaman, Gil-Perotin Sara, Romero-Rodriguez Richard, Berger Mitchell S, García-Verdugo José Manuel, Alvarez-Buylla Arturo. Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone : A niche of neural stem cells // Journal of Comparative Neurology. 2006. 494, 3. 415–434.

Rakic Pasko. Limits of neurogenesis in primates // Science. 1985. 227. 3–5.

Ramírez-Castillejo Carmen, Sánchez-Sánchez Francisco, Andreu-Agulló Celia, Ferrón Sacri R, Aroca-Aguilar J Daniel, Sánchez Pilar, Mira Helena, Escribano Julio, Fariñas Isabel. Pigment epithelium-derived factor is a niche signal for neural stem cell renewal // Nature Neuroscience. 2006. 9, 3. 331–339.

Ravel Nadine, Chabaud Pascal, Martin Claire, Gaveau Valérie, Hugues Etienne, Tallon-Baudry Catherine, Bertrand Olivier, Gervais Rémi. Olfactory learning modifies the expression of odour-induced oscillatory responses in the gamma (60-90 Hz) and beta (15-40 Hz) bands in the rat olfactory bulb // European Journal of Neuroscience. 2003. 17, 2. 350–358.

Ravel Nadine, Elaagouby Abdelkrim, Gervais Rémi. Scopolamine injection into the olfactory bulb impairs short-term olfactory memory in rats // Behavioral Neuroscience. 1994. 108, 2. 317–324.

Reed Randall R. After the holy grail : establishing a molecular basis for mammalian olfaction // Cell. 2004. 116, 2. 329–336.

Renier Nicolas, Wu Zhuhao, Simon David J, Yang Jing, Ariel Pablo, Tessier-Lavigne Marc. IDISCO : a simple, rapid method to immunolabel large tissue samples for volume imaging // Cell. 2014. 159, 4. 896–910.

Rennaker Robert L, Chen Chien-Fu F, Ruyle Andrea M, Sloan Andrew M, Wilson Donald A. Spatial and temporal distribution of odorant-evoked activity in the piriform cortex // Journal of Neuroscience. 2007. 27, 7. 1534–1542.

Reshef Ronen, Kudryavitskaya Elena, Shani-Narkiss Haran, Isaacson Batya, Rimmerman Neta, Mizrahi Adi, Yirmiya Raz. The role of microglia and their CX3CR1 signaling in adult neurogenesis in the olfactory bulb // eLife. 2017. 6. 1–30.

Ressler Kerry J, Sullivan Susan L, Buck Linda. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium // Cell. 1993. 73, 3. 597–609.

Ressler Kerry J, Sullivan Susan L, Buck Linda. Information coding in the olfactory system : evidence for a stereotyped and higly organized epitopc map in the olfactory bulb // Cell. 1994. 79, December. 1245–1255.

Reyher Christian K H, Schwerdtfeger Walter K, Baumgarten Hans Georg. Interbulbar axonal collateralization and morphology of anterior olfactory nucleus neurons in the rat // Brain Research Bulletin. 1988. 20, 5. 549–566.

Ribak Charles E, Vaughn James E, Saito Kihachi, Barber Robert, Roberts Eugene. Glutamate decarboxylase localization in neurons of the olfactory bulb // Brain Research. 1977. 126, 1. 1–18.

Roberts Sarah A, Simpson Deborah M, Armstrong Stuart D, Davidson Amanda J, Robertson Duncan H, McLean Lynn, Beynon Robert J, Hurst Jane L. Darcin : a male pheromone that stimulates female memory and sexual attraction to an individual male's odour // BMC Biology. 2010. 8.

Rochefort Christelle, Gheusi Gilles, Vincent Jean-Didier, Lledo Pierre-Marie. Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory // Journal of Neuroscience. 2002. 22, 7. 2679–2689.

Rochefort Christelle, Lledo Pierre-Marie. Short-term survival of newborn neurons in the adult olfactory bulb after exposure to a complex odor environment // European Journal of Neuroscience. 2005. 22, 11. 2863–2870.

Roesch Matthew R, Stalnaker Thomas A, Schoenbaum Geoffrey. Associative encoding in anterior piriform cortex versus orbitofrontal cortex during odor discrimination and reversal learning // Cerebral Cortex. 2006. 17, 3. 643–652.

Rokni Dan, Hemmelder Vivian, Kapoor Vikrant, Murthy Venkatesh N. An olfactory cocktail party : figure-ground segregation of odorants in rodents // Nature Neuroscience. 2014. 17, 9. 1225–1232.

Roman François S, Simonetto Isabelle, Soumireu-Mourat Bernard. Learning and memory of odor-reward association : selective impairment following horizontal diagonal band lesions // Behavioral Neuroscience. 1993. 107, 1. 72–81.

Root Cory M, Denny Christine A, Hen René, Axel Richard. The participation of cortical amygdala in innate, odour-driven behaviour // Nature. 2014. 515, 7526. 269–273.

Rothermel Markus, Carey Ryan M, Puche Adam C, Shipley Michael T, Wachowiak Matt. Cholinergic inputs from basal forebrain add an excitatory bias to odor coding in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2014. 34, 13. 4654–4664.

Rothermel Markus, Wachowiak Matt. Functional imaging of cortical feedback projections to the olfactory bulb // Frontiers in Neural Circuits. 2014. 8, July. 1–14.

Rousselot Philip, Lois Carlos, Alvarez-Buylla Arturo. Embryonic PSA-NCAM reveals changes of migrating neuroblasts between the lateral ventricle and the olfactory bulb of adult mice. // Journal of Comparative Neurology. 1995. 351, 1. 51–61.

