Med@TICE
Université Joseph Fourier - Grenoble
ETUDES DE SANTÉ
Première Année

www.medatice-grenoble.fr

UE2 : Biologie cellulaire

Chapitre 3 (partie 1) :

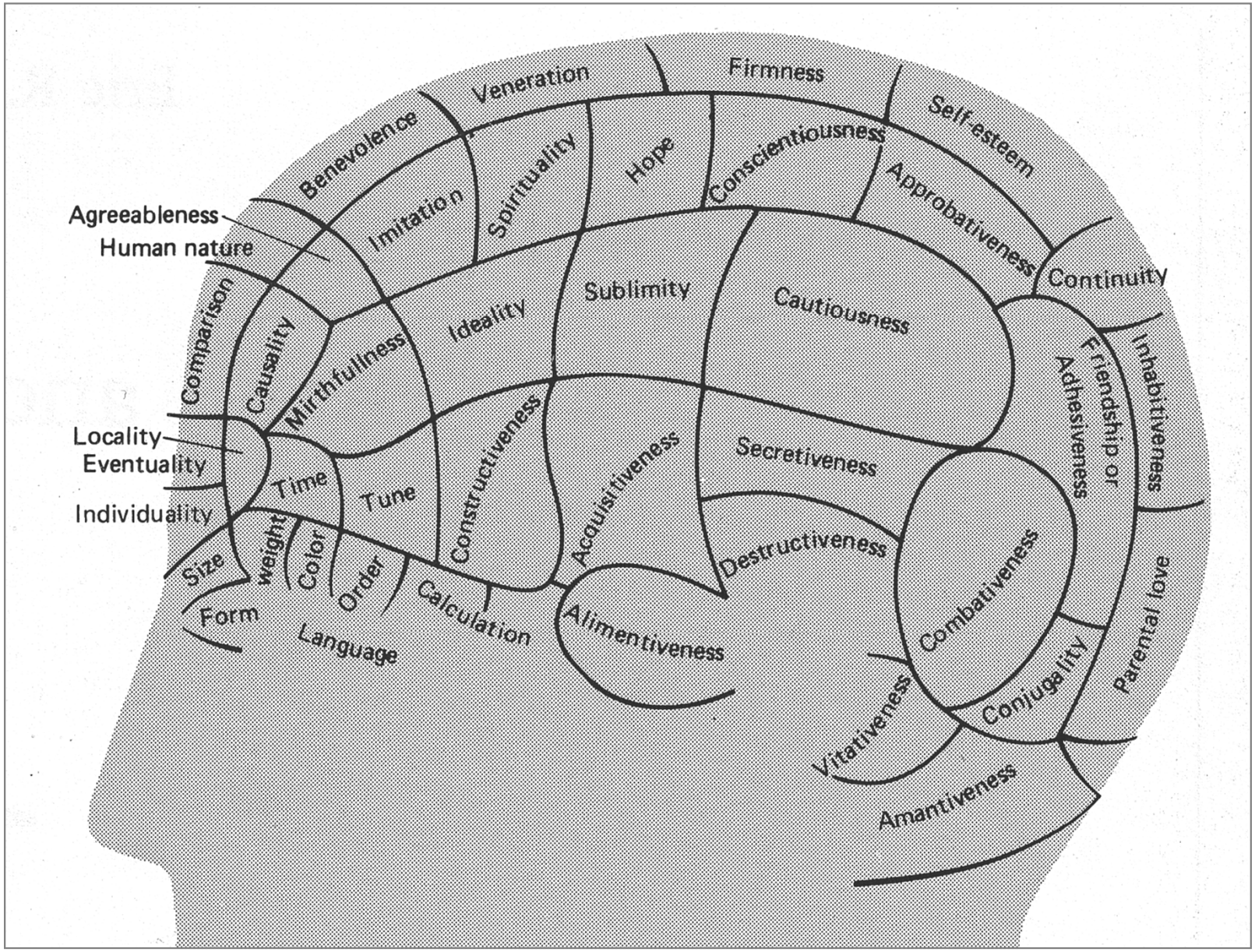
Biologie cellulaire du système nerveux central : 1- La cellule neuronale

Professeur François BERGER

Année universitaire 2010/2011

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

Quelques éléments d'épistémologie !



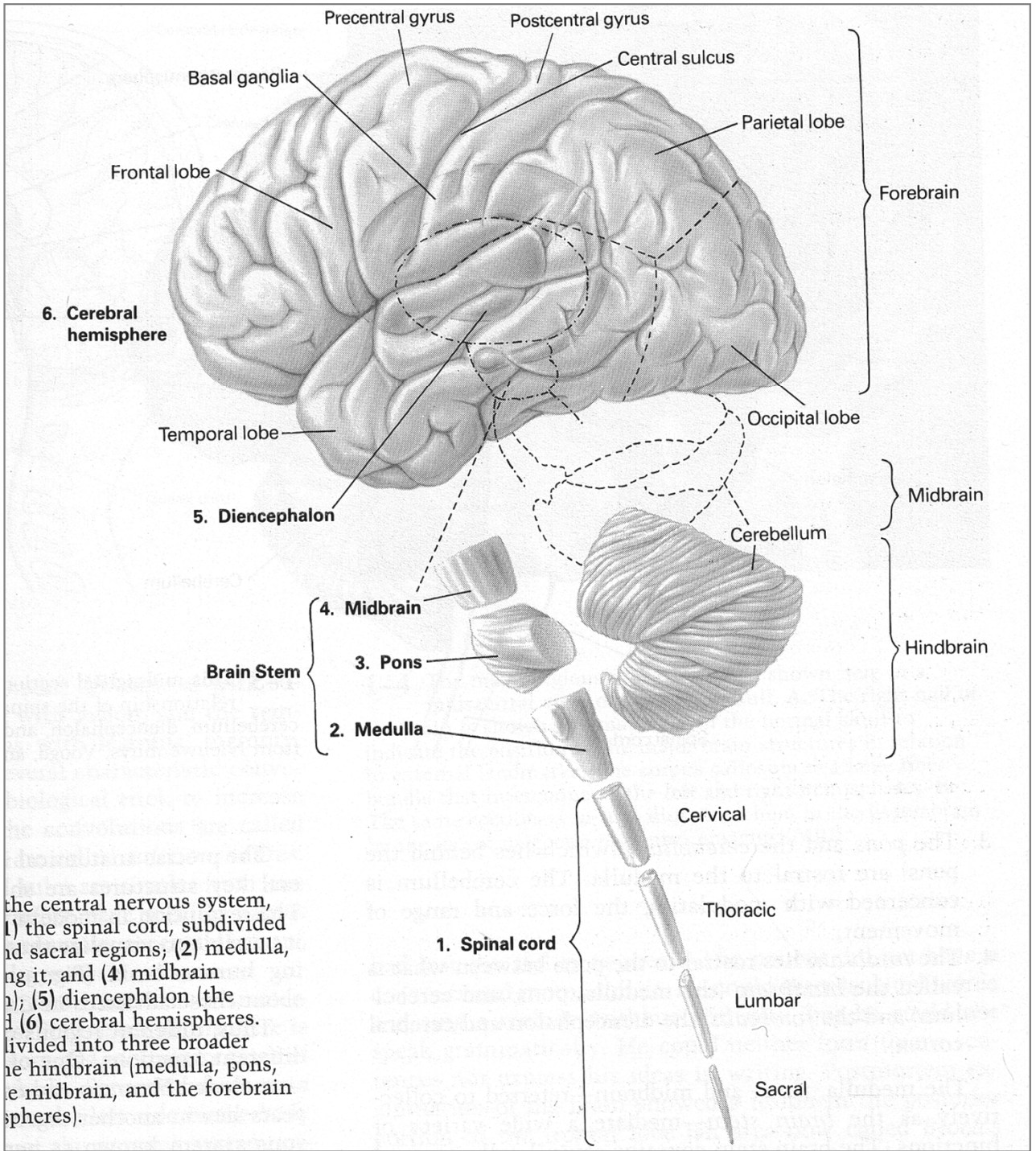
Généralités

- **Fonction:**
  - Stocker / traiter
  - Répondre de façon adaptée

- **Organisation spécifique : cytologique et anatomique**
  - Réseau
  - Neuromédiateur
  - Excitabilité
  - Système nerveux central
  - Système nerveux périphérique

Généralités

SNC & SNP



the central nervous system, (1) the spinal cord, subdivided ıd sacral regions; (2) medulla, ng it, and (4) midbrain ı); (5) diencephalon (the d (6) cerebral hemispheres. livided into three broader ıe hindbrain (medulla, pons, e midbrain, and the forebrain spheres).

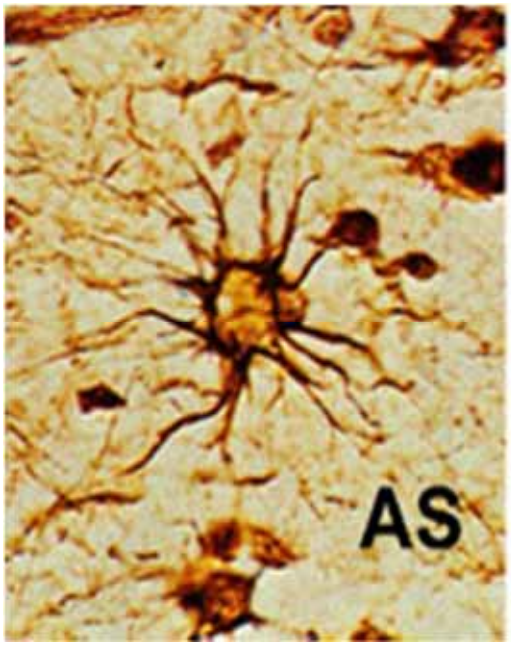
Généralités

- **Système nerveux central**
  - Neurones
  - Astrocytes
  - Oligodendrocytes
  - Vaisseaux
  - Microglie/macrophages/lymphocytes
- **Système nerveux périphérique**
  - Neurones périphériques
  - Cellule de Schwann
  - Muscle

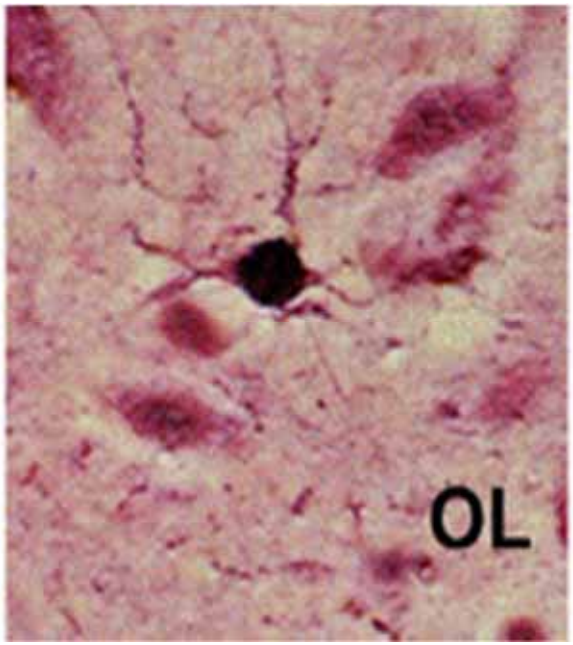
Les constituants cellulaires

- **Neurones**
- **Cellules gliales**
  - Astrocytes
  - Oligodendrocytes
- **Système Immunitaire**
- **Vaisseaux** (barrière hémato-encéphalique)

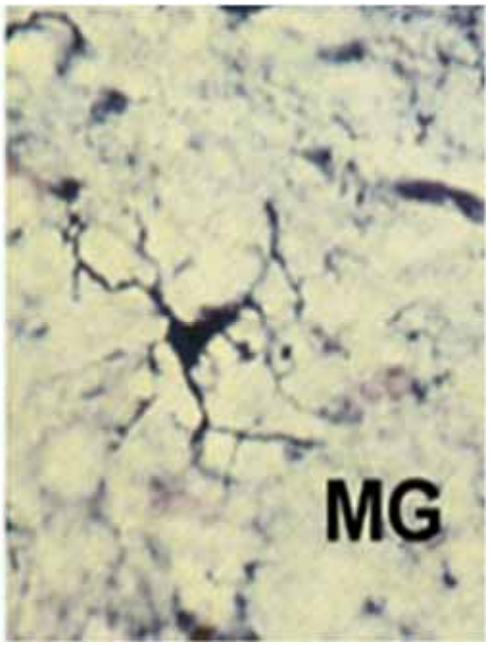
(Neuro)glie



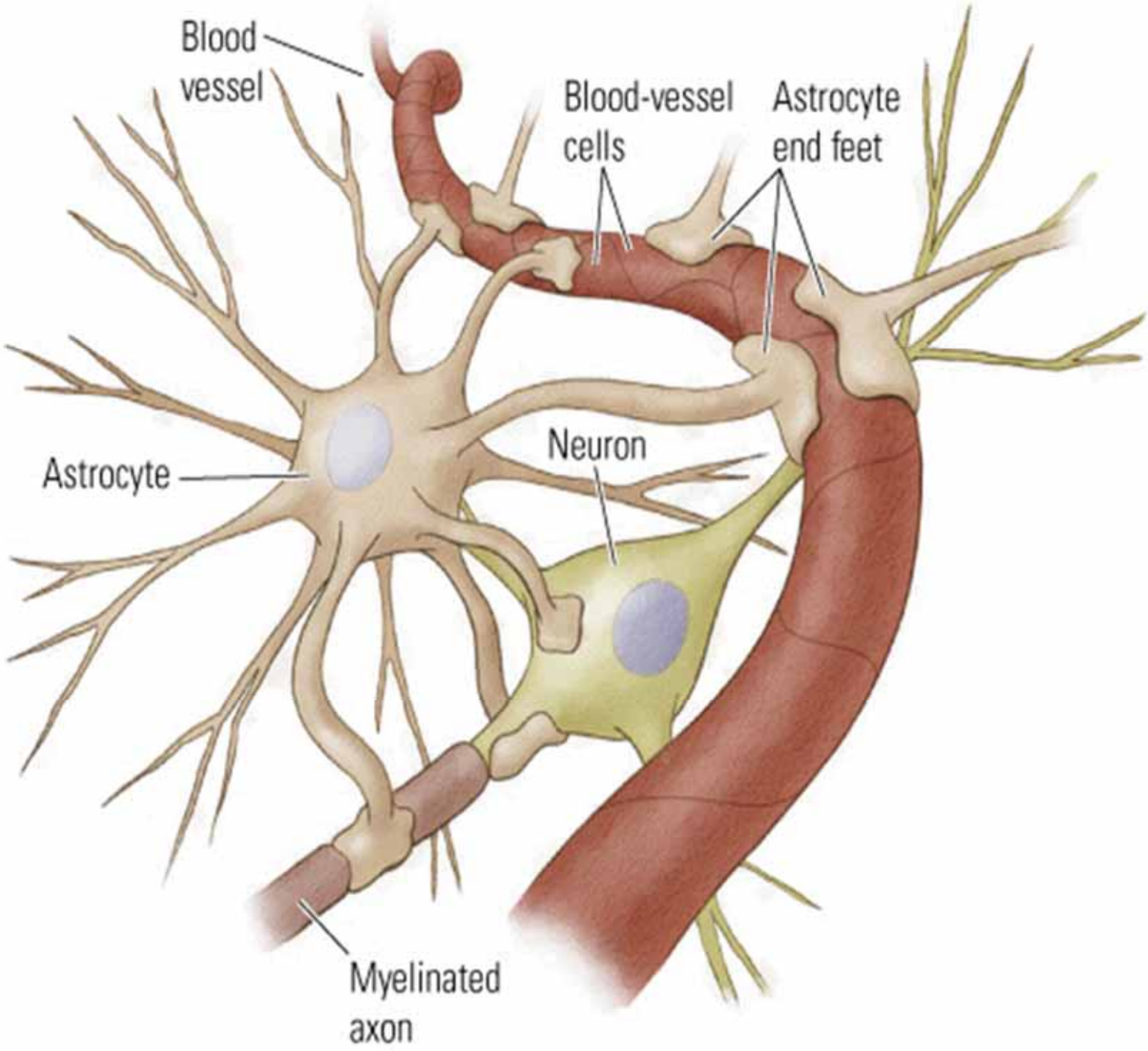
Astrocyte



Oligodendrocyte

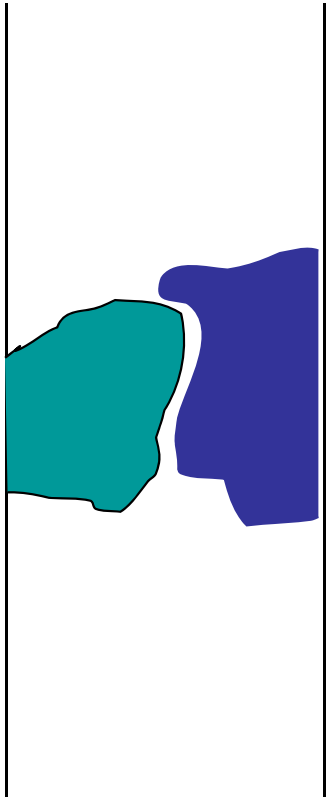


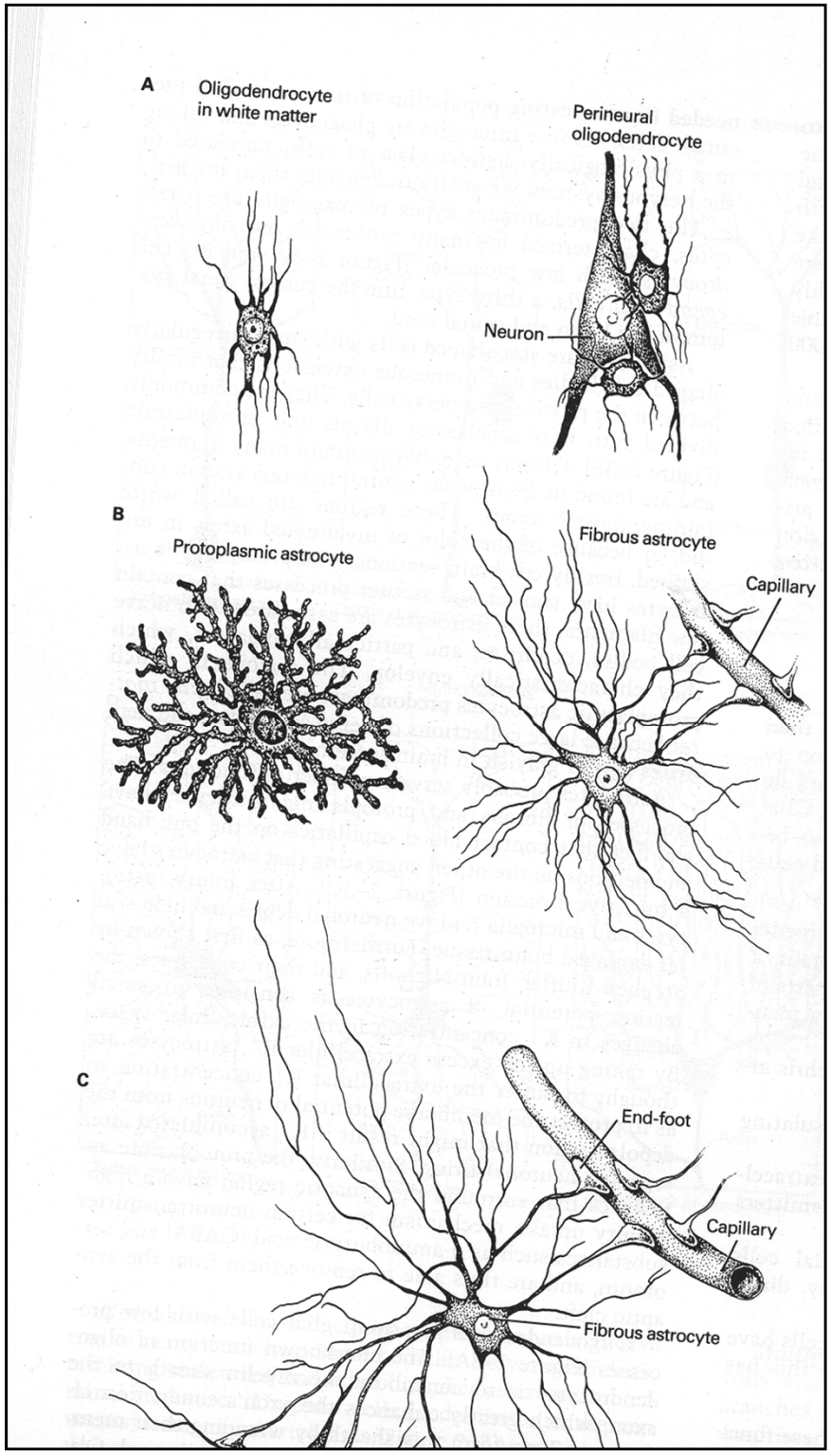
Microglia


Blood vessel
Blood-vessel cells
Astrocyte end feet
Astrocyte
Neuron
Myelinated axon

Notion de molécules d’adhérence

- Adhésion inter-cellulaire
- Neurone-oligodendrocytes
- Oligodendrocytes entre eux
- **MBP** (myéline basique protéine)
- **MAG** (myeline associated glycoprotéine)