Royet Jean-Pierre, Souchier C, Jourdan François, Ploye H. Morphometric study of the glomerular population in the mouse olfactory bulb : Numerical density and size distribution along the rostrocaudal axis // Journal of Comparative Neurology. 1988. 270, 4. 559–568.

Rubin Benjamin D, Katz Lawrence C. Optical imaging of odorant representations in the mammalian olfactory bulb // Neuron. 1999. 23, 3. 499–511.

Rubin Benjamin D, Katz Lawrence C. Spatial coding of enantiomers in the rat olfactory bulb // Nature Neuroscience. 2001. 4, 4. 355–356.

Saghatelyan Armen, De Chevigny Antoine, Schachner Melitta, Lledo Pierre-Marie. Tenascin-R mediates activity-dependent recruitment of neuroblasts in the adult mouse forebrain. // Nature Neuroscience. 2004. 7, 4. 347–356.

Saghatelyan Armen, Roux Pascal, Migliore Michele, Rochefort Christelle, Desmaisons David, Charneau Pierre, Shepherd Gordon M, Lledo Pierre-Marie. Activity-dependent adjustments of the inhibitory network in the olfactory bulb following early postnatal deprivation // Neuron. 2005. 46, 1. 103–116.

Saha Bhaskar, Ypsilanti Athéna R, Boutin Camille, Cremer Harold, Chédotal Alain. Plexin-B2 regulates the proliferation and migration of neuroblasts in the postnatal and adult subventricular zone // Journal of Neuroscience. 2012. 32, 47. 16892–16905.

Sahara Setsuko, Yanagawa Yuchio, O'Leary Dennis DM, Stevens Charles F. The fraction of cortical GABAergic neurons is constant from near the start of cortical neurogenesis to adulthood // Journal of Neuroscience. 2012. 32, 14. 4755–4761.

Sailor Kurt A, Valley Matthew T, Wiechert Martin T, Ming Guo-li, Sailor Kurt A, Valley Matthew T, Wiechert Martin T, Riecke Hermann, Sun Gerald J, Adams Wayne. Persistent structural plasticity optimizes sensory information processing in the olfactory bulb // Neuron. 2016. 1–13.

Saino-Saito Sachiko, Cave John W, Akiba Yosuke, Sasaki Hayato, Goto Kaoru, Kobayashi Kazuto, Berlin Roseann, Baker Harriet. ER81 and CaMKIV identify anatomically and phenotypically defined subsets of mouse olfactory bulb interneurons // Journal of Comparative Neurology. 2007. 502, 2. 275–290.

Sakamoto Masayuki, Ieki Nao, Miyoshi Goichi, Mochimaru Daisuke, Miyachi Hitoshi, Imura Tetsuya, Yamaguchi Masahiro, Fishell Gord, Mori Kensaku, Kageyama Ryoichiro, Imayoshi Itaru. Continuous postnatal neurogenesis contributes to formation of the olfactory bulb neural circuits and flexible olfactory associative learning // Journal of Neuroscience. 2014. 34, 17. 5788–5799.

Sakamoto Masayuki, Imayoshi Itaru, Ohtsuka Toshiyuki, Yamaguchi Masahiro, Mori Kensaku, Kageyama Ryoichiro. Continuous neurogenesis in the adult forebrain is required for innate olfactory responses // Proceedings of the National Academy of Sciences. may 2011. 108, 20. 8479–84.

Salcedo Ernesto, Zhang Chunbo, Kronberg Eugene, Restrepo Diego. Analysis of training-induced changes in ethyl acetate odor maps using a new computational tool map the glomerular layer of the olfactory bulb // Chemical Senses. 2005. 30, 7. 615–626.

Salin Paul-Antoine, Lledo Pierre-Marie, Vincent Jean-Didier, Charpak Serge. Dendritic glutamate autoreceptors modulate signal processing in rat mitral cells // Journal of Neurophysiology. 2001. 85, 3. 1275–1282.

Samuelsen Chad L, Gardner Matthew P H, Fontanini Alfredo. Effects of cue-triggered expectation on cortical processing of taste // Neuron. 2012. 74, 2. 410–422.

Sanai Nader, Nguyen Thuhien, Ihrie Rebecca A, Mirzadeh Zaman, Tsai Hui-Hsin, Wong Michael, Gupta Nalin, Berger Mitchel S, Huang Eric, García-Verdugo José Manuel, Rowitch David H, Alvarez-Buylla Arturo. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy // Nature. oct 2011. 478, 7369. 382–6.

Sanai Nader, Tramontin Anthony D, Quinones-Hinojosa Alfredo, Barbaro Nicholas M, Gupta Nalin, Kunwar Sandeep, Lawton Michael T, McDermott Michael V, Parsa Andrew T, García-Verdugo José Manuel, Berger Mitchel S, Alvarez-Buylla Arturo. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration // Nature. 2004. 427, February. 740–744.

Sarafoleanu C, Mella C, Georgescu M, Perederco C. The importance of the olfactory sense in the human behavior and evolution // Journal of Medicine and Life. 2009. 2, 2. 196–198.

Sassoè-Pognetto Marco, Ottersen Ole P. Organization of ionotropic glutamate receptors at dendrodendritic synapses in the rat olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2000. 20, 6. 2192–2201.

Sassoè-Pognetto Marco, Utvik Jo K, Camoletto Paola, Watanabe Masahiko, Stephenson F Anne, Bredt David S, Ottersen Ole P. Organization of postsynaptic density proteins and glutamate receptors in axodendritic and dendrodendritic synapses of the rat olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 2003. 463, 3. 237–248.

Sawada Masato, Kaneko Naoko, Inada Hiroyuki, Wake Hiroaki, Kato Yasuko, Yanagawa Yuchio, Kobayashi Kazuto, Nemoto Tomomi, Nabekura Junichi, Sawamoto Kazunobu. Sensory input regulates spatial and subtype-specific patterns of neuronal turnover in the adult olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2011. 31, 32. 11587–11596.