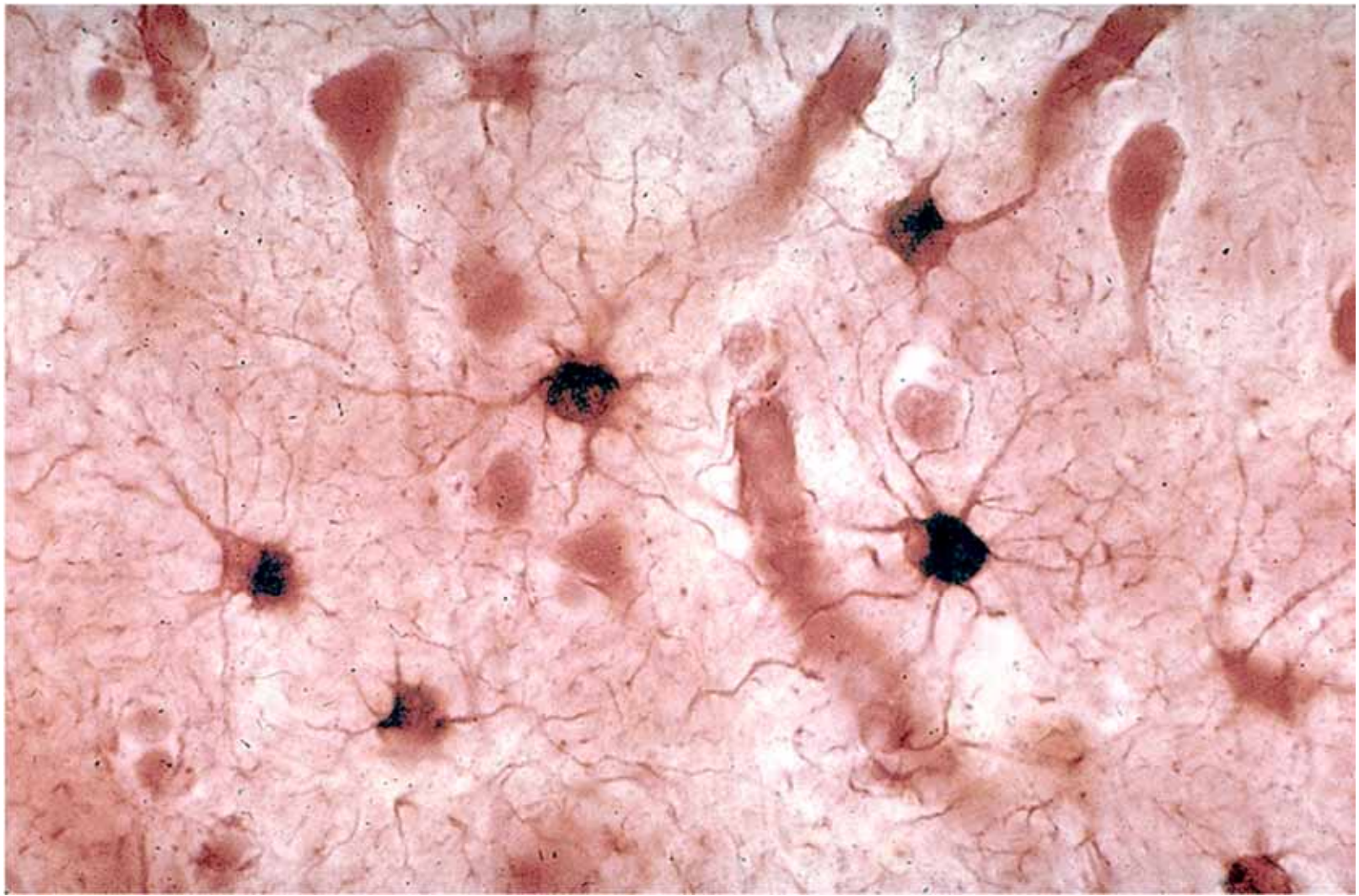



A
Oligodendrocyte in white matter
Perineural oligodendrocyte
Neuron
B
Protoplasmic astrocyte
Fibrous astrocyte
Capillary
C
End-foot
Capillary
Fibrous astrocyte

Cellules gliales

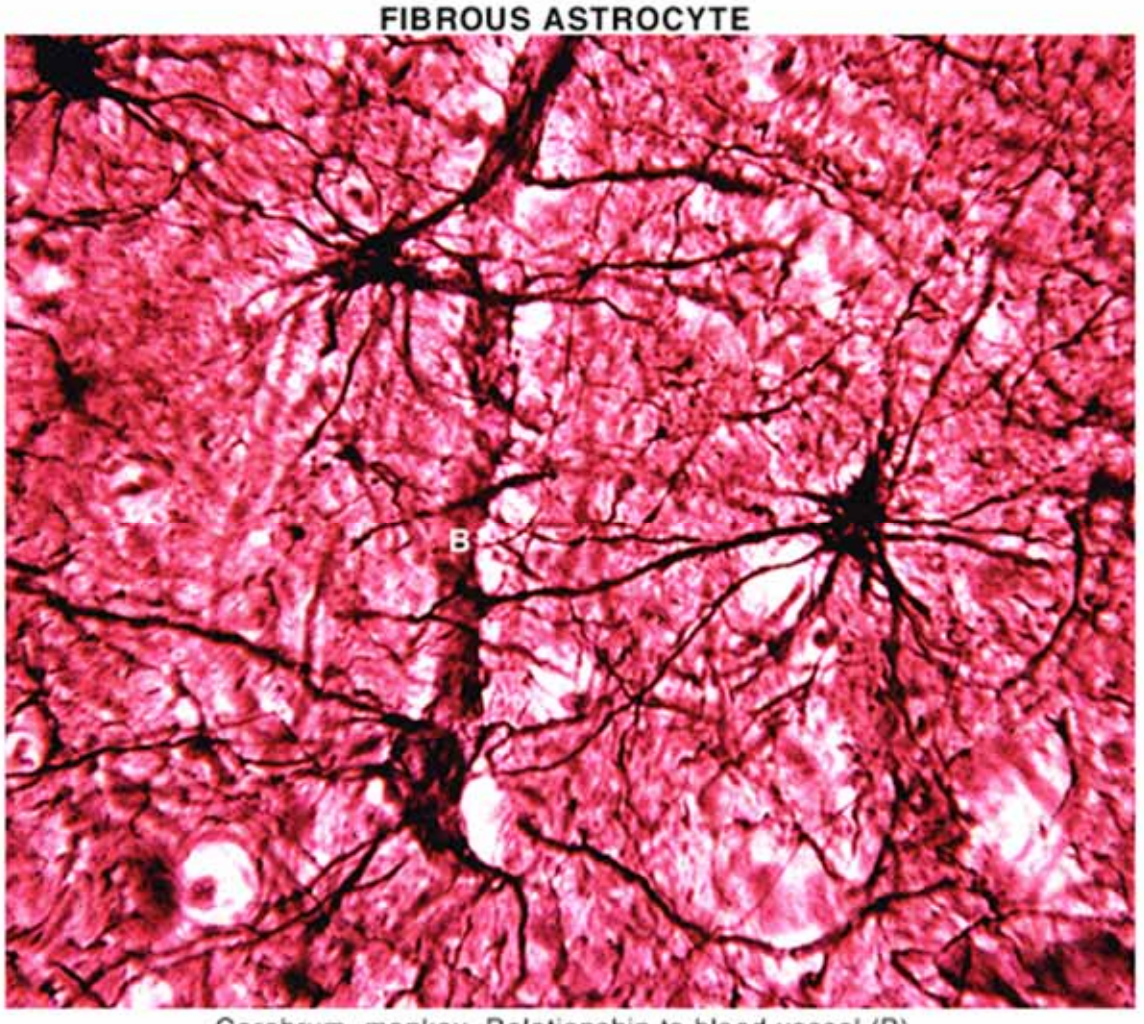
Astrocytes

– Support mécanique et métabolique des réseaux neuronaux

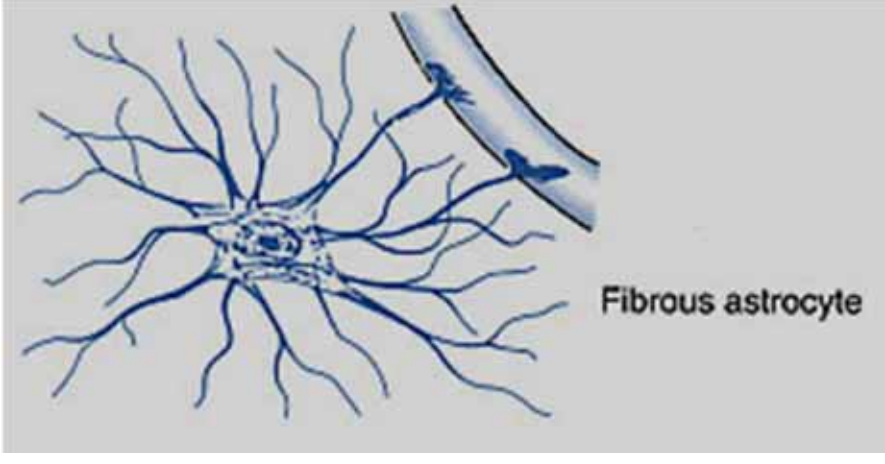


Astrocytes

- Barrière hémato-encéphalique (BHE)
- Echanges métaboliques tissu nerveux - capillaires

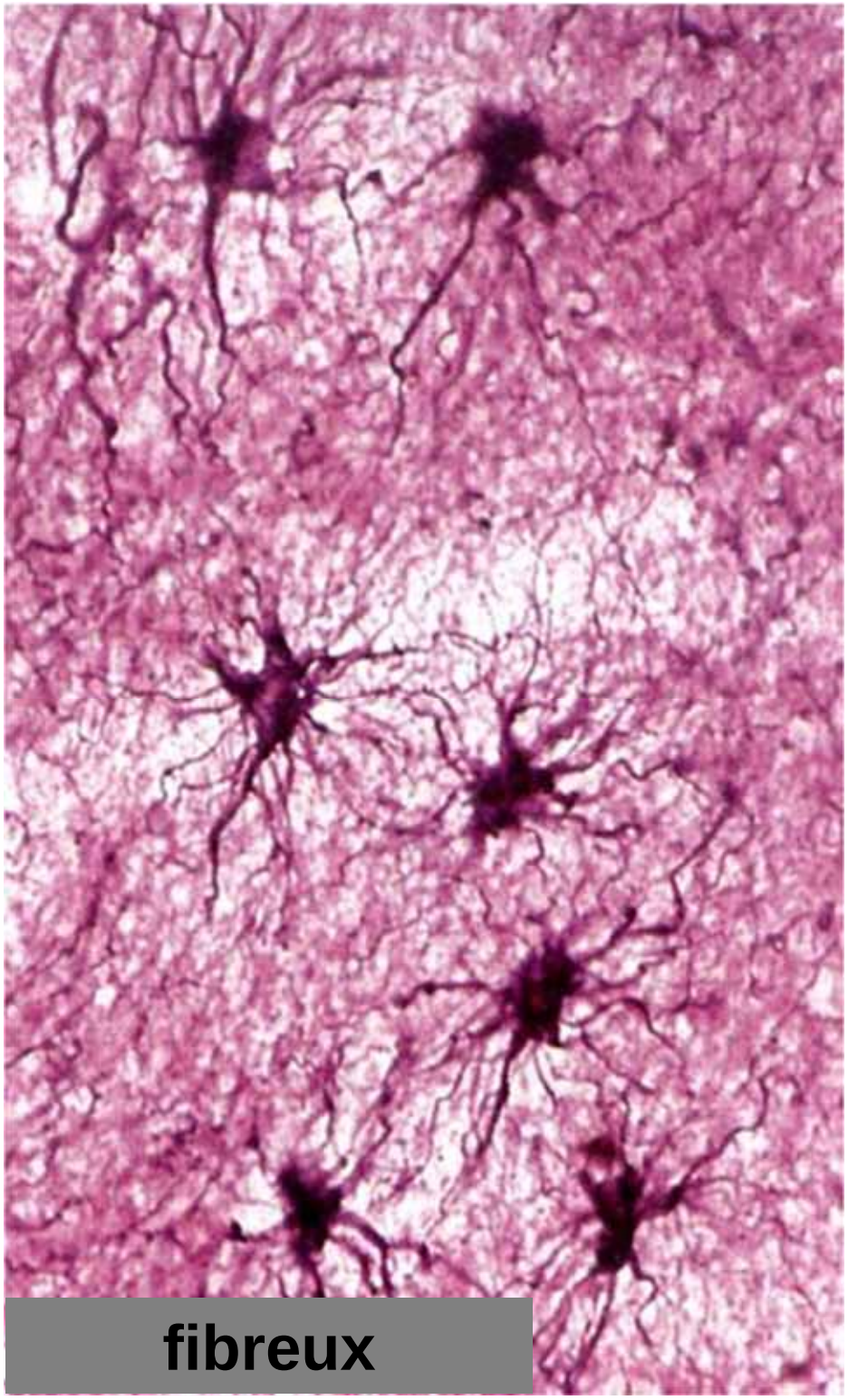


Cerebrum, monkey. Relationship to blood vessel (B).



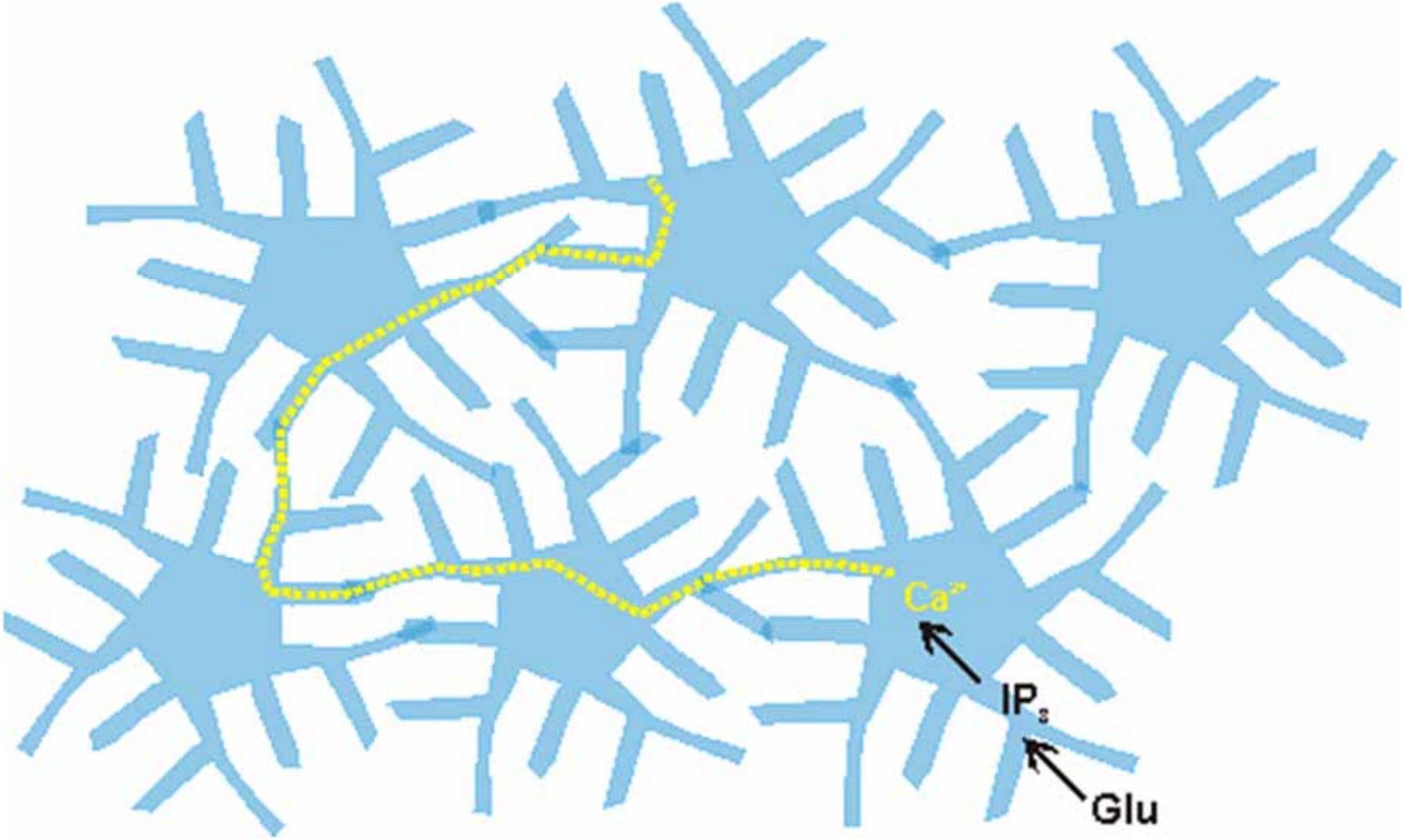
Astrocytes

Protoplasmique

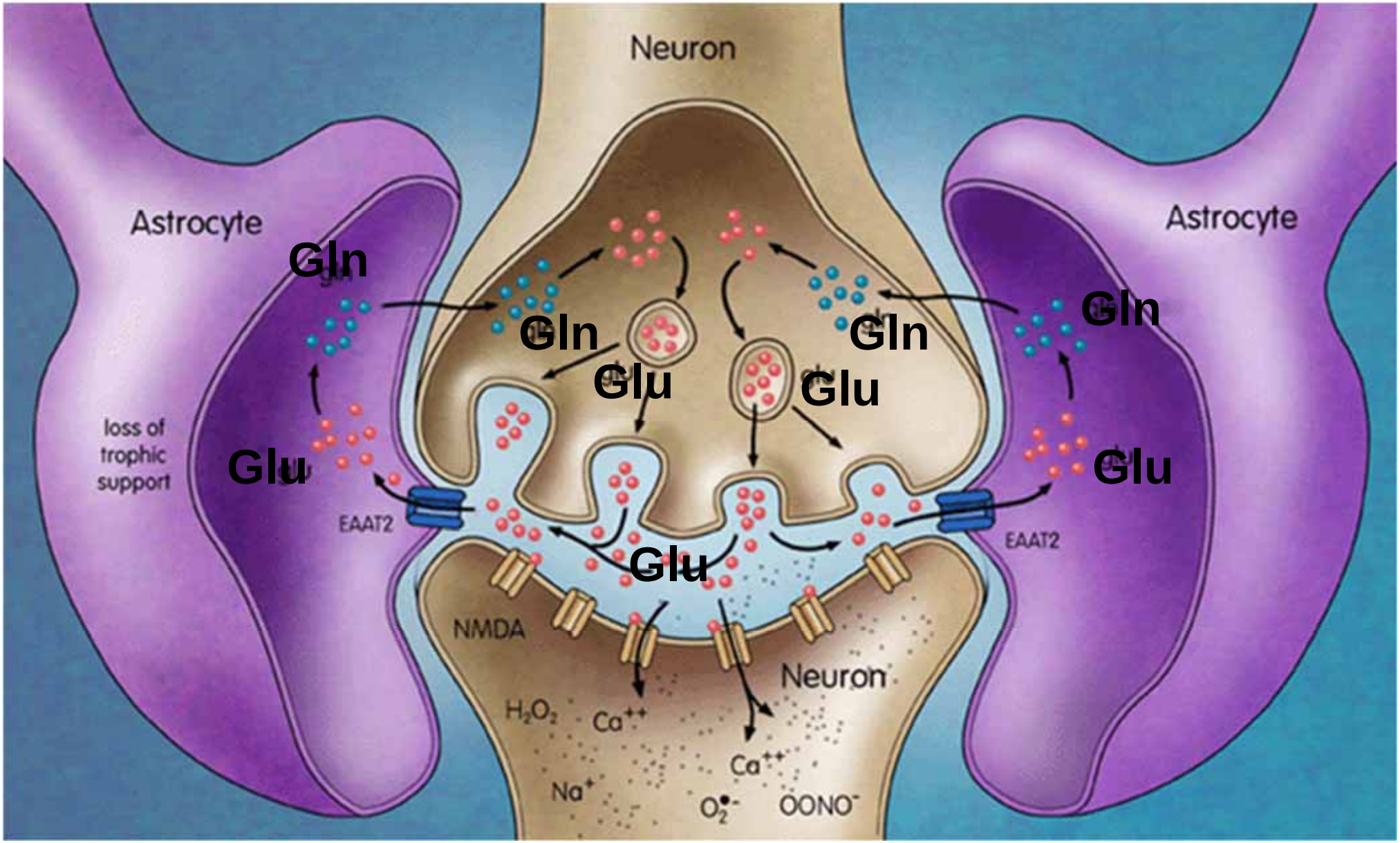


fibreux

Astrocytes

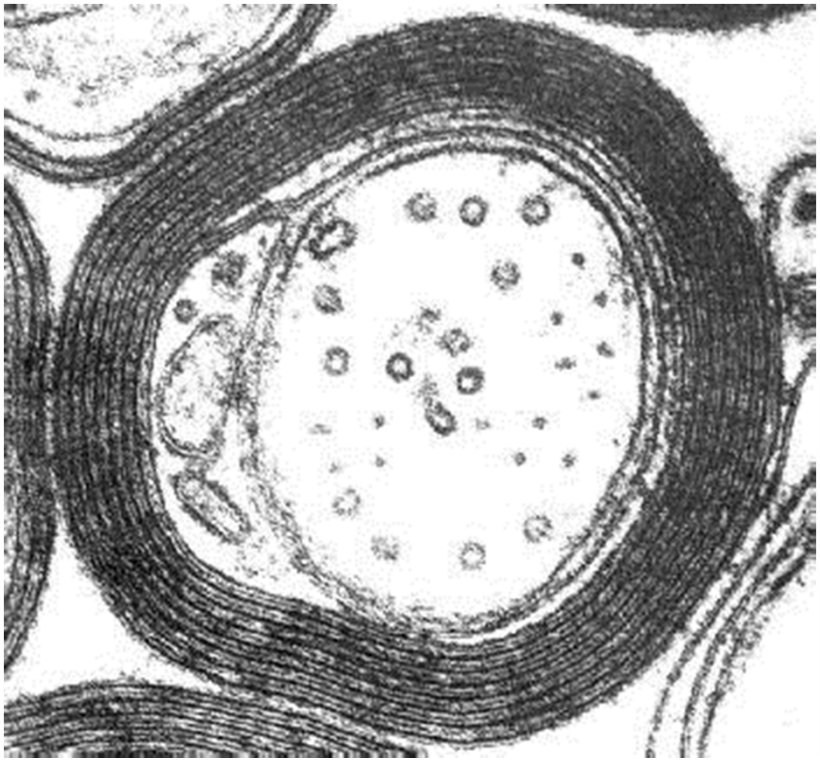


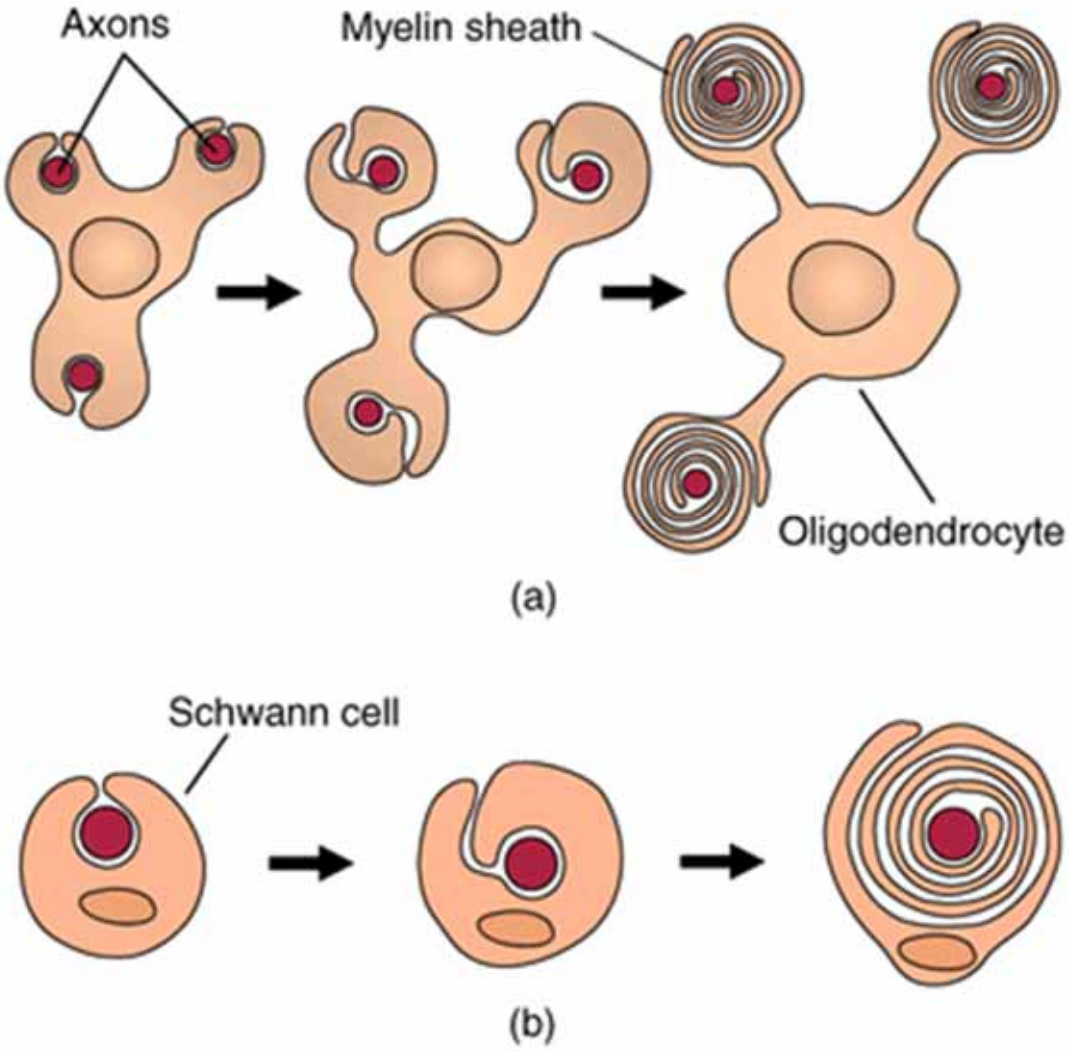
Astrocytes

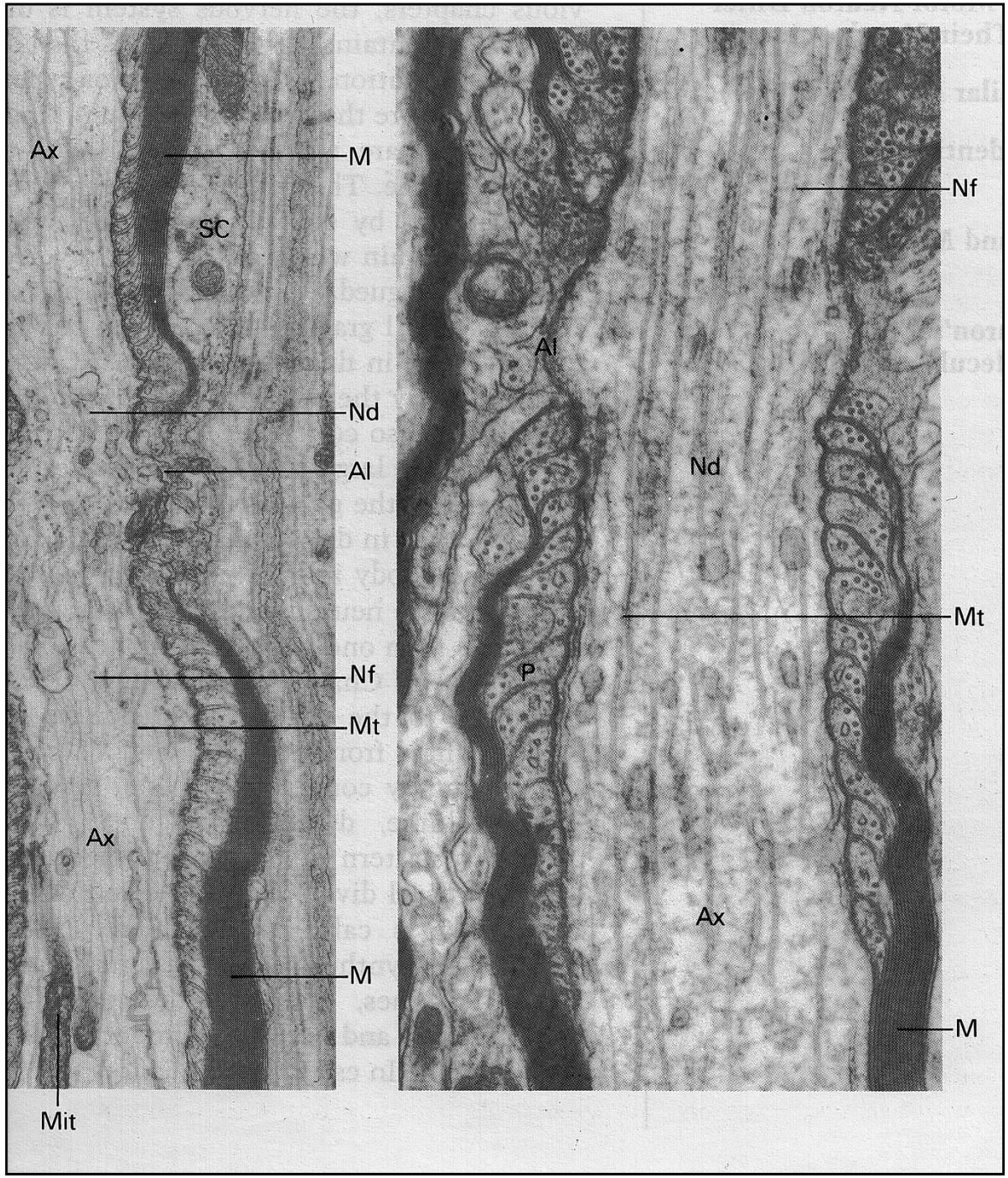

Neuron
Astrocyte
Astrocyte
Gln
Gln
Gln
Gln
Glu
Glu
Glu
Glu
Glu
loss of
trophic
support
EAAT2
EAAT2
NMDA
Neuron
H_2O_2
Ca^{++}
Ca^{++}
Na^+
$O_2^{\bullet-}$
$OONO^-$

Oligodendrocytes

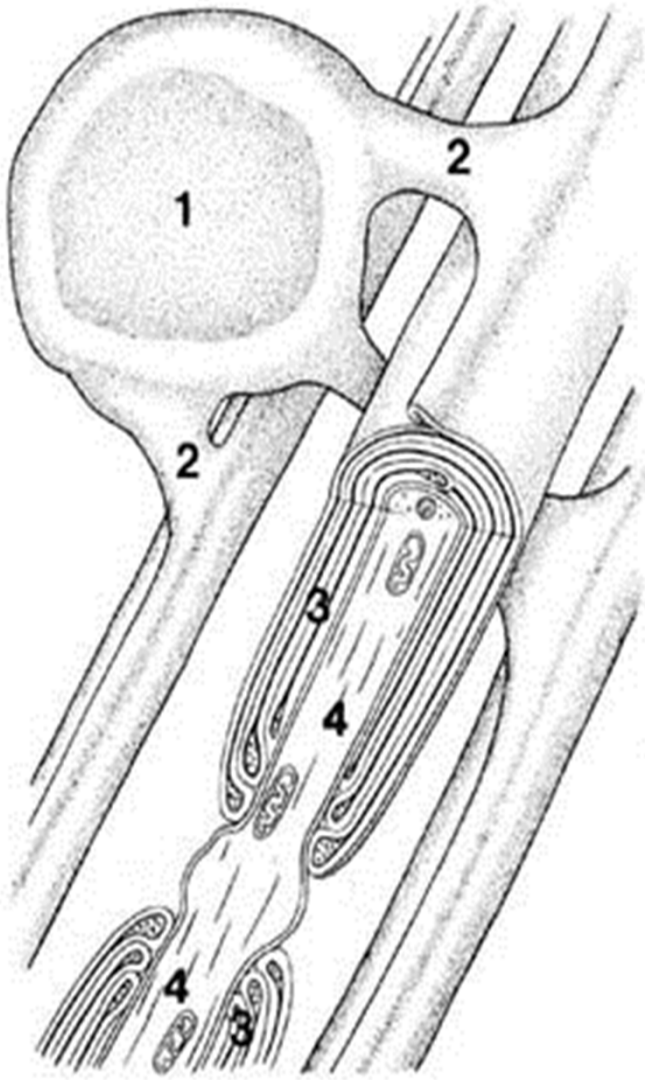
- Gaine de myéline
- Subst. blanche
- Subst. grise






Ax
M
SC
Nd
Al
Nf
Mt
Ax
M
Mit
Al
Nd
Nf
Mt
P
Ax
M

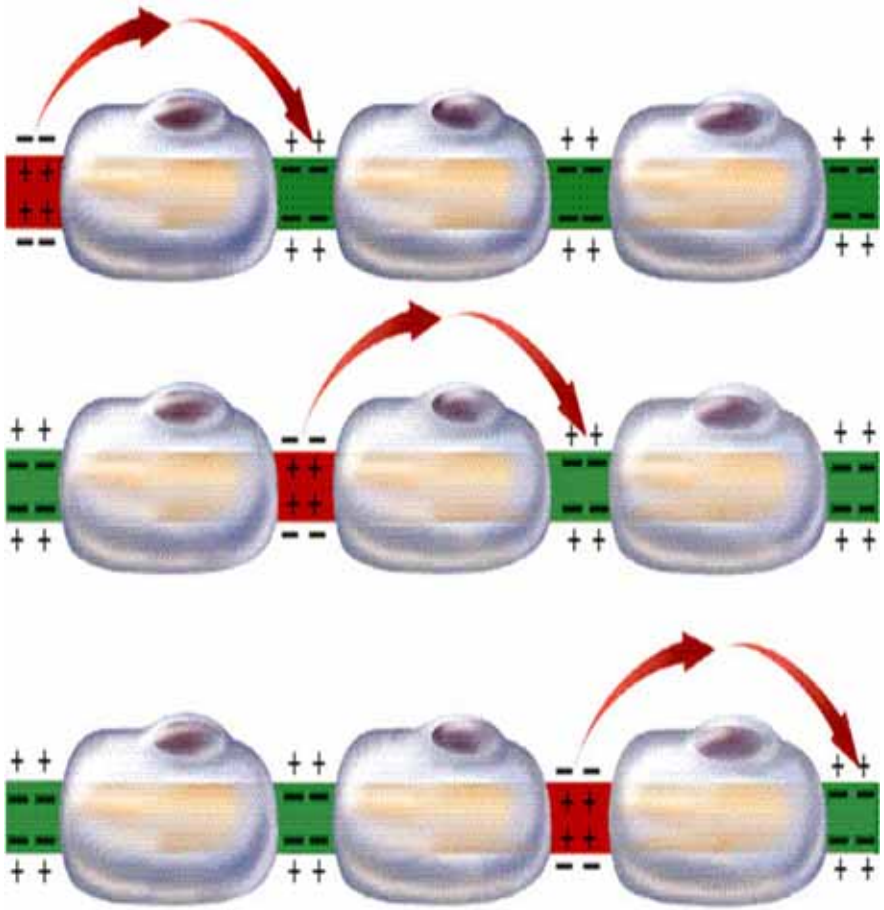
Oligodendrocytes



1. noyau
2. prolongements
3. myeline
4. axone

Importance des molécules d’adhésion

Oligodendrocytes



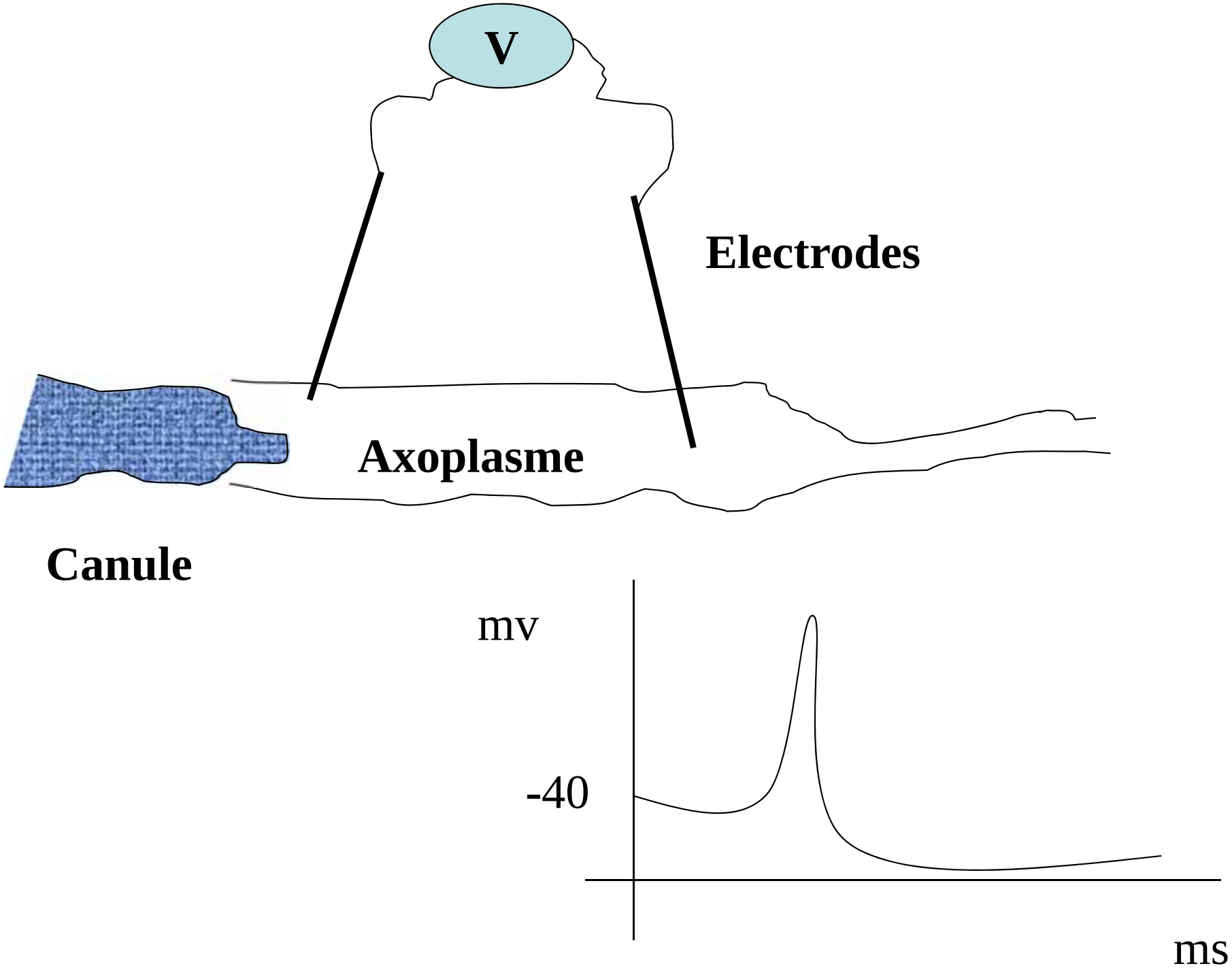
Maladies démyélynisantes (sclérose en plaque)

Méthodes d’étude in vitro

- **Culture spécifique des différents éléments cellulaires du système nerveux central**
  - Astrocytes
  - Oligodendrocytes
  - Neurones embryonnaires
  - Cellules tumorales ayant une différenciation spécifique plus faciles à cultiver

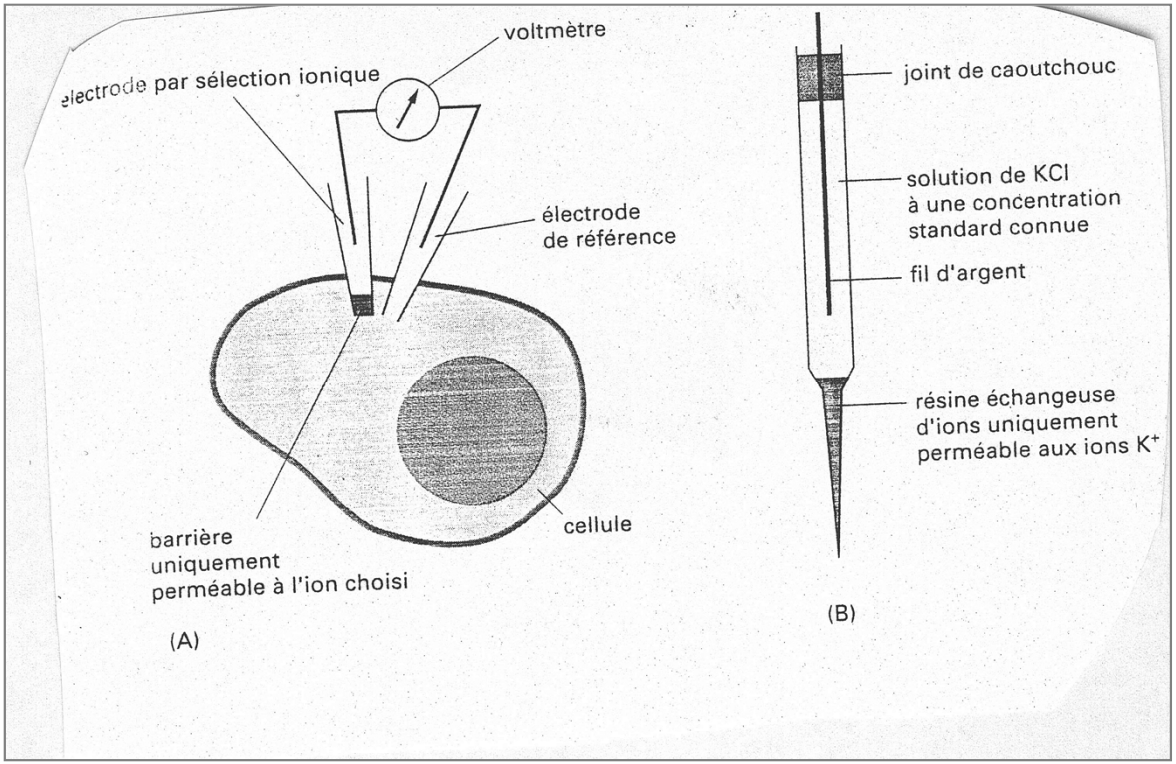
Méthodes d’étude

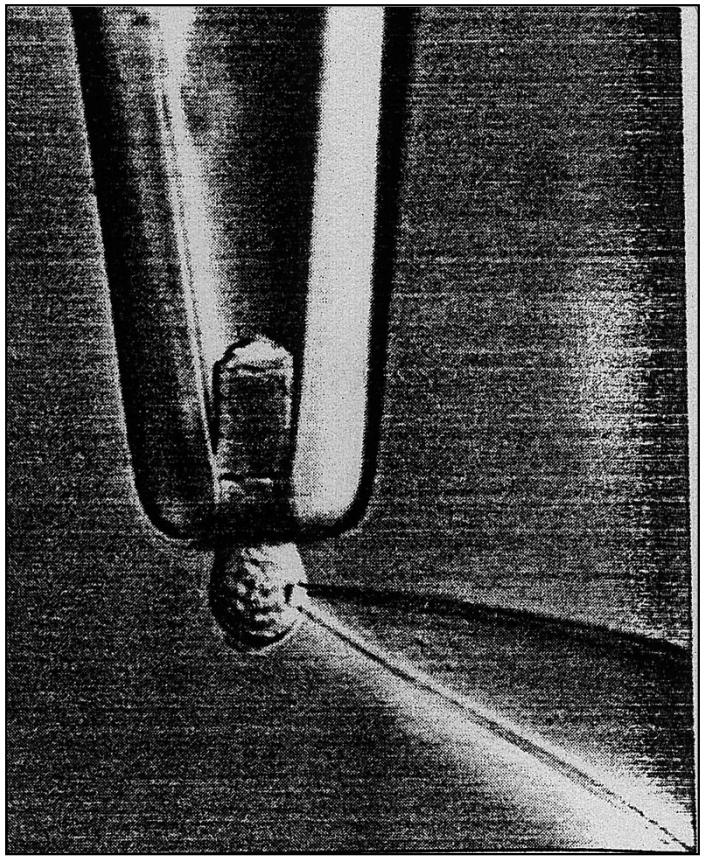
- **Axone géant de calmar**
  - 1940-1950
  - 0,5 à 1 mm de diamêtre, plusieurs cm de long
  - Microélectrode de verre
  - Potentiel de membrane/potentiel d’action