Scalliet Gabriel, Piola Florence, Douady Christophe J, Réty Stéphane, Raymond Olivier, Baudino Sylvie, Bordji Karim, Bendahmane Mohammed, Dumas Christian, Cock J Mark, Hugueney Philippe. Scent evolution in Chinese roses. // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008. 105, 15. 5927–5932.

Schaefer Michele L, Finger Thomas E, Restrepo Diego. Variability of position of the P2 glomerulus within a map of the mouse olfactory bulb // Journal of Comparative Neurology. 2001. 436, 3. 351–362.

Schiffer Anne-Marie, Muller Timtothy, Yeung Nick, Waszak Florian. Reward activates stimulus-specific and task-dependent representations in visual association cortices // Journal of Neuroscience. 2014. 34, 47. 15610–15620.

Schild Detlev, Restrepo Diego. Transduction mechanisms in vertebrate olfactory receptor cells // Physiological Reviews. 1998. 78, 2. 429–466.

Schmidt Loren J, Strowbridge Ben W. Modulation of olfactory bulb network activity by serotonin : synchronous inhibition of mitral cells mediated by spatially localized GABAergic microcircuits // Learning & Memory. 2014. 21, 8. 406–416.

Schneider Stephen P, Macrides Foteos. Laminar distributions of interneurons in the main olfactory bulb of the adult hamster // Brain Research Bulletin. 1978. 3, 1. 73–82.

Schoenbaum Geoffrey, Roesch Matthew. Orbitofrontal cortex, associative learning, and expectancies // Neuron. 2005. 47, 5. 633–636.

Schoenbaum Geoffrey, Setlow Barry, Saddoris Michael P, Gallagher Michela. Encoding predicted outcome and acquired value in orbitofrontal cortex during cue sampling depends upon input from basolateral amygdala // Neuron. 2003. 39, 5. 855–867.

Schoenfeld Thomas A, Clancy Andrew N, Forbes William B, Macrides Foteos. The spatial organization of the peripheral olfactory system of the hamster. Part I : Receptor neuron projections to the main olfactory bulb // Brain Research Bulletin. 1994. 34, 3. 183–210.

Schoenfeld Thomas A, Cleland Thomas A. The anatomical logic of smell // Trends in Neurosciences. 2005. 28, 11. 620–627.

Schoenfeld Thomas A, Macrides Foteos. Topographic organization of connections between the main olfactory bulb and pars externa of the anterior olfactory nucleus in the hamster // Journal of Comparative Neurology. 1984. 227, 1. 121–135.

Schoenfeld Thomas A, Marchand James E, Macrides Foteos. Topographic organization of tufted cell axonal projections in the hamster main olfactory bulb : an intrabulbar associational system // Journal of Comparative Neurology. 1985. 235, 4. 503–518.

Schoppa Nathan E. AMPA/Kainate receptors drive rapid output and precise synchrony in olfactory bulb granule cells // Journal of Neuroscience. 2006. 26, 50. 12996–13006.

Schoppa Nathan E, Kinzie J Mark, Sahara Yoshinori, Segerson Thomas P, Westbrook Gary L. Dendrodendritic inhibition in the olfactory bulb is driven by NMDA receptors // Journal of Neuroscience. 1998. 18, 17. 6790–6802.

Schoppa Nathan E, Urban Nathaniel N. Dendritic processing within olfactory bulb circuits // Trends in Neurosciences. 2003. 26, 9. 501–506.

Schoppa Nathan E, Westbrook Gary L. Glomerulus-specific synchronization of mitral cells in the olfactory bulb // Neuron. 2001. 31, 4. 639–651.

Schoppa Nathan E, Westbrook Gary L. AMPA autoreceptors drive correlated spiking in olfactory bulb glomeruli // Nature Neuroscience. 2002. 5, 11. 1194–1202.

Schultz Wolfram. Multiple reward signals in the brain // Nature Reviews Neuroscience. 2000. 1, 3. 199–207.

Scott John W, Ranier Elizabeth C, Pemberton Janice L, Orona Edward, Mouradian Laurie E. Pattern of rat olfactory bulb mitral and tufted cell connections to the anterior olfactory nucleus pars externa // Journal of Comparative Neurology. 1985. 242, 3. 415–424.

Seri Bettina, García-Verdugo José Manuel, McEwen Bruce S, Alvarez-Buylla Arturo. Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus // Journal of Neuroscience. 2001. 21, 18. 7153–7160.

Serizawa Shou, Miyamichi Kazunari, Nakatani Hiroko, Suzuki Misao, Saito Michiko, Yoshihara Yoshihiro, Sakano Hitoshi. Negative feedback regulation ensure the one neuron – one receptor rule in mouse // Science. 2016. 302, March. 2088–2095.

Serizawa Shou, Miyamichi Kazunari, Takeuchi Haruki, Yamagishi Yuya, Suzuki Misao, Sakano Hitoshi. A neuronal identity code for the odorant receptor-specific and activity-dependent axon sorting // Cell. 2006. 127, 5. 1057–1069.

Shakhawat Amin MD, Gheidi Ali, MacIntyre Iain T, Walsh Melissa L, Harley Carolyn W, Yuan Qi. Arc-expressing neuronal ensembles supporting pattern separation require adrenergic activity in anterior piriform cortex : an exploration of neural constraints on learning // Journal of Neuroscience. 2015. 35, 41. 14070–14075.

Shao Zuoyi, Puche Adam C, Kiyokage Emi, Szabo Gabor, Shipley Michael T. Two GABAergic intraglomerular circuits differentially regulate tonic and phasic presynaptic inhibition of olfactory nerve terminals // Journal of Neurophysiology. 2009. 101, 4. 1988–2001.