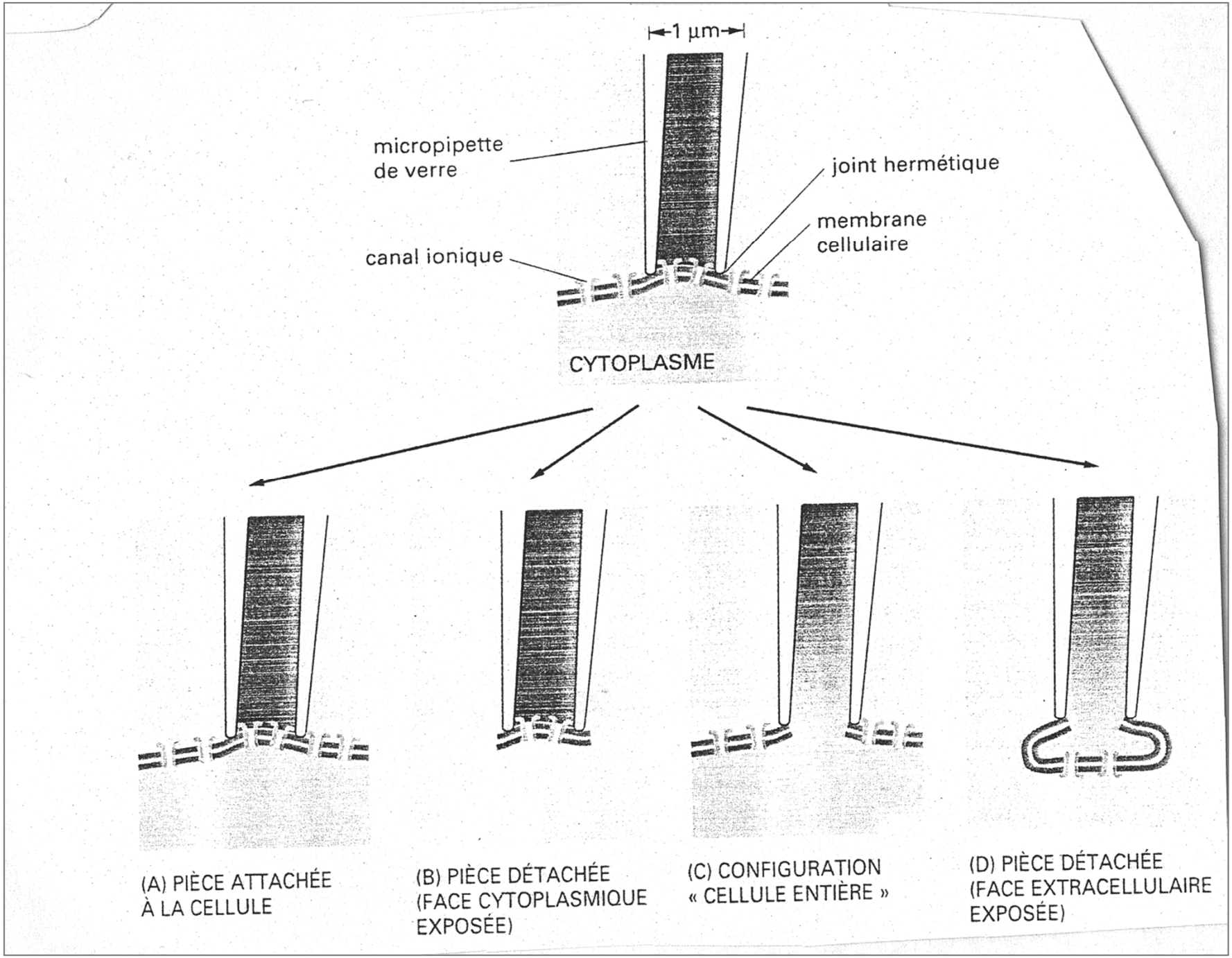

V
Electrodes
Axoplasme
Canule
mv
-40
ms

Méthodes d'étude

- **Electrophysiologie/Patch clamp**






1 µm
micropipette de verre
joint hermétique
membrane cellulaire
canal ionique
CYTOPLASME
(A) PIÈCE ATTACHÉE À LA CELLULE
(B) PIÈCE DÉTACHÉE (FACE CYTOPLASMIQUE EXPOSÉE)
(C) CONFIGURATION « CELLULE ENTIÈRE »
(D) PIÈCE DÉTACHÉE (FACE EXTRACELLULAIRE EXPOSÉE)

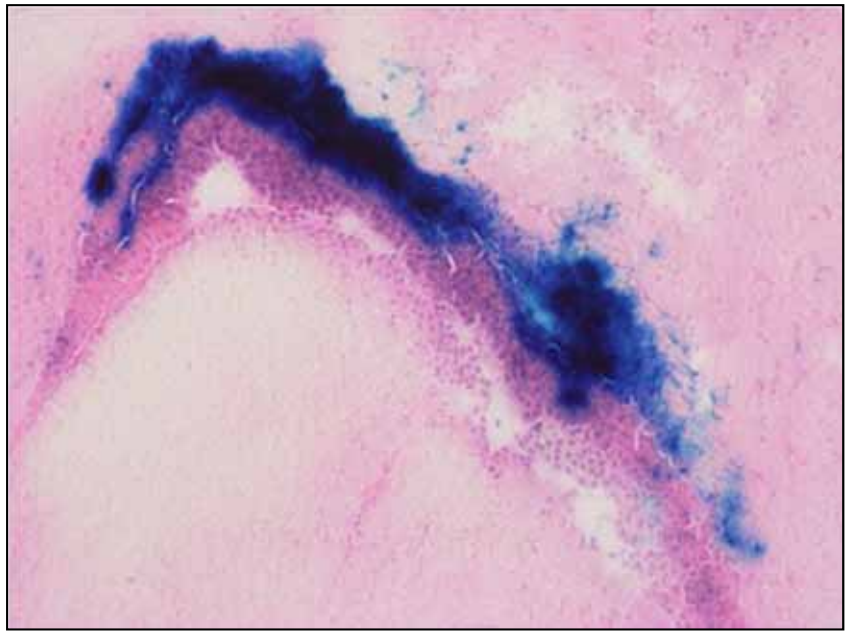
Méthodes d’étude

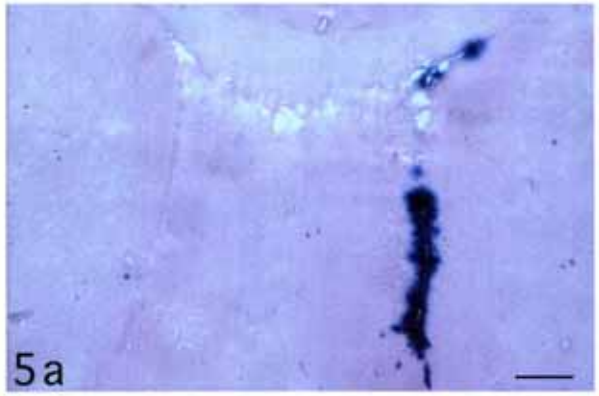
- **Modifications expérimentales du génome par transfert de gènes**
  - Cellules génétiquement modifiées
  - Transfert de gènes in vitro
  - Vecteurs viraux ou non viraux

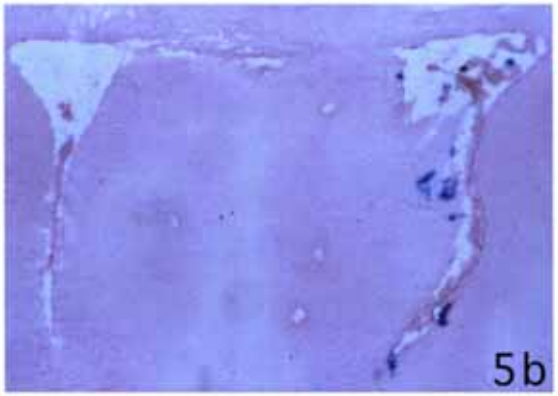
Méthodes d’étude

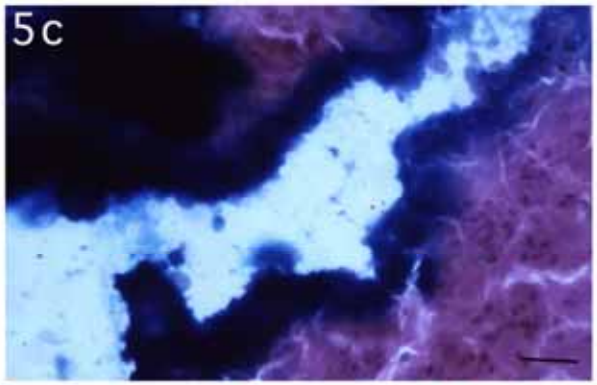
- **Méthodes *In vivo***

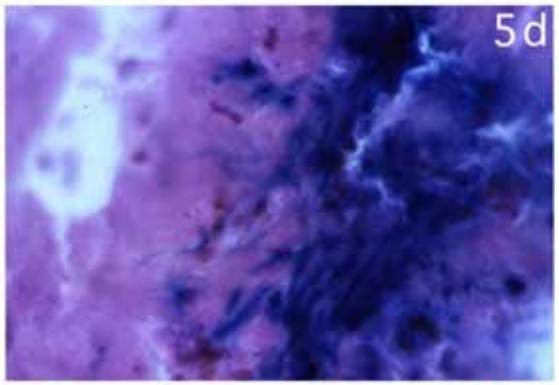
  – Greffes de cellules
  – Transfert de gènes
  – Souris transgéniques
  – Souris Knocked-out (invalidées pour un gène spécifique)

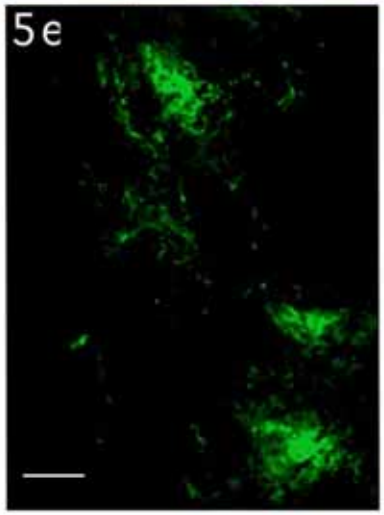


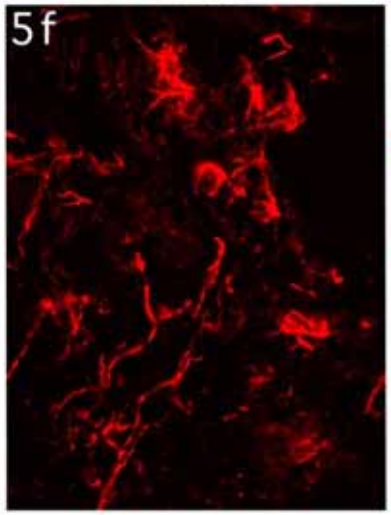

5a

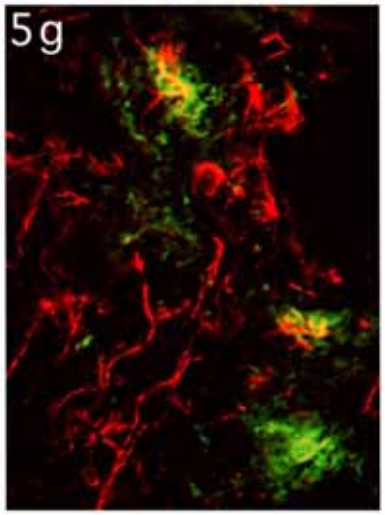

5b

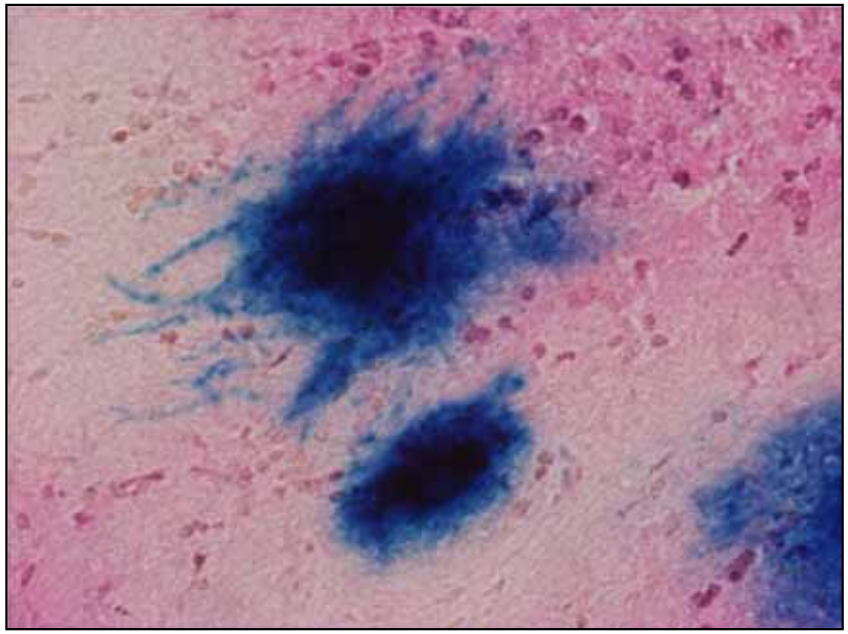

5c


5d


5e

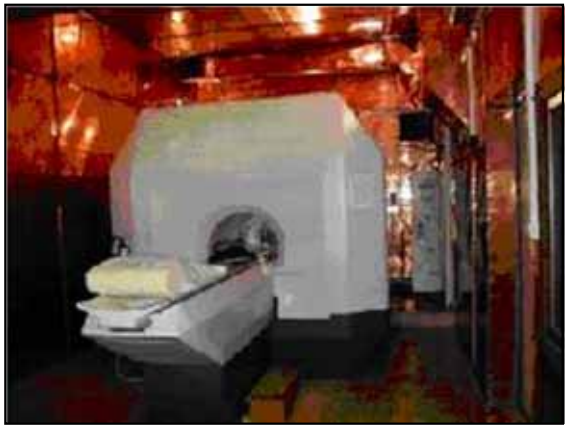

5f


5g

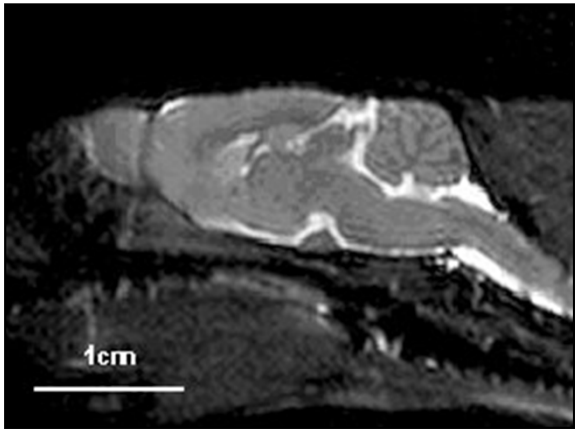


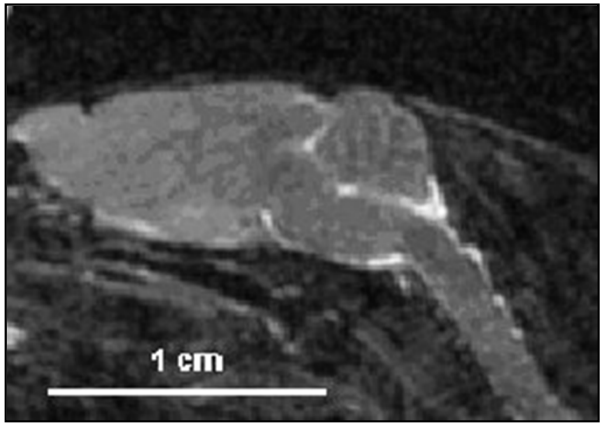
Méthodes d’étude

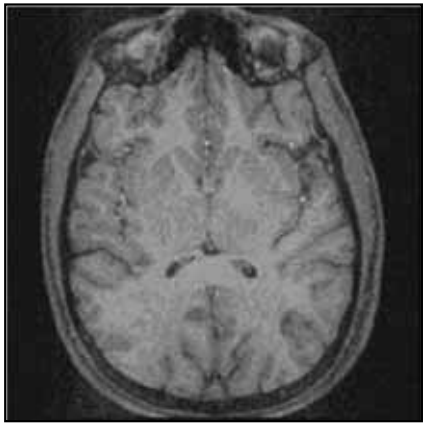
- Etudes électrophysiologiques *in vivo*
- Etudes comportementales
- Imagerie du petit animal (IRM, PET scan pour l’imagerie des molécules)