Shea Stephen D, Katz Lawrence C, Mooney Richard. Noradrenergic induction of odor-specific neural habituation and olfactory memories // Journal of Neuroscience. 2008. 28, 42. 10711–10719.

Shen Qin, Goderie Susan K, Jin Li, Karanth Nithin, Sun Yu, Abramova Natalia, Vincent Peter, Pumiglia Kevin, Temple Sally. Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. // Science. 2004. 304, May. 1338–1340.

Shen Qin, Wang Yue, Kokovay Erzsebet, Lin Gang, Chuang Shu Mien, Goderie Susan K, Roysam Badrinath, Temple Sally. Adult SVZ stem cells lie in a vascular niche : a quantitative analysis of niche cell-cell interactions // Cell Stem Cell. 2008. 3, 3. 289–300.

Sheng Morgan, Greenberg Michael E. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system // Neuron. 1990. 4, 4. 477–485.

Shepherd Gordon M. The human sense of smell : are we better than we think ? // PLoS Biology. 2004. 2, 5. 572–575.

Shepherd Gordon M. Outline of a theory of olfactory processing and its relevance to humans // Chemical Senses. 2005. 30, March. 5–7.

Shepherd Gordon M. Smell images and the flavour system in the human brain // Nature. 2006. 444, 7117. 316–321.

Shipley Michael T, Adamek Gloria D. The connections of the mouse olfactory bulb : a study using orthograde and retrograde transport of wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase // Brain Research Bulletin. 1984. 12, 6. 669–688.

Shipley Michael T, Halloran Fred J, De la Torre Jack. Surprisingly rich projection from locus coeruleus to the olfactory bulb in the rat // Brain Research. 1985. 329, 1-2. 294–299.

Shohayeb Belal, Diab Mohamed, Ahmed Mazen, Ng Dominic Chi Hiung. Factors that influence adult neurogenesis as potential therapy // Translational Neurodegeneration. 2018. 1–19.

Silva Teixeira Carla S, Cerqueira Nuno M F, Silva Ferreira António C. Unravelling the olfactory sense : from the gene to odor perception // Chemical Senses. 2016. 41, 2. 105–121.

Singer Michael S, Shepherd Gordon M, Greer Charles A. Olfactory receptors guide axons // Nature. 1995. 377.

Slotnick Burton, Restrepo Diego. Olfactometry with mice // Current Protocols in Neuroscience. 2005. 33, December. 1–14.

Slotnick Burton M, Pazos Alejandra J. Rats with one olfactory bulb removed and the contralateral naris closed can detect odors // Physiology and Behavior. 1990. 48, 1. 37–40.

Snapyan Marina, Lemasson Morgane, Brill Monika S, Blais Mathieu, Massouh Mireille, Ninkovic Jovica, Gravel Claude, Berthod François, Götz Magdalena, Barker Philip A, Parent André, Saghatelyan Armen. Vasculature guides migrating neuronal precursors

in the adult mammalian forebrain via brain-derived neurotrophic factor signaling // Journal of Neuroscience. 2009. 29, 13. 4172–4188.

Song Cai, Leonard Brian E. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2005. 29, 4-5. 627–647.

Song Hongjun, Stevens Charles F, Gage Fred H. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells // Nature. 2002. 417, 6884. 39–44.

Sorrells Shawn F, Paredes Mercedes F, Cebrian-Silla Arantxa, Sandoval Kadellyn, Qi Dashi, Kelley Kevin W, James David, Mayer Simone, Chang Julia, Auguste Kurtis I, Chang Edward F, Gutierrez Antonio J, Kriegstein Arnold R, Mathern Gary W, Oldham Michael C, Huang Eric, García-Verdugo José Manuel, Yang Zhengang, Alvarez-Buylla Arturo. Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults // Nature. 2018.

Sosulski Dara L, Lissitsyna Bloom Maria, Cutforth Tyler, Axel Richard, Datta Sandeep Robert. Distinct representations of olfactory information in different cortical centres // Nature. 2011. 472, 7342. 213–219.

Soucy Edward R, Albeanu Dinu F, Fantana Antoniu L, Murthy Venkatesh N, Meister Markus. Precision and diversity in an odor map on the olfactory bulb // Nature Neuroscience. 2009. 12, 2. 210–220.

Spalding Kirsty L, Bergmann Olaf, Alkass Kanar, Bernard Samuel, Salehpour Mehran, Huttner Hagen B, Bostrom Emil, Westerlund Isabelle, Vial Céline, Buchholz Bruce A, Possnert Göran, Mash Deborah C, Druid Henrik, Frisén Jonas. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans // Cell. 2013. 153. 1219–1227.

Spalding Kirsty L, Bhardwaj Ratan D, Buchholz Bruce A, Druid Henrik, Frisén Jonas. Retrospective birth dating of cells in humans // Cell. 2005. 122, 1. 133–143.

Spehr Marc, Gisselmann Günter, Poplawski Alexandra, Riffell Jeffrey A, Wetzel Christian H, Zimmer Richard K, Hatt Hanns. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis // Science. 2003. 299, March. 2054–2058.

Spehr Marc, Wetzel Christian H, Hatt Hanns, Ache Barry W. 3-Phosphoinositides modulate cyclic nucleotide signaling in olfactory receptor neurons // Neuron. 2002. 33, 5. 731–739.

Spors Hartwig, Grinvald Amiram. Spatio-temporal dynamics of odor representations in the mammalian olfactory bulb // Neuron. 2002. 34, 2. 301–315.

Spors Hartwig, Wachowiak Matt, Cohen Lawrence B, Friedrich Rainer W. Temporal dynamics and latency patterns of receptor neuron input to the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2006. 26, 4. 1247–1259.