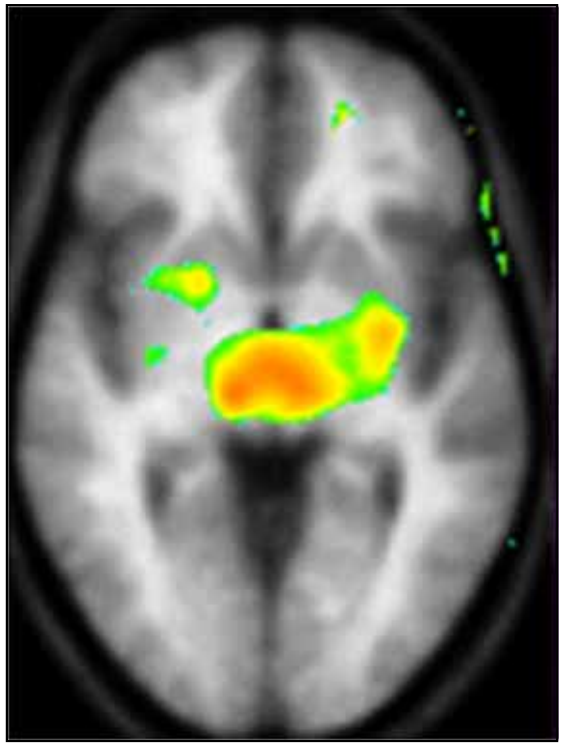
Imagerie morphologique

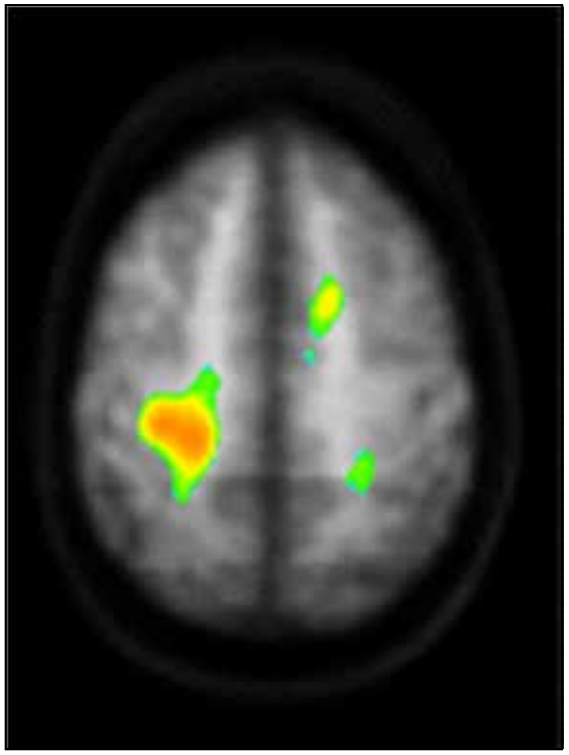




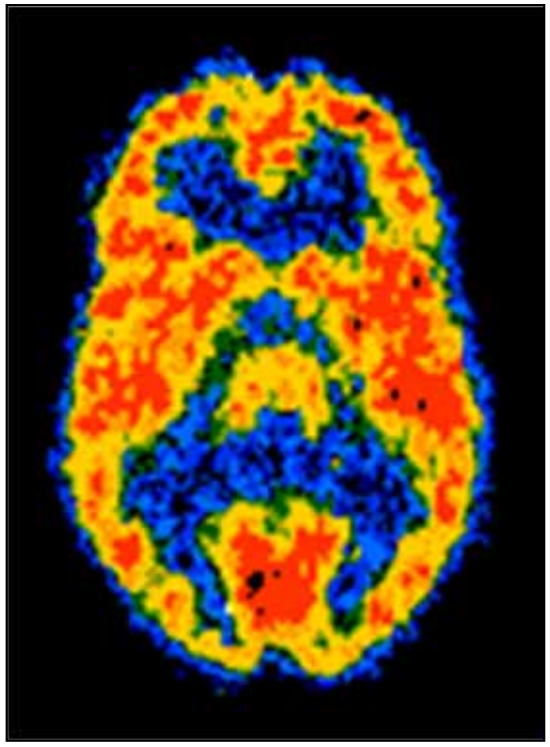


Imagerie fonctionnelle





RMN F



Positron

Imagerie fluorescente

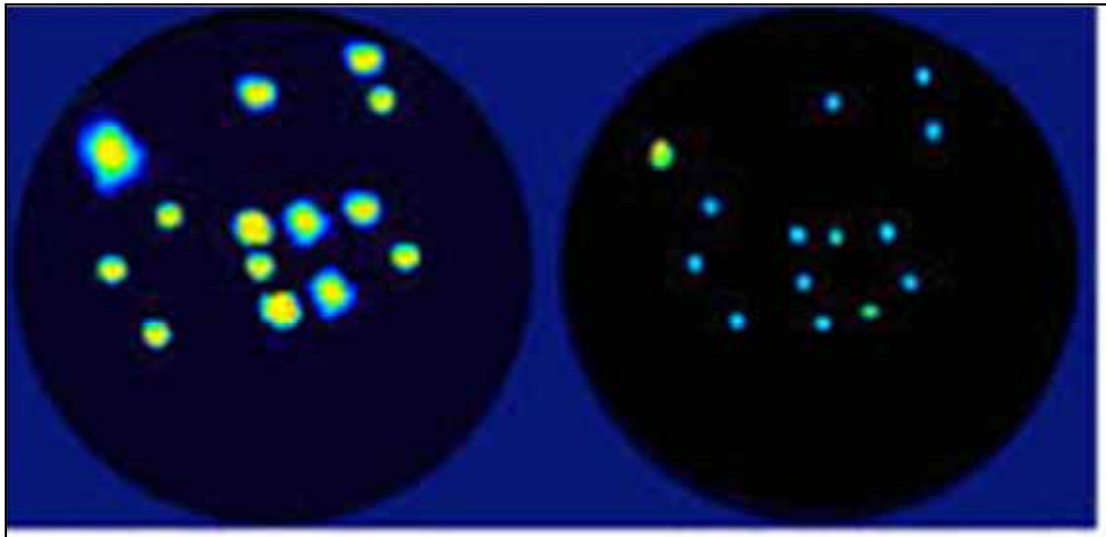


Figure 1

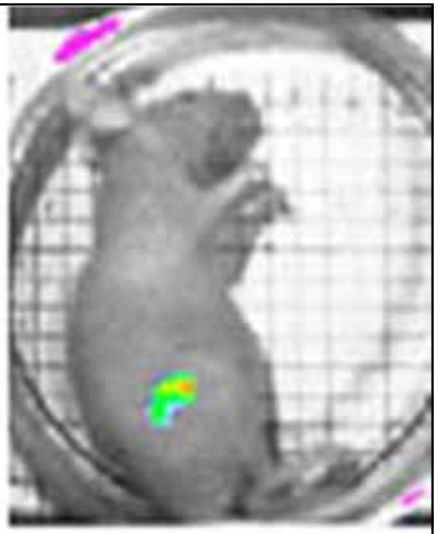
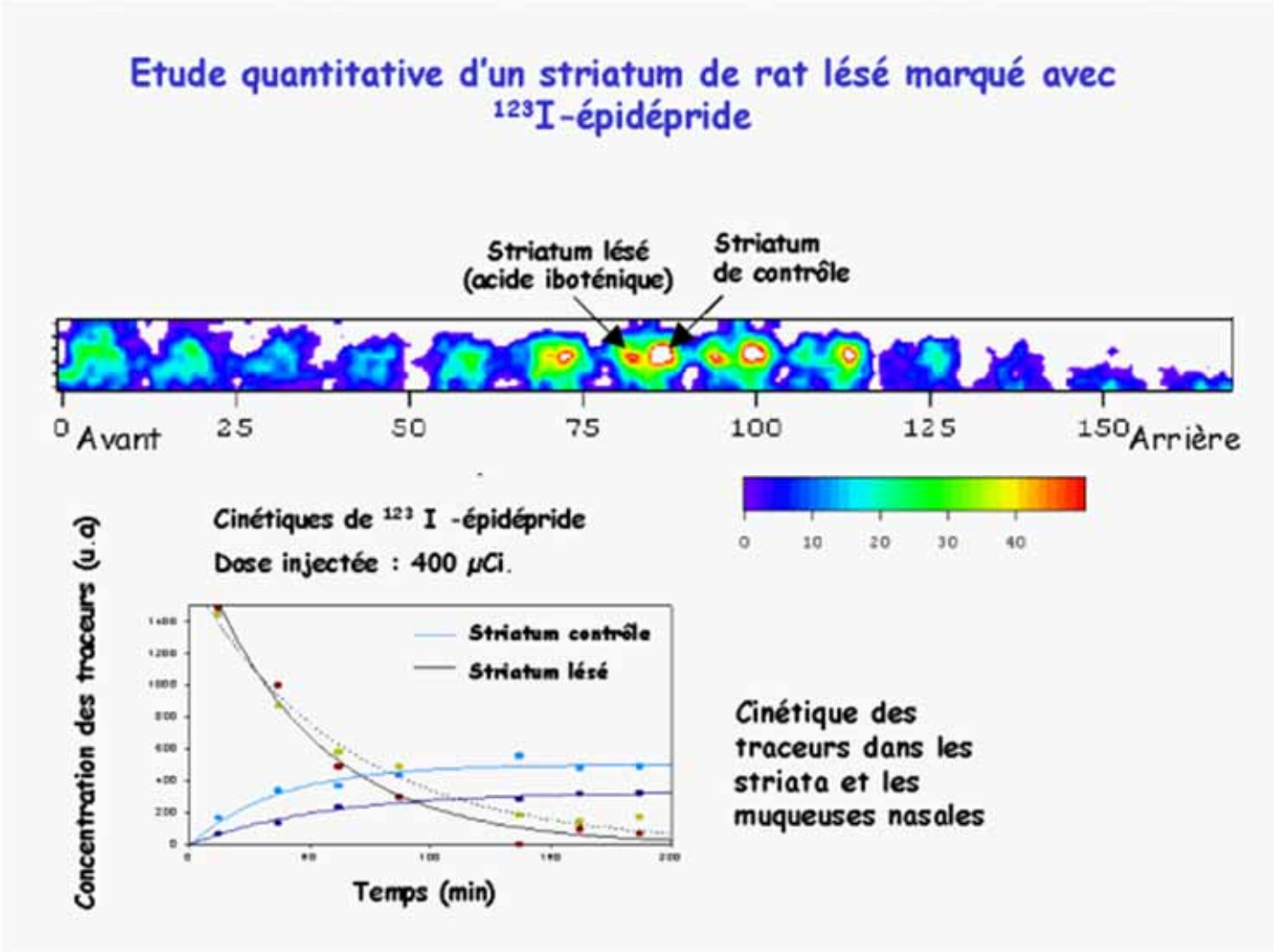


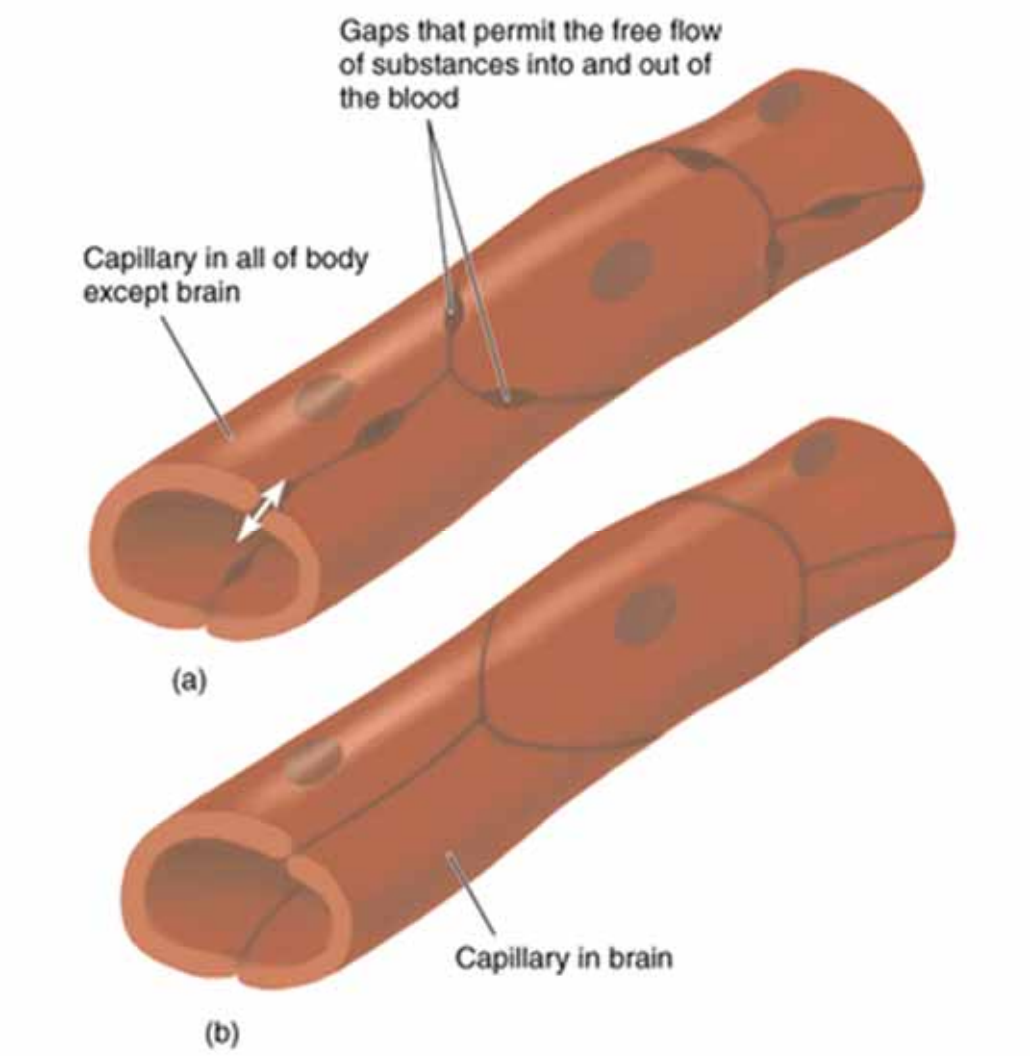
Figure 2

Imagerie moléculaire



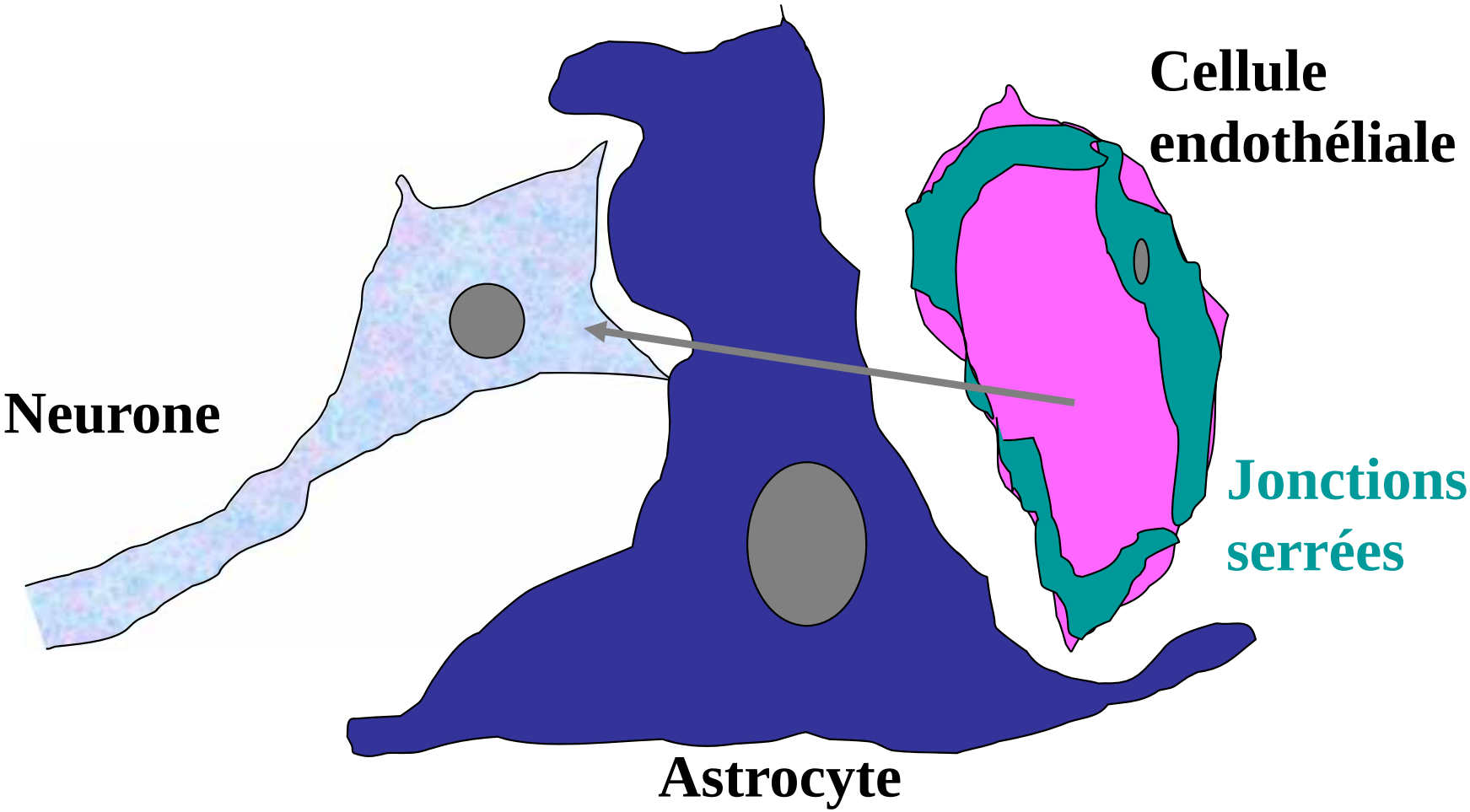
Barrière Hémato-Encéphalique

- Protéger le système nerveux central
- Homéostasie
- Jonctions serrées



Barrière Hémato-encéphalique

- Protéger le système nerveux central
- Homéostasie



Barrière Hémato-encéphalique

- **Avantage**: protection contre facteurs infectieux, drogues, environnement

- **Désavantage**: mauvais passage des drogues anti-infectieuses, chimiothérapie

Microglie

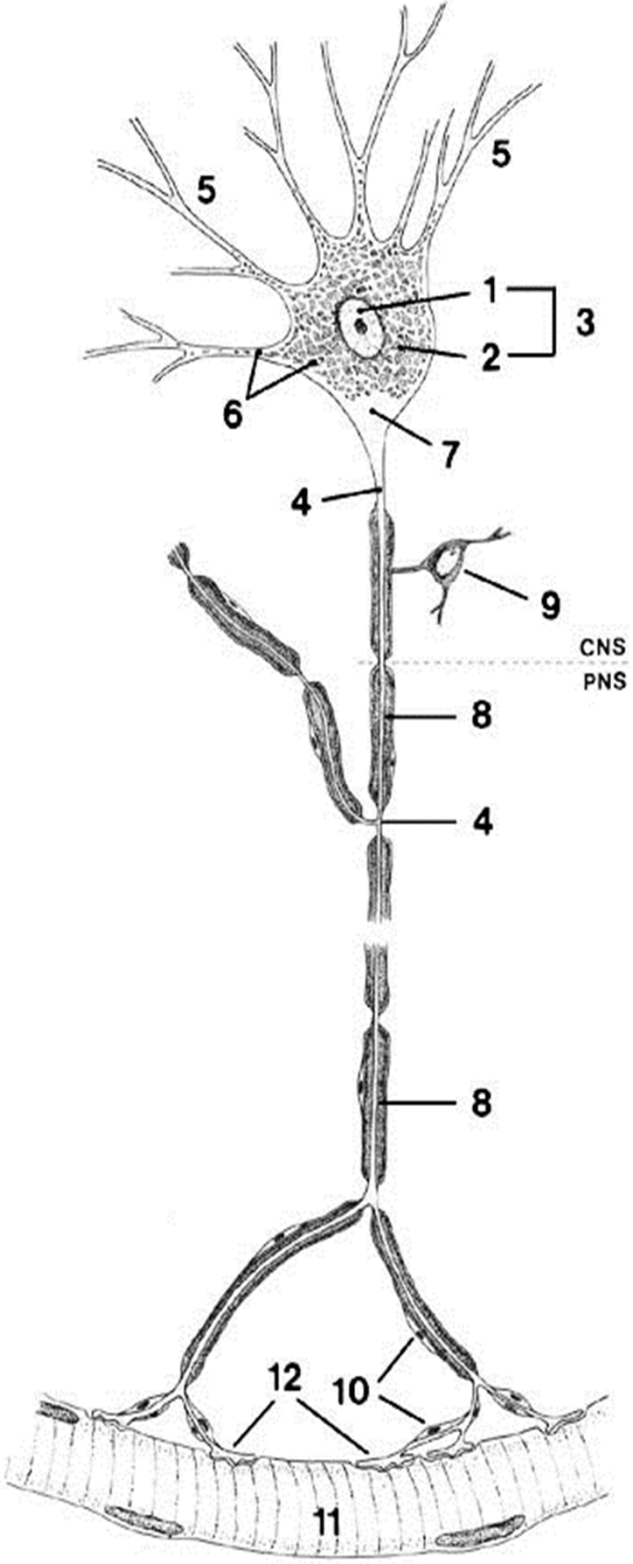
- A différencier de la macroglie
- Origine : médullaire
- Les cellules microgliales sont les macrophages du système nerveux central
- Démonstration par expériences de greffe de cellules marquées radioactivement à la périphérie
- Migrent en réponse à une lésion

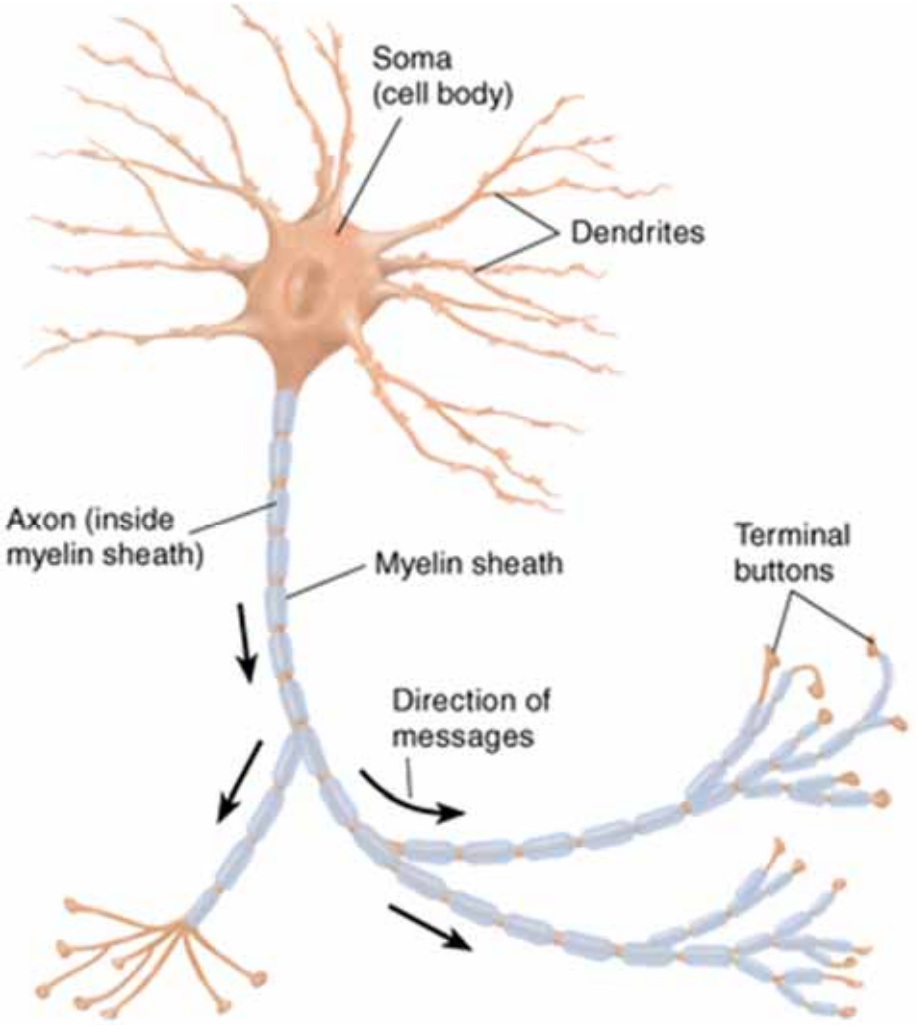
Les neurones

- Cellule excitable (propriétés électriques)
- Spécialisation et fonctions spécifiques
- Notion de réseau
- Communications inter-cellulaire à l’aide des neurotransmetteurs