Stanic Davor, Paratcha Gustavo, Ledda Fernanda, Herzog Herbert, Kopin Alan S, Hökfelt Tomas. Peptidergic influences on proliferation, migration, and placement of neural progenitors in the adult mouse forebrain // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008. 105, 9. 3610–3615.

Staubli Ursula, Schottler Frank, Nejat-Bina David. Role of dorsomedial thalamic nucleus and piriform cortex in processing olfactory information // Behavioural Brain Research. 1987. 25, 2. 117–129.

Steinfeld Raphael, Herb Jan T, Sprengel Rolf, Schaefer Andreas T, Fukunaga Izumi. Divergent innervation of the olfactory bulb by distinct raphe nuclei // Journal of Comparative Neurology. 2015. 523, 5. 805–813.

Stettler Dan D, Axel Richard. Representations of odor in the piriform cortex // Neuron. 2009. 63, 6. 854–864.

Stiles Joan, Jernigan Terry L. The basics of brain development // Neuropsychology Review. 2010. 20, 4. 327–348.

Stokes Caleb C A, Isaacson Jeffry S. From dendrite to soma : dynamic routing of inhibition by complementary interneuron microcircuits in olfactory cortex // Neuron. 2010. 67, 3. 452–465.

Strotmann Joerg, Conzelmann Sidonie, Beck Anja, Feinstein Paul, Breer Heinz, Mombaerts Peter. Local permutations in the glomerular array of the mouse olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2000. 20, 18. 6927–6938.

Suhonen Jaana O, Peterson Daniel A, Ray Jasodhara, Gage Fred H. Differenciation of adult hippocampus-derived progenitors into olfactory neurons in vivo // Nature. 1996. 383, October. 624–627.

Sui Yi, Horne Malcolm K, Stanić Davor. Reduced proliferation in the adult mouse subventricular zone increases survival of olfactory bulb interneurons // PLoS ONE. 2012. 7, 2.

Sullivan Regina M, Stackenwalt G, Nasr F, Lemon Christian, Wilson Donald A. Association of an odor with activation of olfactory bulb noradrenergic β-receptors or locus coeruleus stimulation is sufficient to produce learned approach responses to that odor in neonatal rats // Behavioral Neuroscience. 2000. 114, 5. 957–962.

Sullivan Regina M, Wilson Donald A. The locus coeruleus, norepinephrine, and memory in newborns // Brain Research Bulletin. 1994. 35, 5-6. 467–472.

Sullivan Regina M, Wilson Donald A, Lemon Christian, Gerhardt Greg A. Bilateral 6-OHDA lesions of the locus coeruleus impair associative olfactory learning in newborn rats // Brain Research. 1994. 643, 1-2. 306–309.

Sultan Sébastien, Lefort Julie M, Sacquet Joëlle, Mandairon Nathalie, Didier Anne. Acquisition of an olfactory associative task triggers a regionalized down-regulation of adult born neuron cell death // Frontiers in Neuroscience. 2011a. 5, May. 1–9.

Sultan Sébastien, Mandairon Nathalie, Kermen Florence, Garcia Samuel, Sacquet Joëlle, Didier Anne. Learning-dependent neurogenesis in the olfactory bulb determines long-term olfactory memory // FASEB Journal. jul 2010. 24, 7. 2355–63.

Sultan Sébastien, Rey Nolwenn, Sacquet Joëlle, Mandairon Nathalie, Didier Anne. Newborn neurons in the olfactory bulb selected for long-term survival through olfactory learning are prematurely suppressed when the olfactory memory is erased // Journal of Neuroscience. 2011b. 31, 42. 14893–14898.

Suzuki Norimitsu, Bekkers John M. Neural coding by two classes of principal cells in the mouse piriform cortex // Journal of Neuroscience. 2006. 26, 46. 11938–11947.

Suzuki Norimitsu, Bekkers John M. Two layers of synaptic processing by principal neurons in piriform cortex // Journal of Neuroscience. 2011. 31, 6. 2156–2166.

Suzuki Norimitsu, Bekkers John M. Microcircuits mediating feedforward and feedback synaptic inhibition in the piriform cortex // Journal of Neuroscience. 2012. 32, 3. 919–931.

Tatti Roberta, Bhaukaurally Khaleel, Gschwend Olivier, Seal Rebecca P, Edwards Robert H, Rodriguez Ivan, Carleton Alan. A population of glomerular glutamatergic neurons controls sensory information transfer in the mouse olfactory bulb // Nature Communications. 2014. 5, May. 3791.

Tavazoie Masoud, Van der Veken Lieven, Silva-Vargas Violeta, Louissaint Marjorie, Colonna Lucrezia, Zaidi Bushra, García-Verdugo José Manuel, Doetsch Fiona. A specialized vascular niche for adult neural stem cells // Cell Stem Cell. 2008. 3, 3. 279–288.

Thanos Peter K, Slotnick Burton M. Short-term odor memory : effects of posterior transection of the lateral olfactory tract in the rat // Physiology and Behavior. 1997. 61, 6. 903–906.

Thomas-Danguin Thierry, Sinding Charlotte, Romagny Sébastien, El Mountassir Fouzia, Atanasova Boriana, Le Berre Elodie, Le Bon Anne-Marie, Coureaud Gérard. The perception of odor objects in everyday life : a review on the processing of odor mixtures // Frontiers in Psychology. 2014. 5, June. 1–18.

Thomas L Brannon, Gates Monte A, Steindler Dennis A. Young neurons from the adult subependymal zone proliferate and migrate along an astrocyte, extracellular matrix-rich pathway // Glia. 1996. 17, 1. 1–14.

Thoulouze Maria-Isabel, Lafage Mireille, Schachner Melitta, Hartmann Ursula, Cremer Harold, Lafon Monique. The neural cell adhesion molecule is a receptor for rabies virus // Journal of Virology. 1998. 72, 9. 7181–90.

Tian Huikai, Ma Minghong. Molecular organization of the olfactory septal organ // Journal of Neuroscience. 2004. 24, 38. 8383–8390.

Tian Huikai, Ma Minghong. Activity plays a role in eliminating olfactory sensory neurons expressing multiple odorant receptors in the mouse septal organ // Molecular and Cellular Neuroscience. 2008. 38, 4. 484–488.

Tirindelli Roberto, Dibattista Michele, Pifferi Simone, Menini Anna. From pheromones to behavior // Physiological Reviews. 2009. 89, 3. 921–956.

Toida Kazunori, Kosaka Katsuko, Heizmann Claus W, Kosaka Toshio. Synaptic contacts between mitral/tufted cells and GABAergic neurons containing calcium-binding protein parvalbumin in the rat olfactory bulb, with special reference to reciprocal synapses between them // Brain Research. 1994. 650, 2. 347–352.

Tong Cheuk Ka, Han Young-Goo, Shah Jugal K, Obernier Kirsten, Guinto Cristina D, Alvarez-Buylla Arturo. Primary cilia are required in a unique subpopulation of neural progenitors // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2014. 111, 34. 12438–12443.

Toni Nicolas, Laplagne Diego A, Zhao Chunmei, Lombardi Gabriela, Ribak Charles E, Gage Fred H, Schinder Alejandro F. Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells // Nature Neuroscience. 2008. 11, 8. 901–907.

Toni Nicolas, Teng E Matthew, Bushong Eric A, Aimone James B, Zhao Chunmei, Consiglio Antonella, Van Praag Henriette, Martone Maryann E, Ellisman Mark H, Gage Fred H. Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus // Nature Neuroscience. 2007. 10, 6. 727–734.

Tozuka Yusuke, Fukuda Satoshi, Namba Takashi, Seki Tatsunori, Hisatsune Tatsuhiro. GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells // Neuron. 2005. 47, 6. 803–815.

Treloar Helen B, Feinstein Paul, Mombaerts Peter, Greer Charles A. Specificity of glomerular targeting by olfactory sensory axons // Journal of Neuroscience. 2002. 22, 7. 2469–2477.

Trinh Kien, Storm Daniel R. Vomeronasal organ detects odorants in absence of signaling through main olfactory epithelium // Nature Neuroscience. 2003. 6, 5. 519–525.

Trombley Paul Q. Norepinephrine inhibits calcium currents and EPSPs via a G-protein-coupled mechanism in olfactory bulb neurons // Journal of Neuroscience. 1992. 12, 10. 3992–8.

Trombley Paul Q. Noradrenergic modulation of synaptic transmission between olfactory bulb neurons in culture : implications to olfactory learning // Brain Research Bulletin. 1994. 35, 5-6. 473–84.

Trombley Paul Q, Shepherd Gordon M. Noradrenergic inhibition of synaptic transmission between mitral and granule cells in mammalian olfactory bulb cultures // Journal of Neuroscience. 1992. 12, 10. 3985–3991.

Tsuno Yusuke, Kashiwadani Hideki, Mori Kensaku. Behavioral state regulation of dendrodendritic synaptic inhibition in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2008. 28, 37. 9227–9238.

Tuffereau Christine, Bénéjean Jacqueline, Blondel Danielle, Kieffer Brigitte, Flamand Anne. Low-affinity nerve-growth factor receptor (P75NTR) can serve as a receptor for rabies virus // EMBO Journal. 1998. 17, 24. 7250–7259.

Uchida Naoshige, Mainen Zachary F. Speed and accuracy of olfactory discrimination in the rat // Nature Neuroscience. 2003. 6, 11. 1224–1229.

Uchida Naoshige, Poo Cindy, Haddad Rafi. Coding and transformations in the olfactory system // Annual Review of Neuroscience. 2014. 37, 1. 363–385.

Urban Nathaniel N, Sakmann Bert. Reciprocal intraglomerular excitation and intra- and interglomerular lateral inhibition between mouse olfactory bulb mitral cells // Journal of Physiology. 2002. 542, 2. 355–367.

Valley Matthew T, Henderson Lansdale G, Inverso Samuel A, Lledo Pierre-Marie. Adult neurogenesis produces neurons with unique GABAergic synapses in the olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2013. 33, 37. 14660–14665.

Valley Matthew T, Mullen Tanner R, Schultz Lucy C, Sagdullaev Botir T, Firestein Stuart. Ablation of mouse adult neurogenesis alters olfactory bulb structure and olfactory fear conditioning // Frontiers in Neuroscience. jan 2009. 3, November. 51.

Valley Matthew T, Wagner Sébastien, Gallarda Benjamin W, Lledo Pierre-Marie. Using affordable LED arrays for photo-stimulation of neurons. // Journal of Visualized Experiments. 2011. 57. 4–7.

Van Kampen Jackalina M, Hagg Theo, Robertson Harold A. Induction of neurogenesis in the adult rat subventricular zone and neostriatum following dopamine D3 receptor stimulation // Neuroscience. 2004. 19, February. 2377–87.

Van Praag Henriette M, Schinder Alejandro F, Christie Brian R, Toni Nicolas, Palmer Theo D, Gage Fred H. Functional neurogenesis in the adult hippocampus // Nature. 2002. 415, February. 1030–1034.

Varela-Nallar Lorena, Inestrosa Nibaldo C. Wnt signaling in the regulation of adult hippocampal neurogenesis // Frontiers in Cellular Neuroscience. 2013. 7, June. 1–11.

Vassar Robert, Chao Steve K, Sitcheran Raquel, Nunez Jennifer M, Vosshall Leslie B, Axel Richard. Topographic organization of sensory projection to the olfactory bulb // Cell. 1994. 79, December. 981–991.