Les neurones

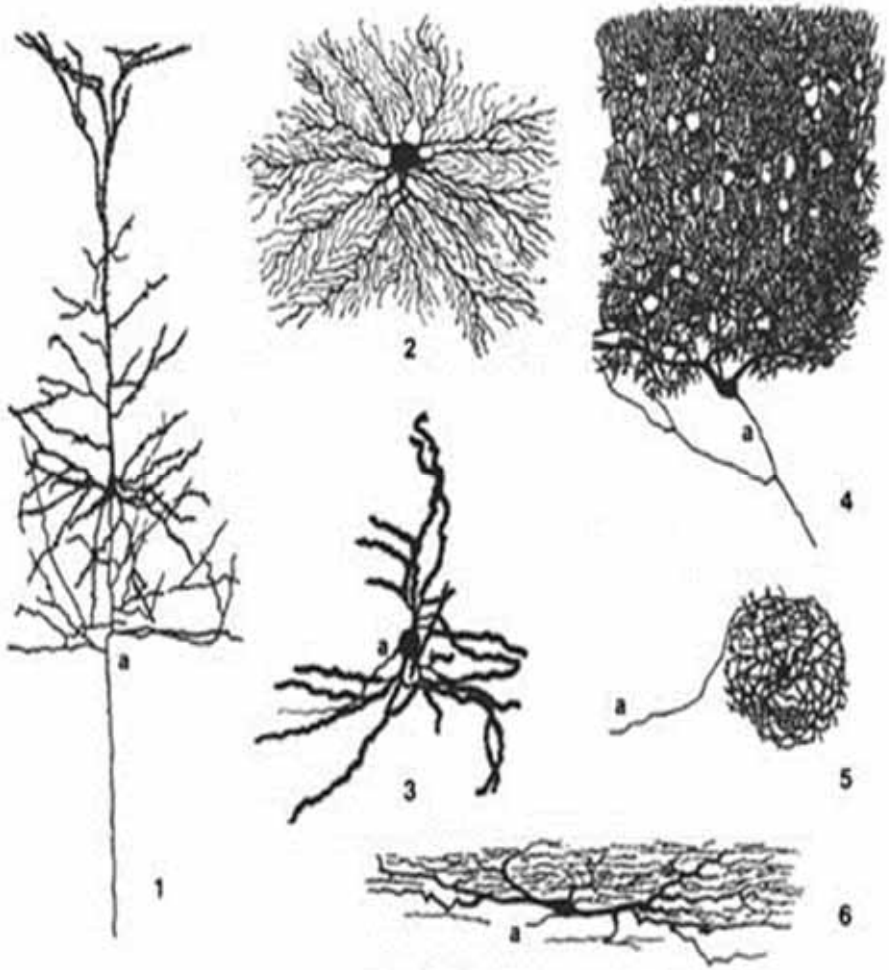
Structure

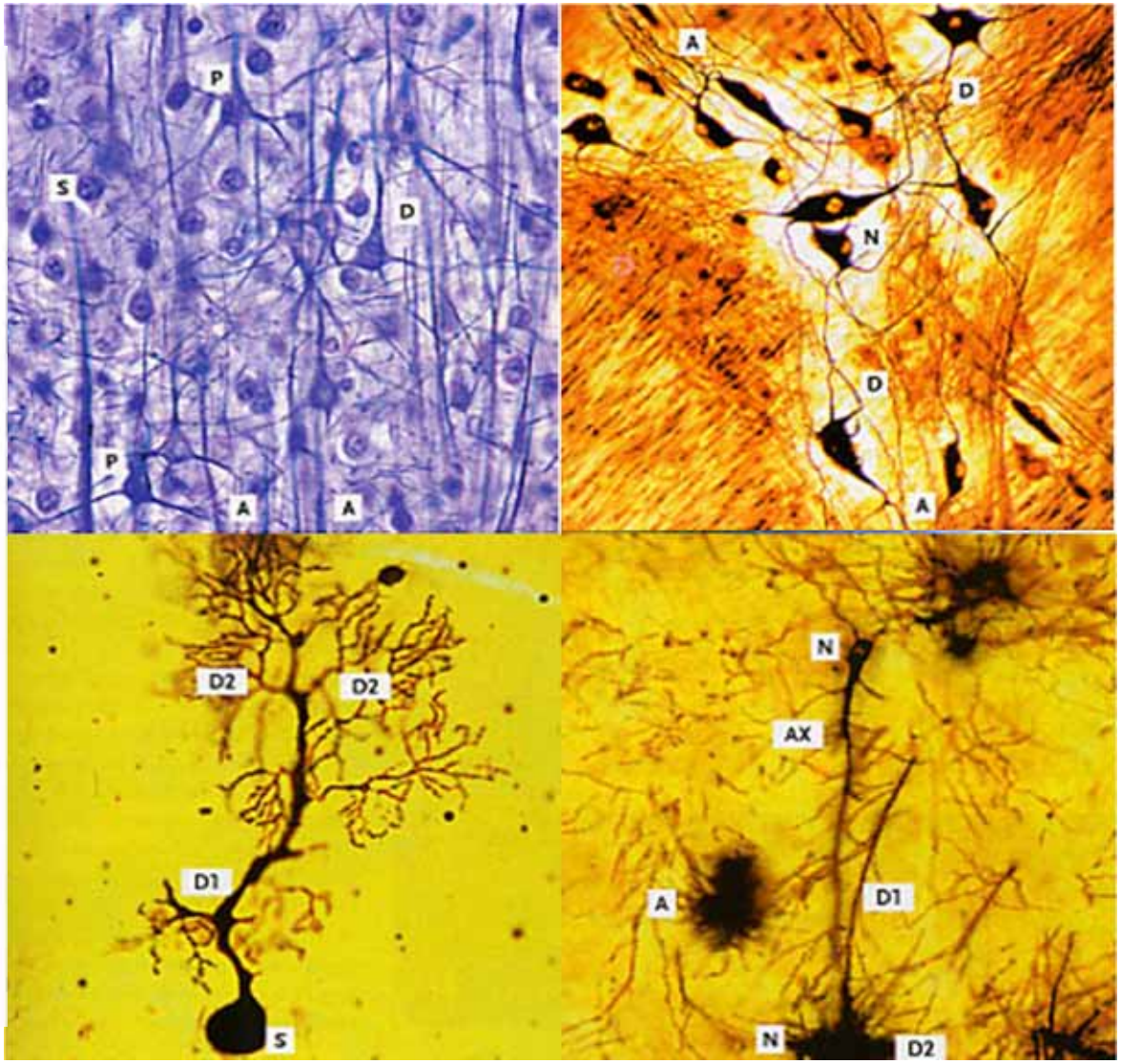




Les neurones

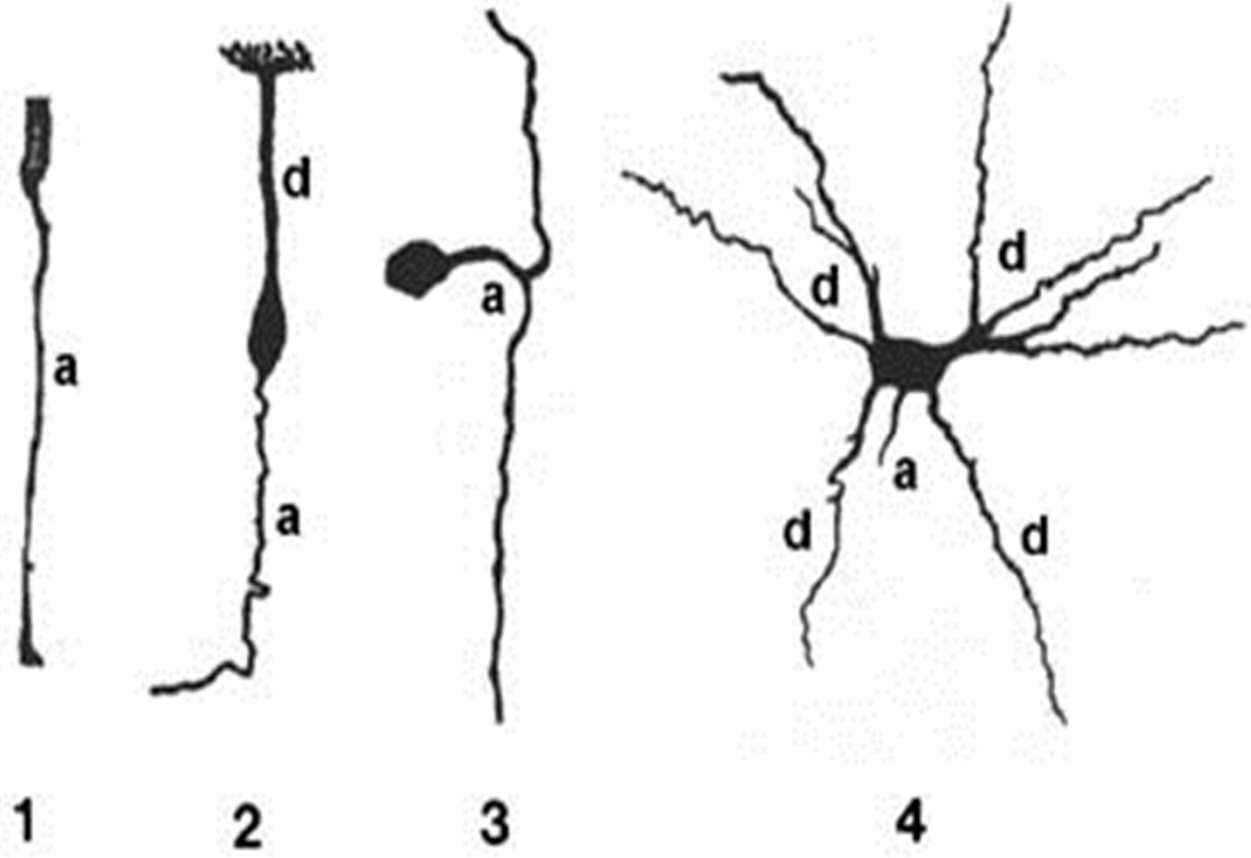
Diversité neuronale





Les neurones

- Classification morphologique



1. unipolaire
2. bipolaire
3. Pseudo-unipolaire
4. multipolaire

a. axone

d. dendrite

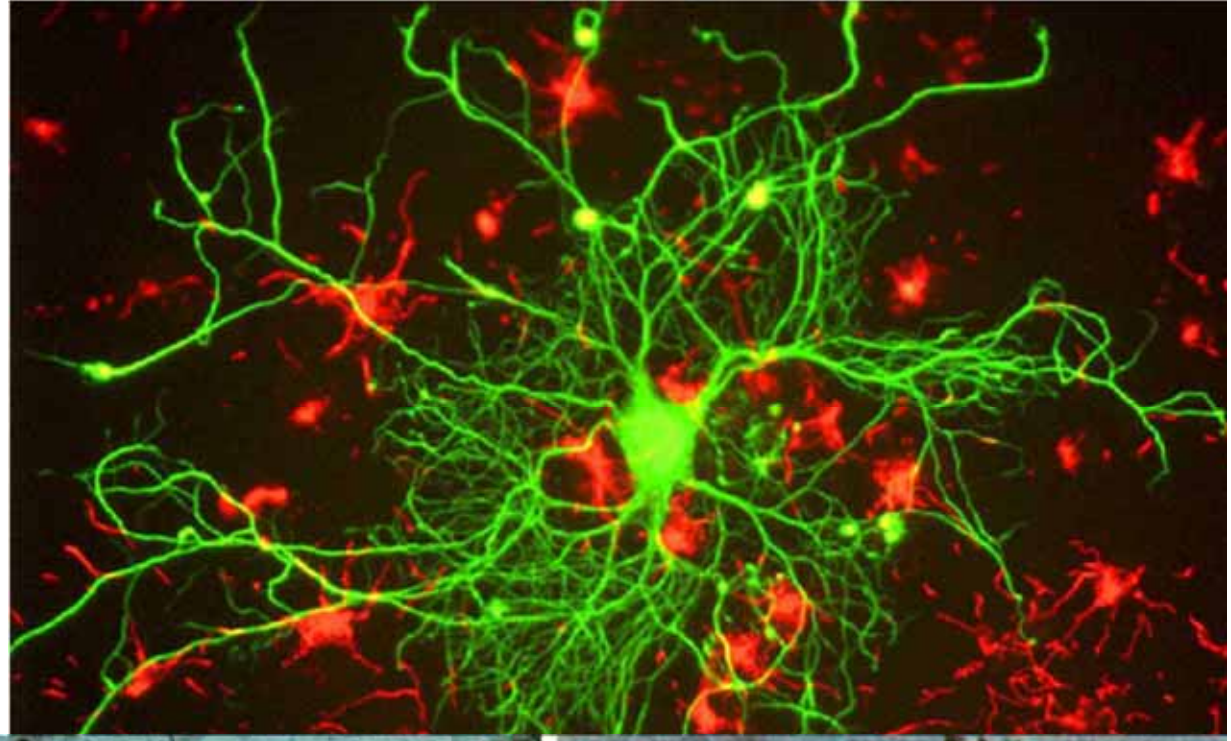
Les neurones

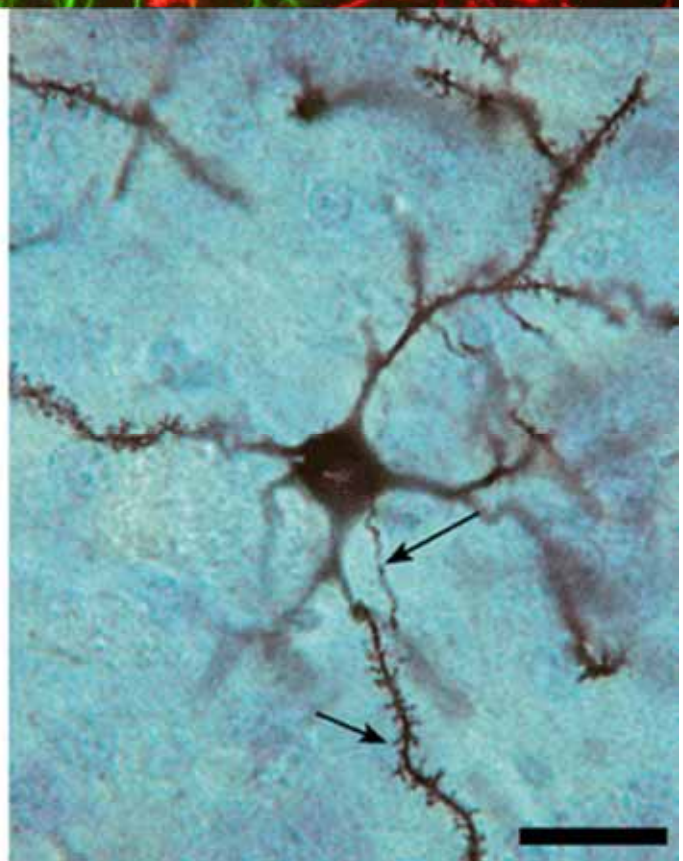
Neurones :

Moteurs

Sensoriels

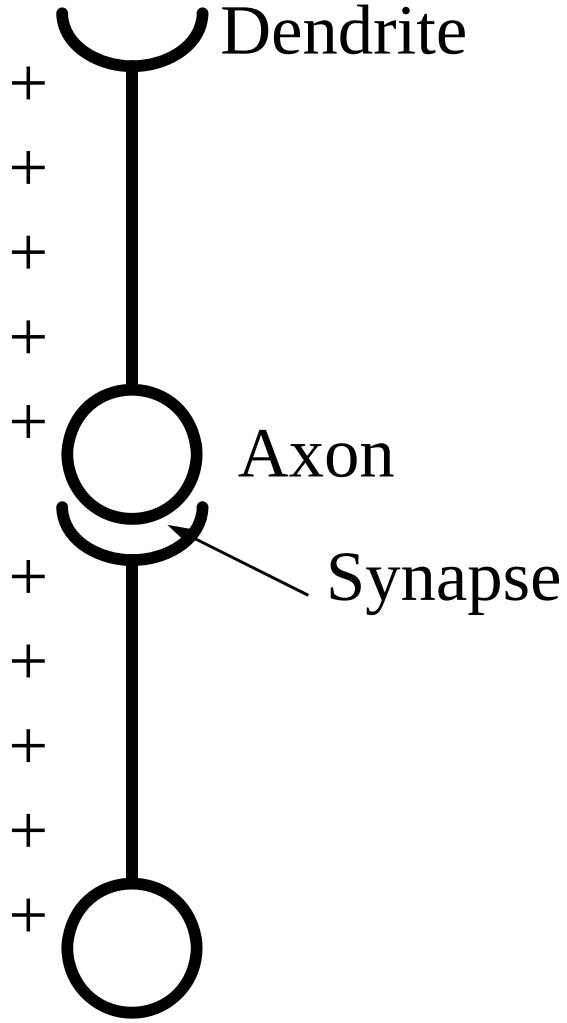
Interneurones





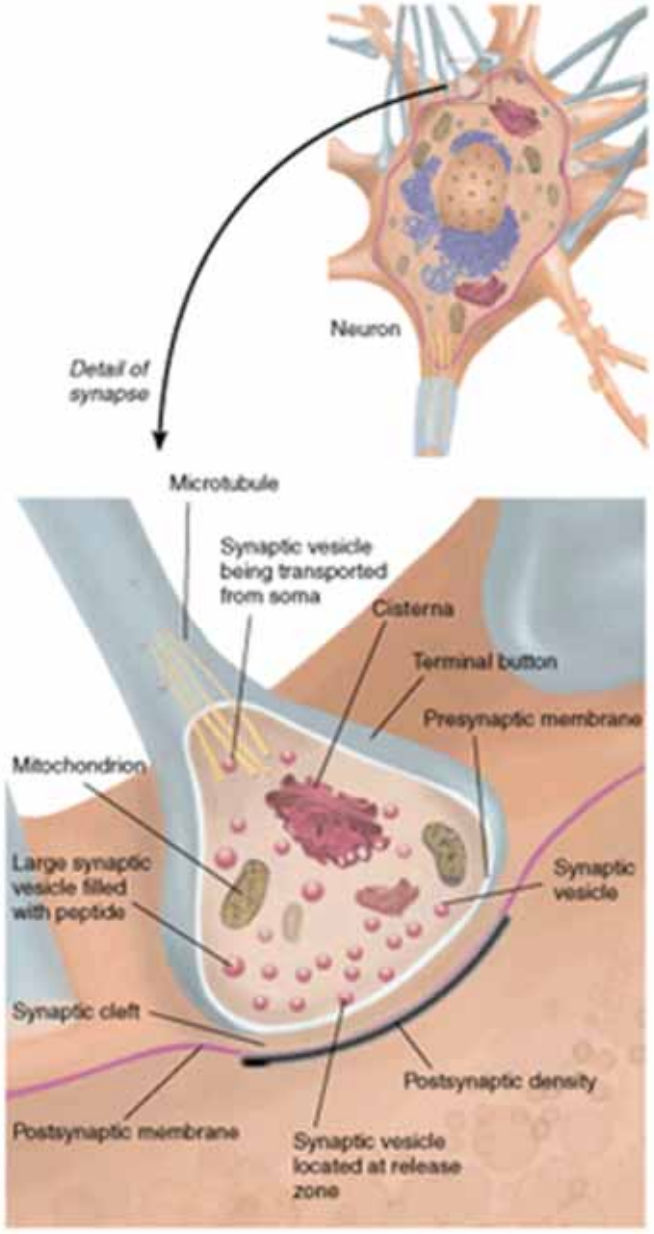
Conducting Impulses

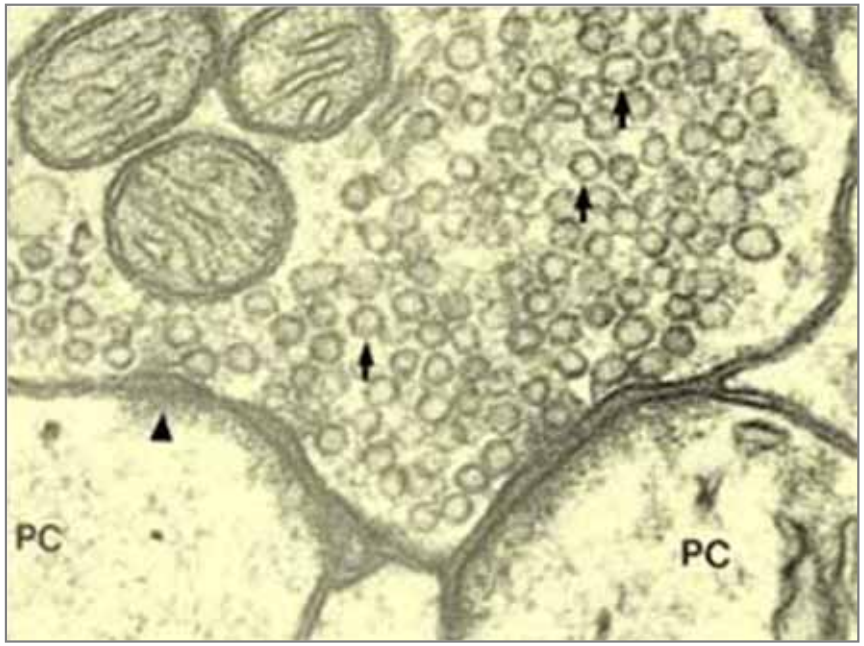
- Message Received by Dendrite
- Electrically transmitted through Axon
- Neurotransmitter (chemical) released at Synapse
- Electrical message resumes in post-synaptic neuron



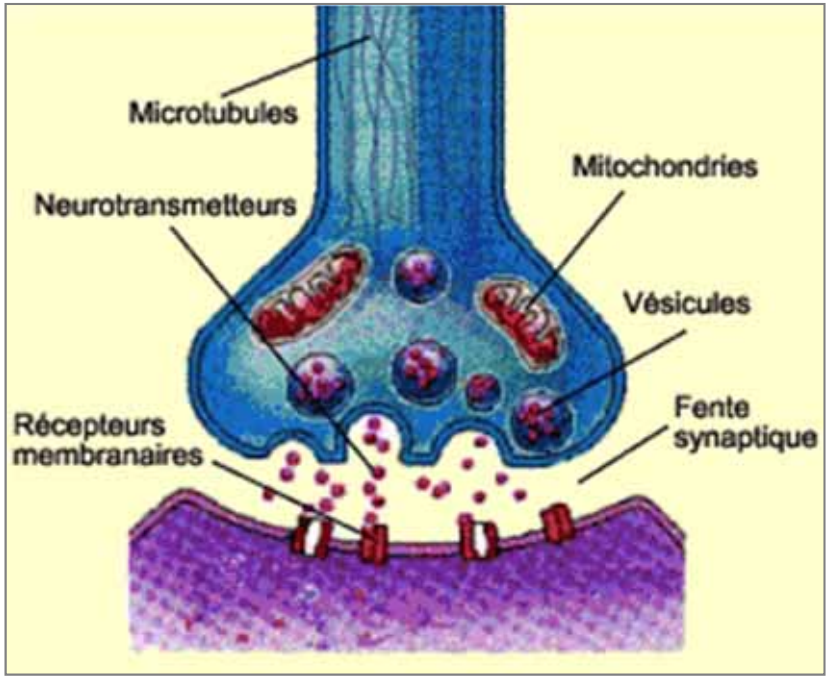
Communication synaptique

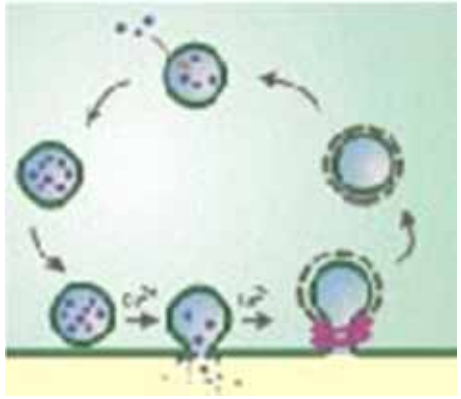
- Les cellules neuronales sont électriquement isolées
- Transmission chimique entre les cellules au niveau de sites spécifiques : la synapse
- Les neuromédiateurs sont les signaux chimiques de la synapse