Vassar Robert, Ngai John, Axel Richard. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium // Cell. 1993. 74, 2. 309–318.

Veyrac Alexandra, Didier Anne, Colpaert Francis, Jourdan François, Marien Marc. Activation of noradrenergic transmission by α2- adrenoceptor antagonists counteracts deafferentation-induced neuronal death and cell proliferation in the adult mouse olfactory bulb // Experimental Neurology. 2005. 194, 2. 444–456.

Vinera Jennifer, Kermen Florence, Sacquet Joëlle, Didier Anne, Mandairon Nathalie, Richard Marion. Olfactory perceptual learning requires action of noradrenaline in the olfactory bulb : comparison with olfactory associative learning // Learning & Memory. 2015. 22, 3. 192–196.

Wachowiak Matt, Cohen Lawrence B. Representation of odorants by receptor neuron input to the mouse olfactory bulb // Neuron. 2001. 32, 4. 723–735.

Waclaw Ronald R, Allen Zegary J, Bell Sheila M, Erdelyi Ferenc, Szabo Gabor, Potter S Steven, Campbell Kenneth. The zinc finger transcription factor Sp8 regulates the generation and diversity of olfactory bulb interneurons // Neuron. 2006. 49, 4. 503–516.

Wagner Joseph, Black Ira B, DiCicco-Bloom Emanuel. Stimulation of neonatal and adult brain neurogenesis by subcutaneous injection of basic fibroblast growth factor // Journal of Neuroscience. 1999. 19, 14. 6006–16.

Wang Congmin, Liu Fang, Liu Ying-Ying, Zhao Cai-Hong, You Yan, Wang Lei, Zhang Jingxiao, Wei Bin, Ma Tong, Zhang Qiangqiang, Zhang Yue, Chen Rui, Song Hongjun, Yang Zhengang. Identification and characterization of neuroblasts in the subventricular zone and rostral migratory stream of the adult human brain. // Cell Research. nov 2011. 21, 11. 1534–50.

Wang D D, Krueger D D, Bordey Angélique. GABA depolarizes neuronal progenitors of the postnatal subventricular zone via GABAA receptor activation // Journal of Physiology. 2003. 550, 3. 785–800.

Wang Fan, Nemes Adriana, Mendelsohn Monica, Axel Richard. Odorant receptors govern the formation of a precise topographic map // Cell. 1998. 93, 1. 47–60.

Watt William C, Sakano Hitomi, Lee Zong Yi, Reusch Jane E, Trinh Kien, Storm Daniel R. Odorant stimulation enhances survival of olfactory sensory neurons via MAPK and CREB // Neuron. 2004. 41, 6. 955–967.

Wesson Daniel W, Wilson Donald A. Sniffing out the contributions of the olfactory tubercle to the sense of smell : hedonics, sensory integration, and more ? // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2011. 35, 3. 655–668.

Whitman Mary C, Greer Charles A. Synaptic integration of adult-generated olfactory bulb granule cells : basal axodendritic centrifugal input precedes apical dendrodendritic local circuits // Journal of Neuroscience. 2007. 27, 37. 9951–9961.

Wichterle Hynek, García-Verdugo José Manuel, Alvarez-Buylla Arturo. Direct evidence for homotypic, glia-independent neuronal migration // Neuron. 1997. 18, 5. 779–791.

Wickersham Ian R, Finke Stefan, Conzelmann Karl-Klaus, Callaway Edward M. Retrograde neuronal tracing with a deletion-mutant rabies virus // Nature Methods. 2007a. 4, 1. 47–49.

Wickersham Ian R, Lyon David C, Barnard Richard JO, Mori Takuma, Finke Stefan, Conzelmann Karl-Klaus, Young John AT, Callaway Edward M. Monosynaptic restriction of transsynaptic tracing from single, genetically targeted neurons // Neuron. 2007b. 53, 5. 639–647.

Wiegand Hauke F, Beed Prateep, Bendels Michael H K, Leibold Christian, Schmitz Dietmar, Johenning Friedrich W. Complementary sensory and associative microcircuitry in primary olfactory cortex // Journal of Neuroscience. 2011. 31, 34. 12149–12158.

Wiegert J Simon, Mahn Mathias, Prigge Matthias, Printz Yoav, Yizhar Ofer. Silencing neurons : tools, applications, and experimental constraints // Neuron. 2017. 95, 3. 504–529.

Wienisch Martin, Murthy Venkatesh N. Population imaging at subcellular resolution supports specific and local inhibition by granule cells in the olfactory bulb // Scientific Reports. 2016. 6, April. 1–17.

Willhite David C, Nguyen Katherine T, Masurkar Arjun V, Greer Charles A, Shepherd Gordon M, Chen Wei R. Viral tracing identifies distributed columnar organization in the olfactory bulb // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006. 103, 33. 12592–12597.

Wilson Donald A, Fletcher Max L, Sullivan Regina M. Acetylcholine and olfactory perceptual learing // Learning & Memory. 2004. 6, 9. 2166–2171.

Wilson Donald A, Sullivan Regina M. Cortical processing of odor objects // Neuron. 2011. 72, 4. 506–519.

Wilson Donald A, Xu Wenjin, Sadrian Benjamin, Courtiol Emmanuelle, Cohen Yaniv, Barnes Dylan C. Cortical odor processing in health and disease // Progress in Brain Research. 2014. 208, 10. 275–305.

Winner Beate, Cooper-Kuhn Christiana M, Aigner Robert, Winkler Jürgen, Kuhn H Georg. Long-term survival and cell death of newly generated neurons in the adult rat olfactory bulb // European Journal of Neuroscience. 2002. 16, 9. 1681–1689.