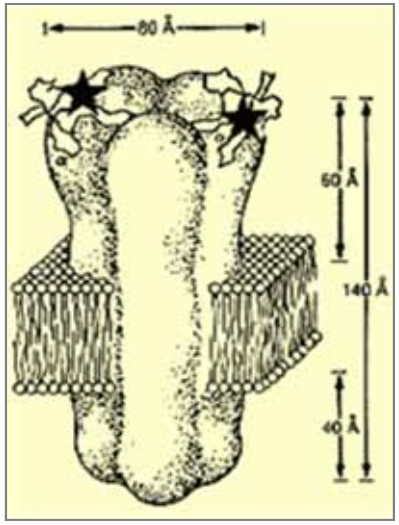


Synthèse



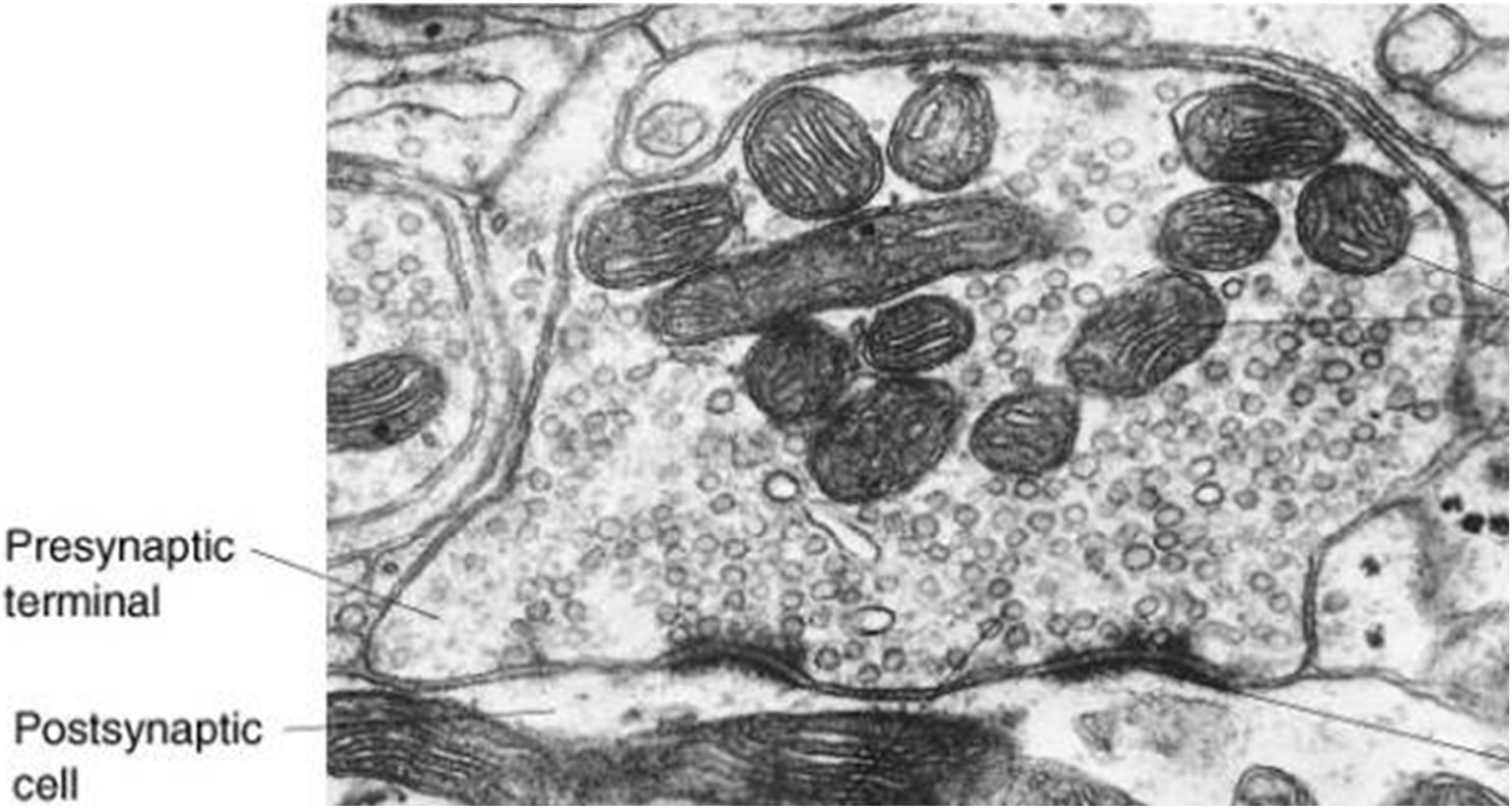


sécrétion

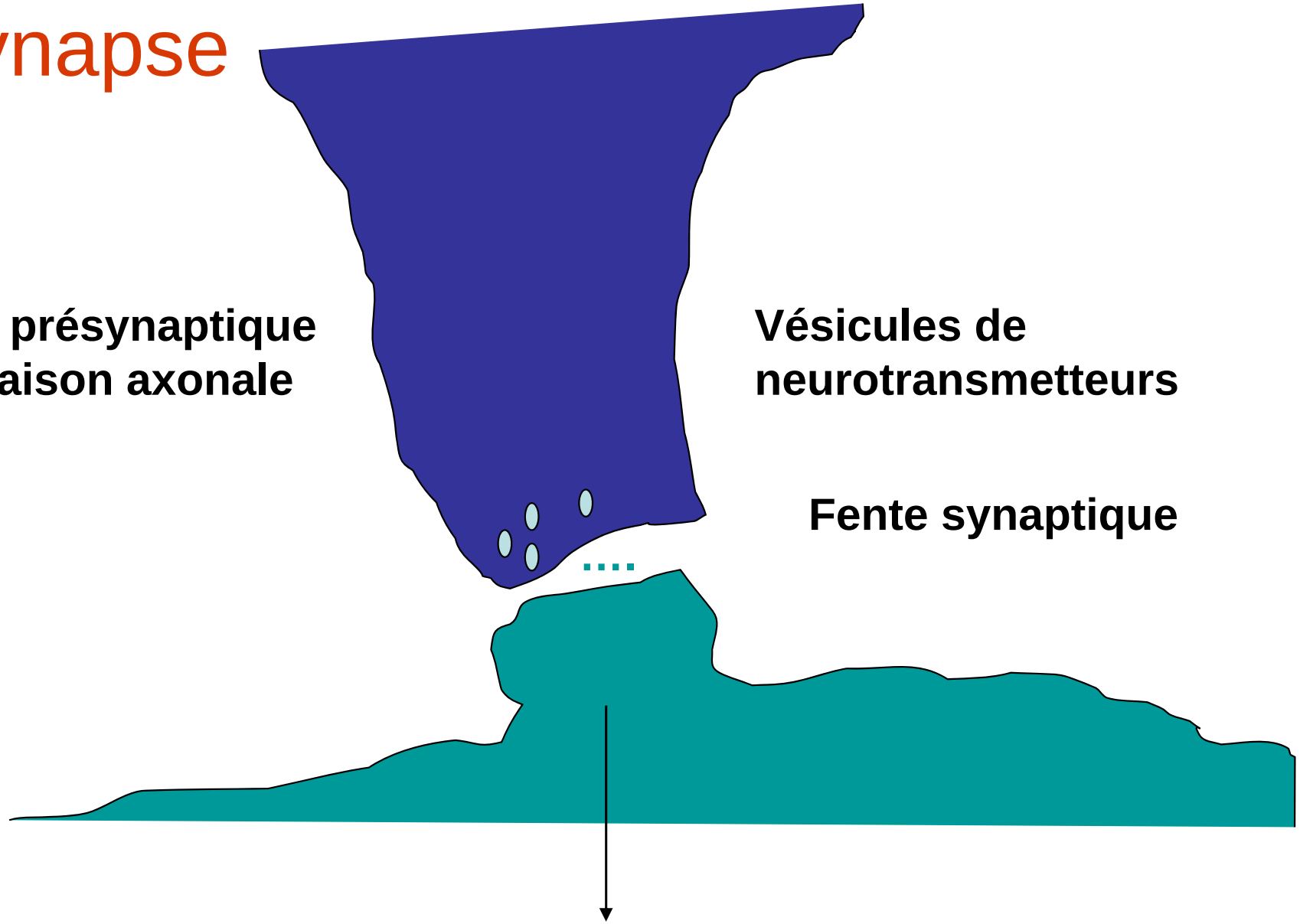


réception

Communication synaptique



La synapse



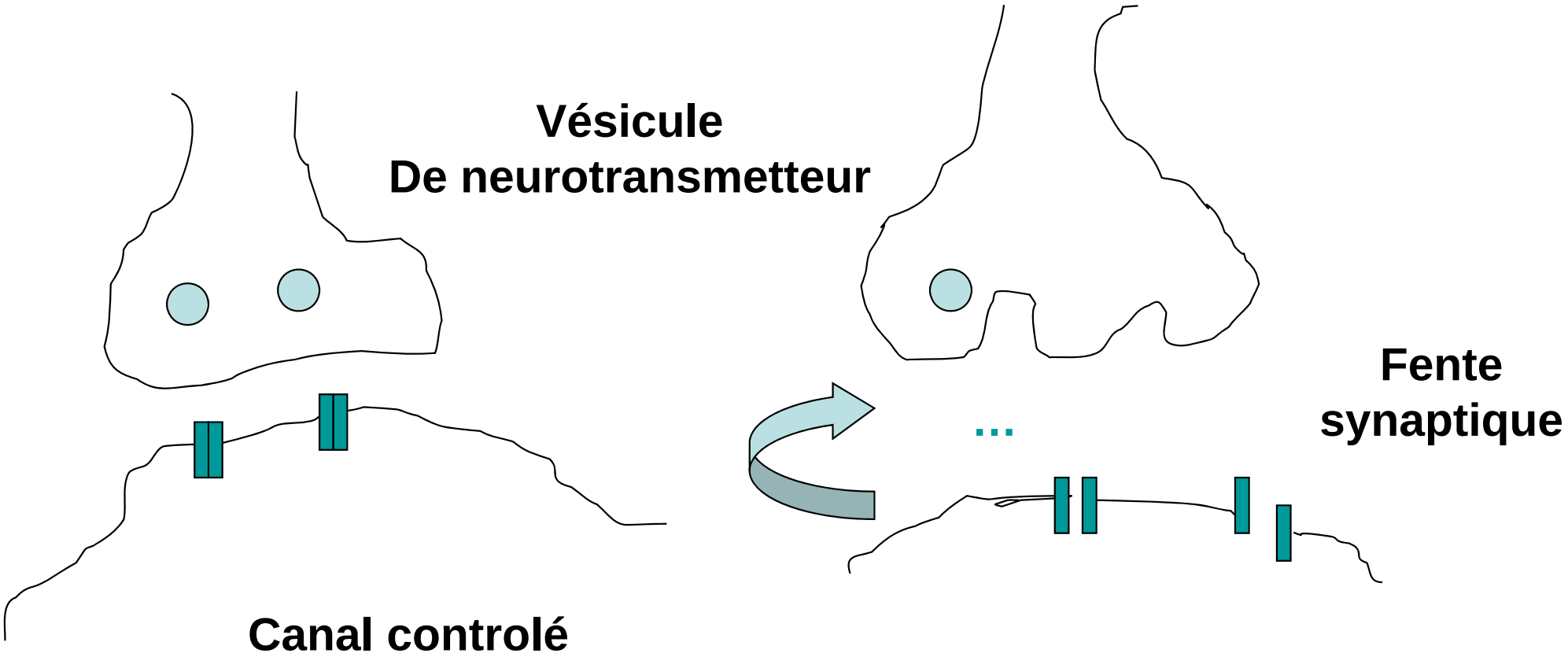
Cellule présynaptique
Terminaison axonale

Vésicules de neurotransmetteurs

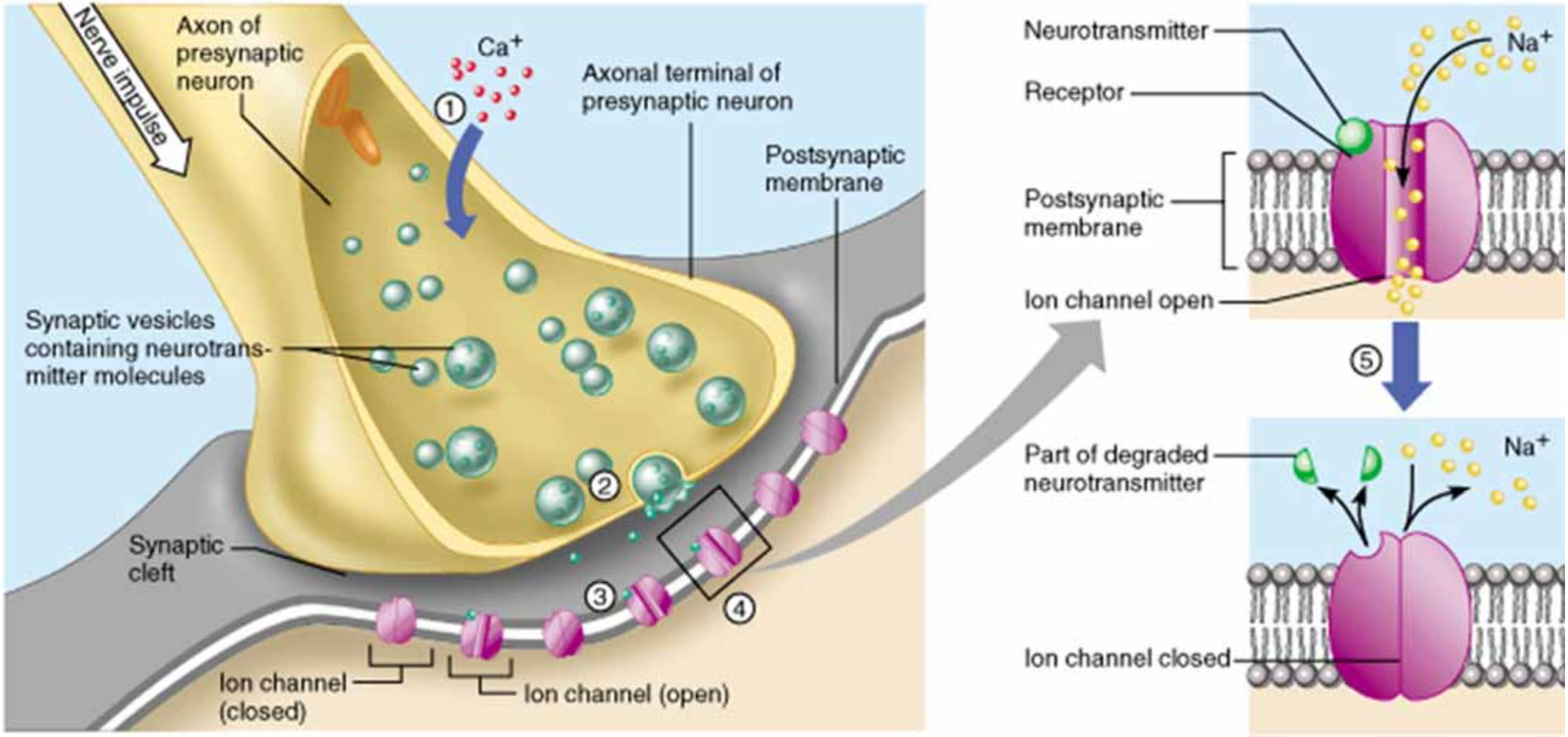
Fente synaptique

Cellule post-synaptique

Influx nerveux


Vésicule
De neurotransmetteur
Fente
synaptique
...
Canal controlé
Par un neurotransmetteur
Repos
Activation

Communication synaptique



Communication synaptique

- Les neurotransmetteurs

Messager chimique de l'influx nerveux au niveau synaptique

Par l'intermédiaire d'un canal ionique contrôlé par un neurotransmetteur

Ex : Acétylcholine, Dopamine, GABA, Glutamate, Sérotonine

Communication synaptique

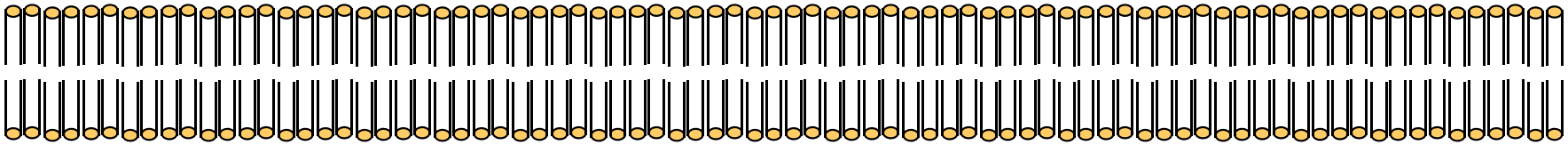
- Mécanismes fins de régulation et d'élimination
  - Enzymes de dégradation (Ach)
  - Recaptage
    - Présynaptique
    - Par les cellules gliales (Glu)

Communication synaptique

Milieu extracellulaire

Na^+

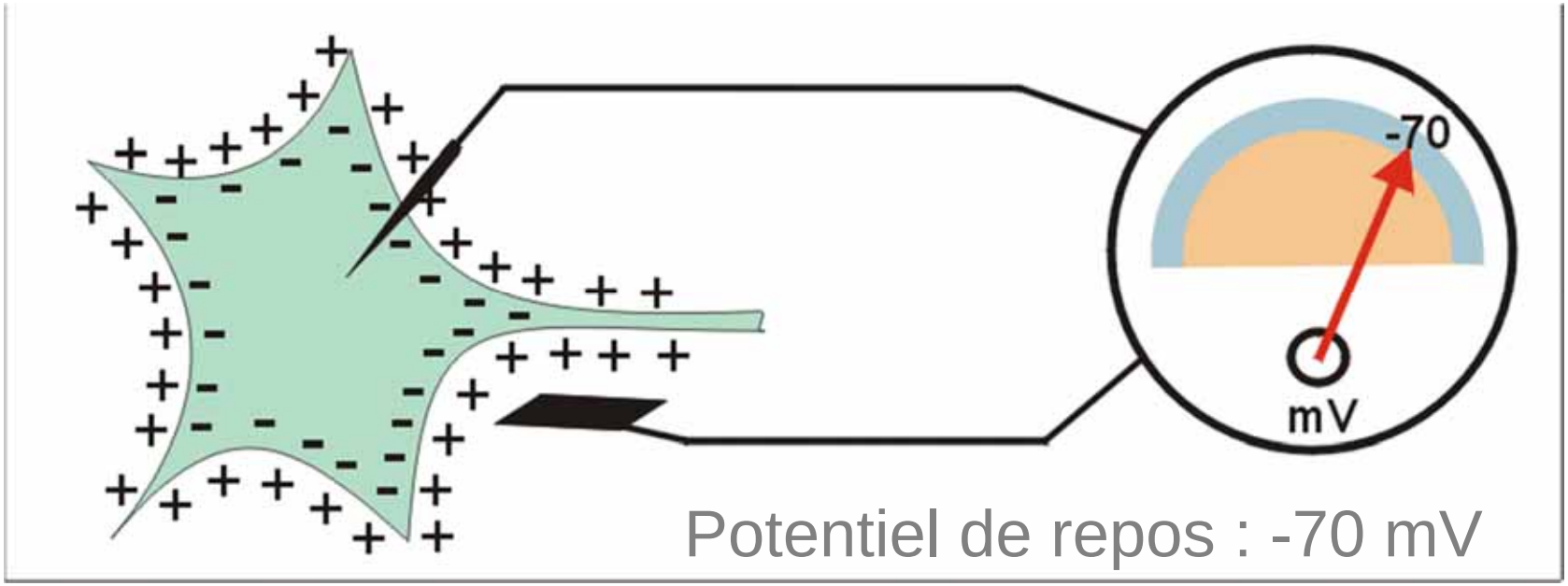
Cl^-



Milieu intracellulaire

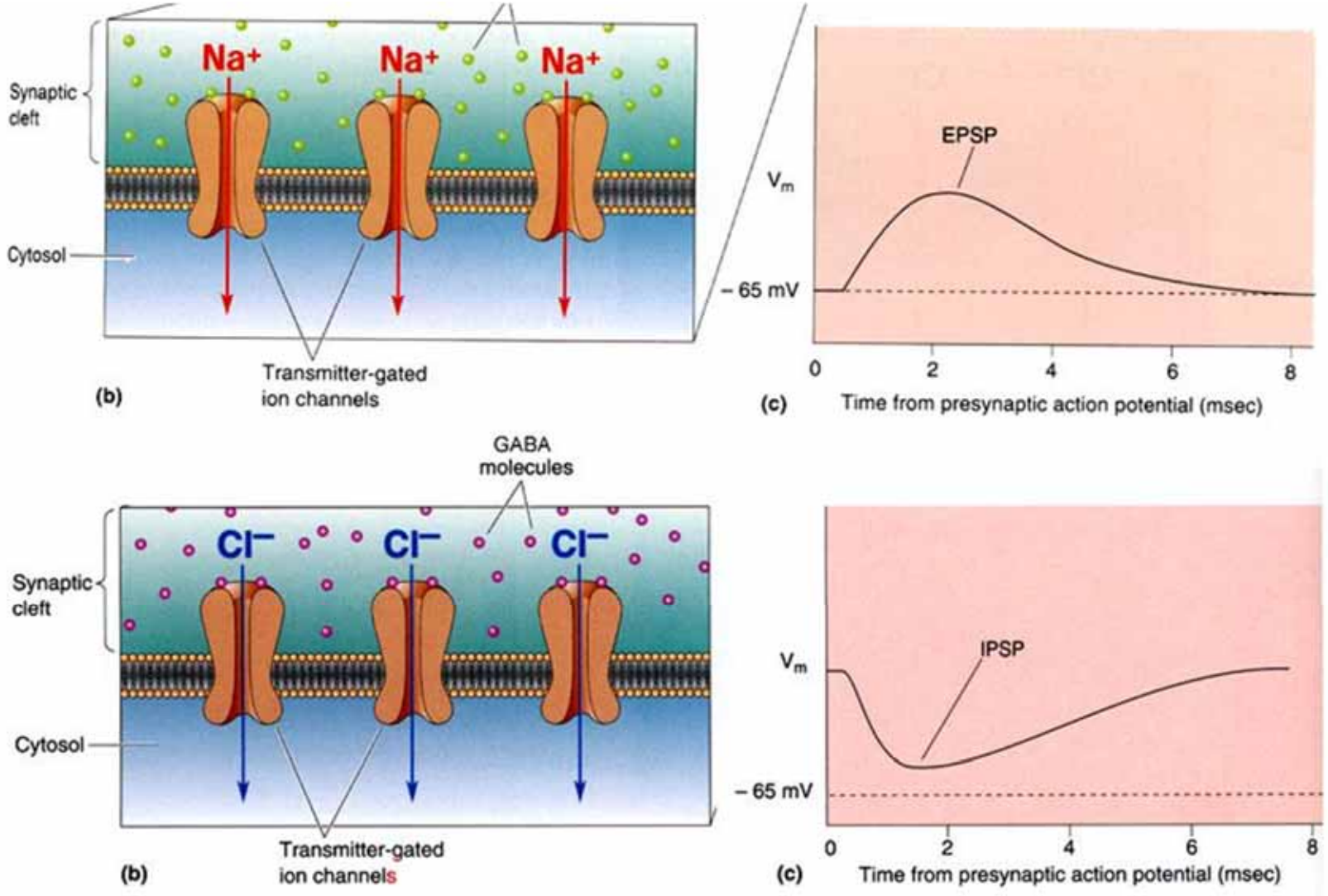
K^+

$Protéine^-$



Potentiel de repos : -70 mV

Communication synaptique



PPSE (potentiel post-synaptique excitateur) → dépolarisation

PPSI (potentiel post-synaptique inhibiteur) → hyperpolarisation

Communication synaptique

- Synapses activatrices

  Acétylcholine, Glutamate, Sérotonine

  Ouverture de canaux cationiques
  (augmentation du Na+ intracellulaire $\rightarrow$ dépolarisation membranaire)