Woo Cynthia C, Leon Michael. Distribution and development of beta-adrenergic receptors in the rat olfactory bulb. // Journal of Comparative Neurology. 1995. 352, 1. 1–10.

Wu Wei, Wong Kit, Chen Jin Hui, Jiang Zhi Hong, Dupuls Sophie, Wu Jane Y, Rao Yi. Directional guidance of neuronal migration in the olfactory system by the protein Slit // Nature. 1999. 400, 6742. 331–336.

Xu Yi, Tamamaki Nobuaki, Noda Toru, Kimura Kazushi, Itokazu Yutaka, Matsumoto Naoya, Dezawa Mari, Ide Chizuka. Neurogenesis in the ependymal layer of the adult rat 3rd ventricle // Experimental Neurology. 2005. 192, 2. 251–264.

Yamada Yoshiyuki, Bhaukaurally Khaleel, Madarász Tamás J, Pouget Alexandre, Rodriguez Ivan, Carleton Alan. Context- and output layer-dependent long-term ensemble plasticity in a sensory circuit // Neuron. 2017. 93, 5. 1198–1212.e5.

Yamaguchi Masahiro, Mori Kensaku. Critical period for sensory experience-dependent survival of newly generated granule cells in the adult mouse olfactory bulb. // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005. 102, 27. 9697–9702.

Yan Zhiqiang, Tan Jie, Qin Chang, Lu Yao, Ding Cheng, Luo Minmin. Precise circuitry links bilaterally symmetric olfactory maps // Neuron. 2008. 58, 4. 613–624.

Ying Nan, Tian Jian, Yu Sai Nan, Zhou Jing, Ling Shu Cai, Xia Ling, Ye Xue Song. Progress in defining heterogeneity and modeling periglomerular cells in the olfactory bulb // Science China Life Sciences. 2012. 55, 7. 567–575.

Yokoi Mineto, Mori Kensaku, Nakanishi Shigetada. Refinement of odor molecule tuning by dendrodendritic synaptic inhibition in the olfactory bulb // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1995. 92, April. 3371–3375.

Yokoyama Takeshi K, Mochimaru Daisuke, Murata Koshi, Manabe Hiroyuki, Kobayakawa Ko, Kobayakawa Reiko, Sakano Hitoshi, Mori Kensaku, Yamaguchi Masahiro. Elimination of adult-born neurons in the olfactory bulb is promoted during the postprandial period // Neuron. 2011. 71, 5. 883–897.

Yoshida Ikue, Mori Kensaku. Odorant category profile selectivity of olfactory cortex neurons // Journal of Neuroscience. 2007. 27, 34. 9105–9114.

Yoshihara Sei-ichi, Takahashi Hiroo, Nishimura Nobushiro, Naritsuka Hiromi, Shirao Tai-chi, Hirai Hirokazu, Yoshihara Yoshihiro, Mori Kensaku, Stern Peter L, Tsuboi Akio. 5T4 glycoprotein regulates the sensory input-dependent development of a specific subtype of newborn interneurons in the mouse olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2012. 32, 6. 2217–2226.

Young Kaylene M, Fogarty Matthew, Kessaris Nicoletta, Richardson William D. Subventricular zone stem cells are heterogeneous with respect to their embryonic origins and neurogenic fates in the adult olfactory bulb // Journal of Neuroscience. 2007. 27, 31. 8286–8296.

Youngstrom Isaac A, Strowbridge Ben W. Respiratory modulation of spontaneous subthreshold synaptic activity in olfactory bulb granule cells recorded in awake, head-fixed mice // Journal of Neuroscience. 2015. 35, 23. 8758–8767.

Zaborszky Laszlo, Carlsen Jorn, Brashear H Robert, Heimer Lennart. Cholinergic and GABAergic afferents to the olfactory bulb in the rat with special emphasis on the projection neurons in the nucleus of the horizontal limb of the diagonal band // Journal of Comparative Neurology. 1986. 243, 4. 488–509.

Zelles Tibor, Boyd Jamie D, Hardy Alexandre B, Delanay Kerry R. Branch-specific Ca2+ influx from Na+-dependent dendritic spikes in olfactory granule cells // Journal of Neuroscience. 2006. 26, 1. 30–40.

Zhang Xinmin, Firestein Stuart. The olfactory receptor gene superfamily of the mouse // Nature Neuroscience. 2002. 5, 2. 124–133.

Zhang Xinmin, Rogers Matthew, Tian Huikai, Zhang Xiaohong, Zou Dong-Jing, Liu Jian, Ma Minghong, Shepherd Gordon M, Firestein Stuart. High-throughput microarray detection of olfactory receptor gene expression in the mouse // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2004. 101, 39. 14168–14173.

Zhao Chunmei, Deng Wei, Gage Fred H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis // Cell. 2008. 132, 4. 645–660.

Zhao Chunmei, Teng E Matthew, Summer Jr Robert G, Ming Guo-li, Gage Fred H. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus // Journal of Neuroscience. 2006. 26, 1. 3–11.

Zhou Fu-Wen, Dong Hong-Wei, Ennis Matthew. Activation of β-noradrenergic receptors enhances rhythmic bursting in mouse olfactory bulb external tufted cells // Journal of Neurophysiology. 2016. 116, 6. 2604–2614.

Zou Dong-Jing, Chesler Alexander, Firestein Stuart. How the olfactory bulb got its glomeruli : a just so story ? // Nature Reviews Neuroscience. 2009. 10, 8. 611–618.

Zou Dong-Jing, Feinstein Paul, Rivers Aimée L, Mathews Glennis A, Kim Ann, Greer Charles A, Mombaerts Peter, Firestein Stuart. Postnatal refinement of peripheral olfactory projections // Science. 2004. 304, 5679. 1976–1979.