Communication synaptique

- Synapses inhibitrices

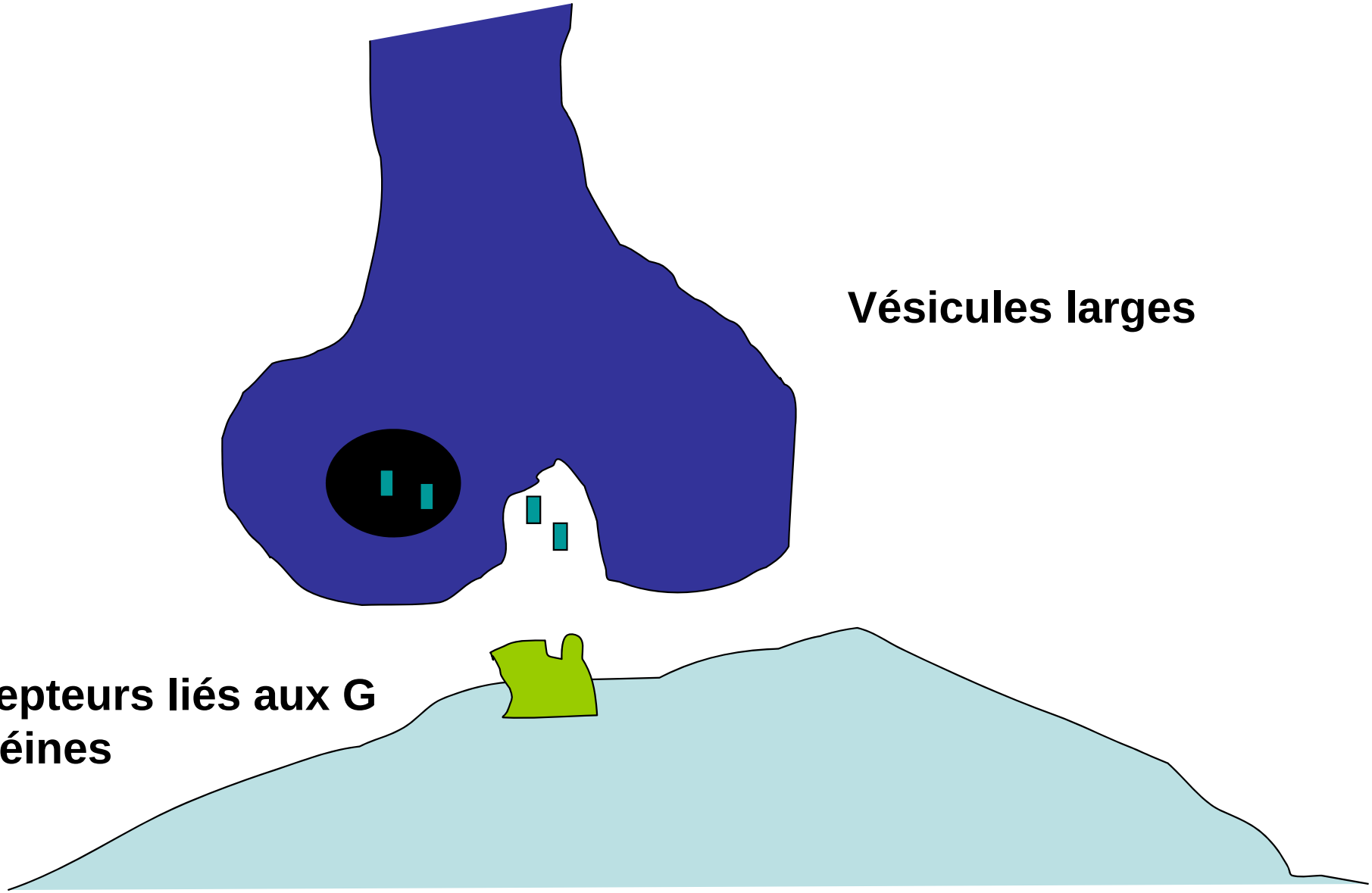
GABA (Acide Gamma Amino-Butyrique)

Glycine

Ouverture de canaux Cl-
(maintient la polarisation post-synaptique)

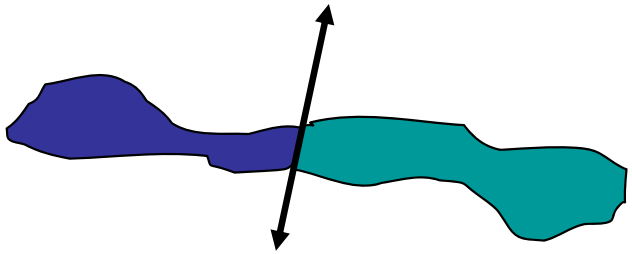
Notion de neuropeptides

- Effet plus lent
- Plus prolongé
- Notion de neuromodulation
- Ex:
  - Met-enkephaline
  - Vasopressine
  - Substance P


Vésicules larges
Récepteurs liés aux G protéines

Molécule peptidique

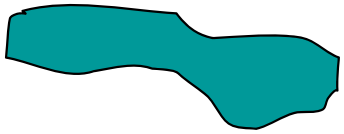
Précurseur (grosses vésicules)



Endopeptidases

Pas de recapture

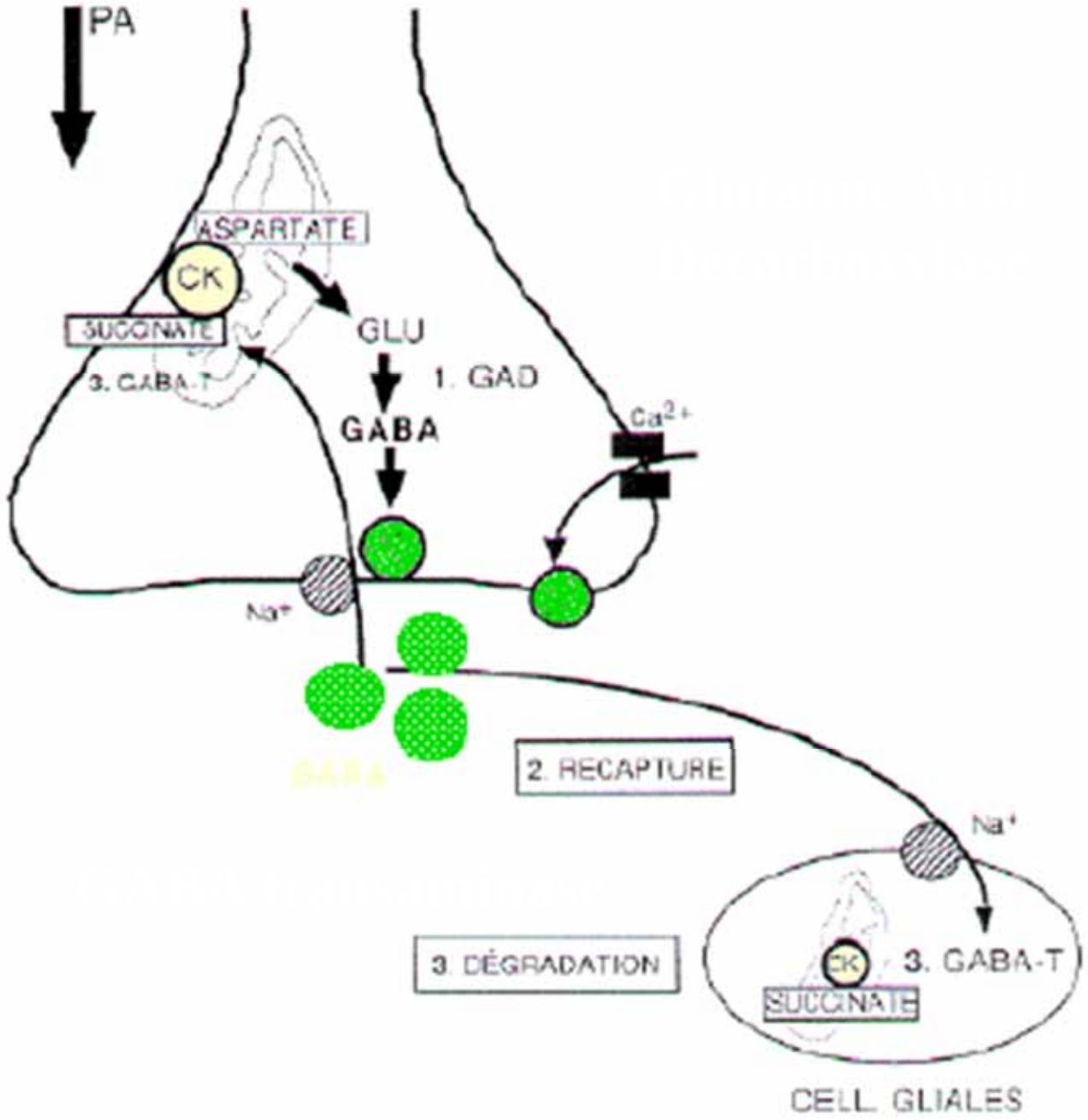
Peptide actif

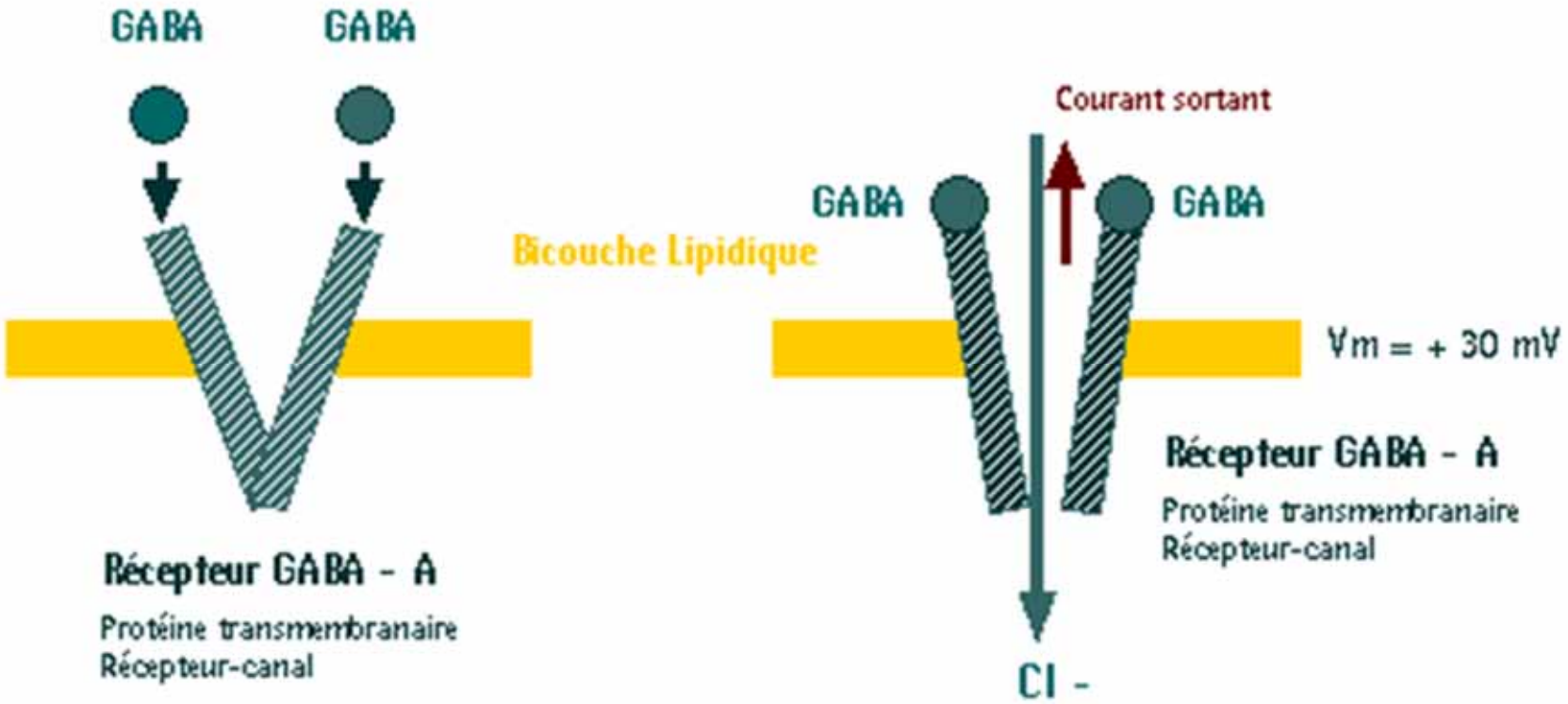


Des exemples de systèmes de neurotransmission

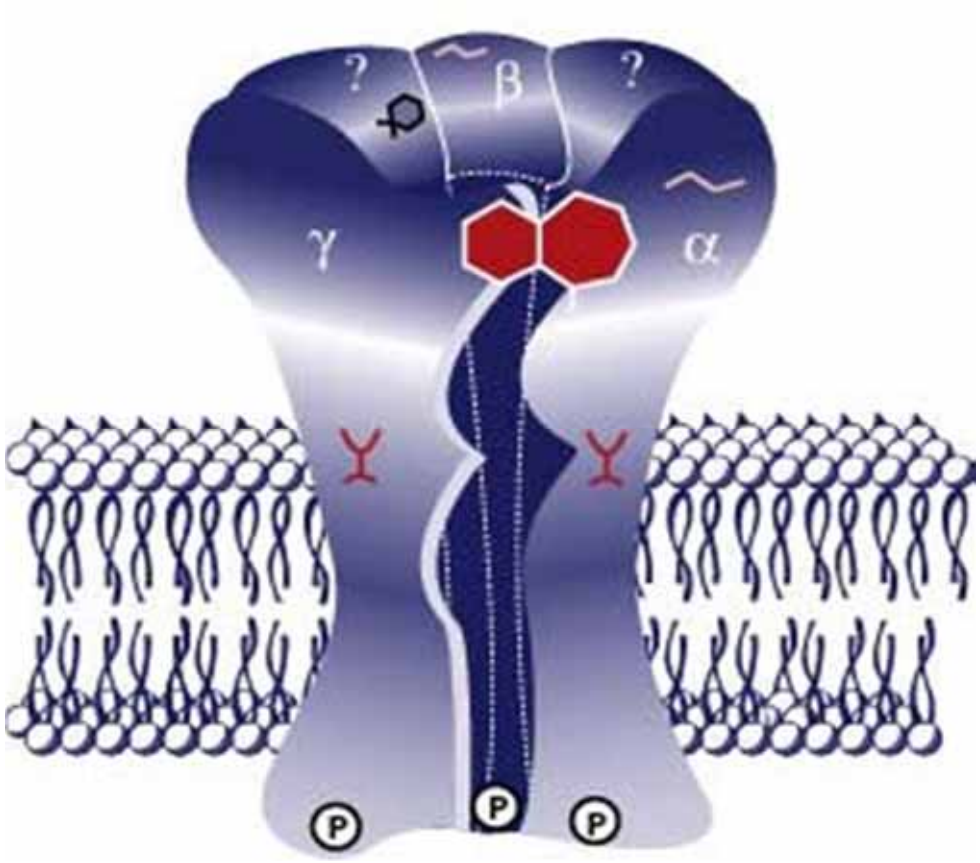
- Mécanismes fondamentaux
- Implications médicales

G A B A


PA
ASPARTATE
CK
SUCCINATE
3. GABA-T
GLU
1. GAD
GABA
Ca^{2+}
Na^+
2. RECAPTURE
Na^+
3. DÉGRADATION
CK
3. GABA-T
SUCCINATE
CELL. GLIALES


GABA
GABA
Bicouche Lipidique
Récepteur GABA - A
Protéine transmembranaire
Récepteur-canal
Courant sortant
GABA
GABA
Vm = + 30 mV
Récepteur GABA - A
Protéine transmembranaire
Récepteur-canal
Cl -

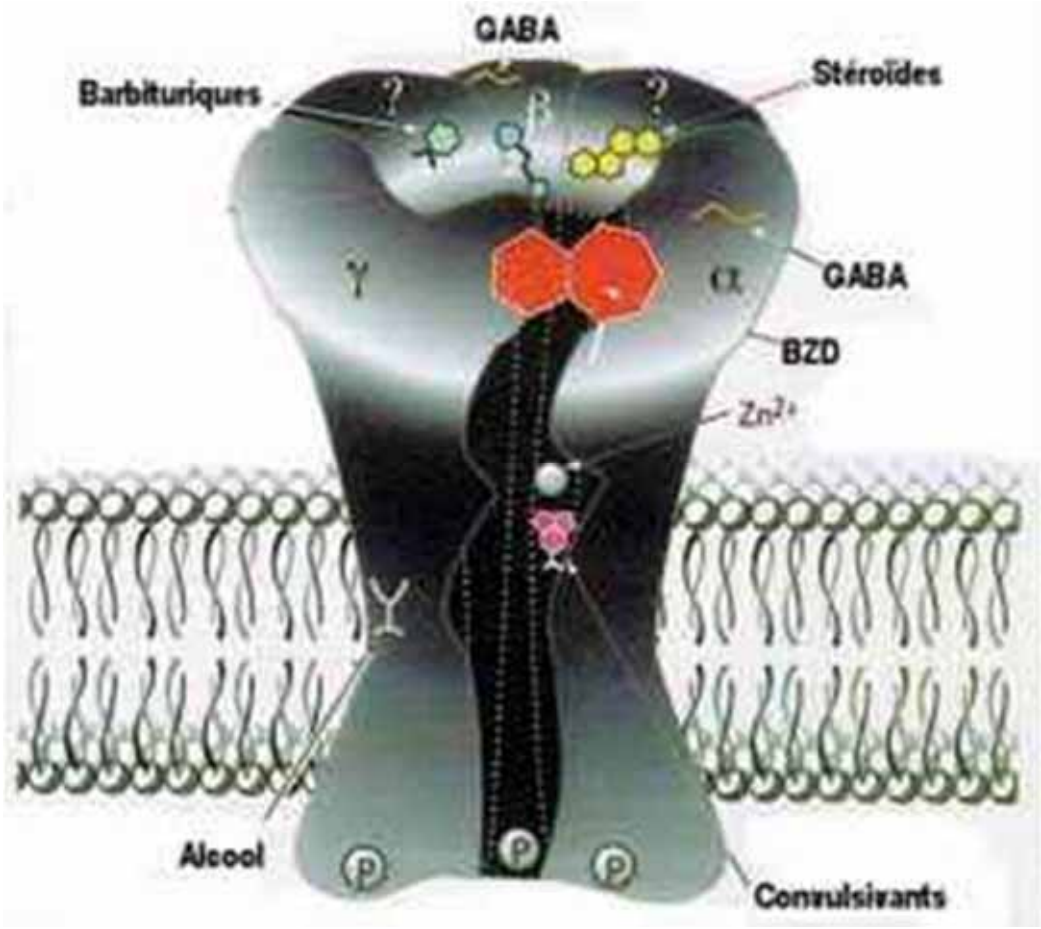
GABA-R



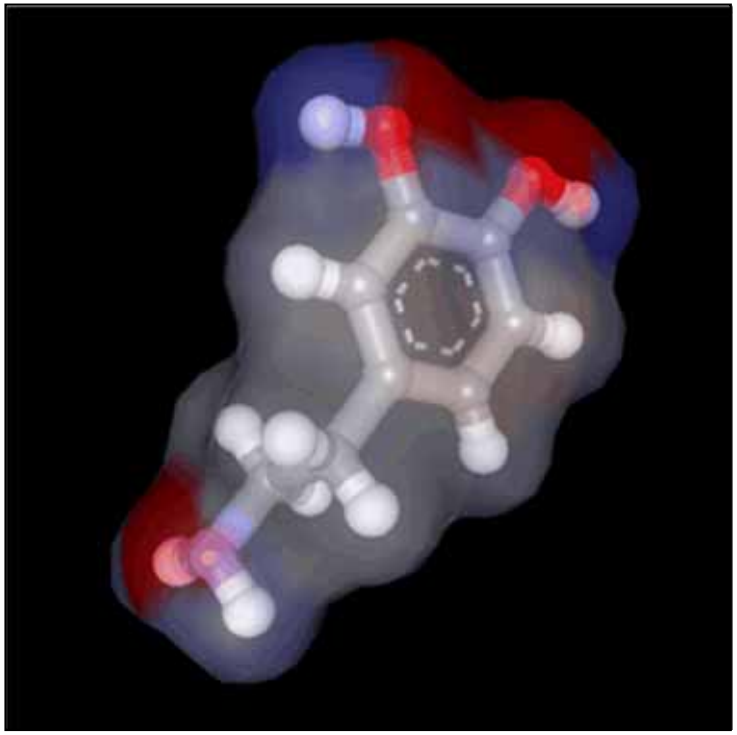
- Le récepteur GABAA est une glycoprotéine transmembranaire formée de 4 sous-unités, alpha, bêta, gamma et delta. Il est sensible au muscimol (agoniste) comme à la bicuculline et à la picrotoxine (antagonistes).

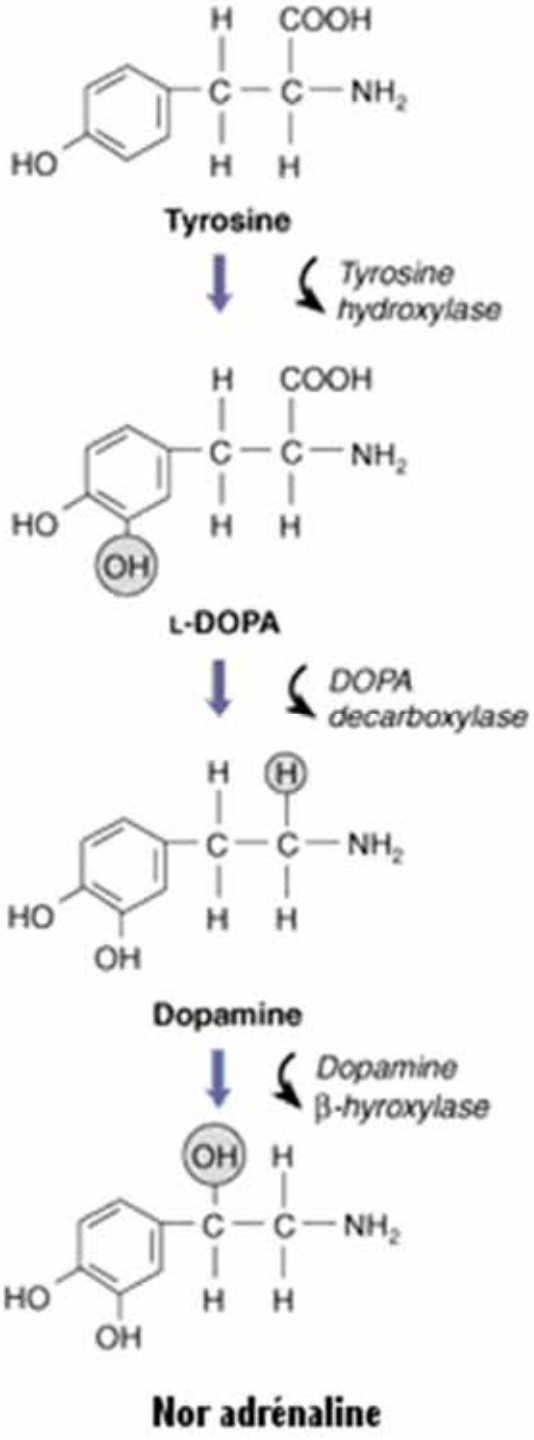
- Le récepteur GABAA présente, des sites récepteurs capables de reconnaître des substances pharmacologiquement actives:
- benzodiazépines (BZDs) - les barbituriques - les neurostéroïdes - les convulsivants - l'alcool ...

- Ces substances interagissent de manière allostérique

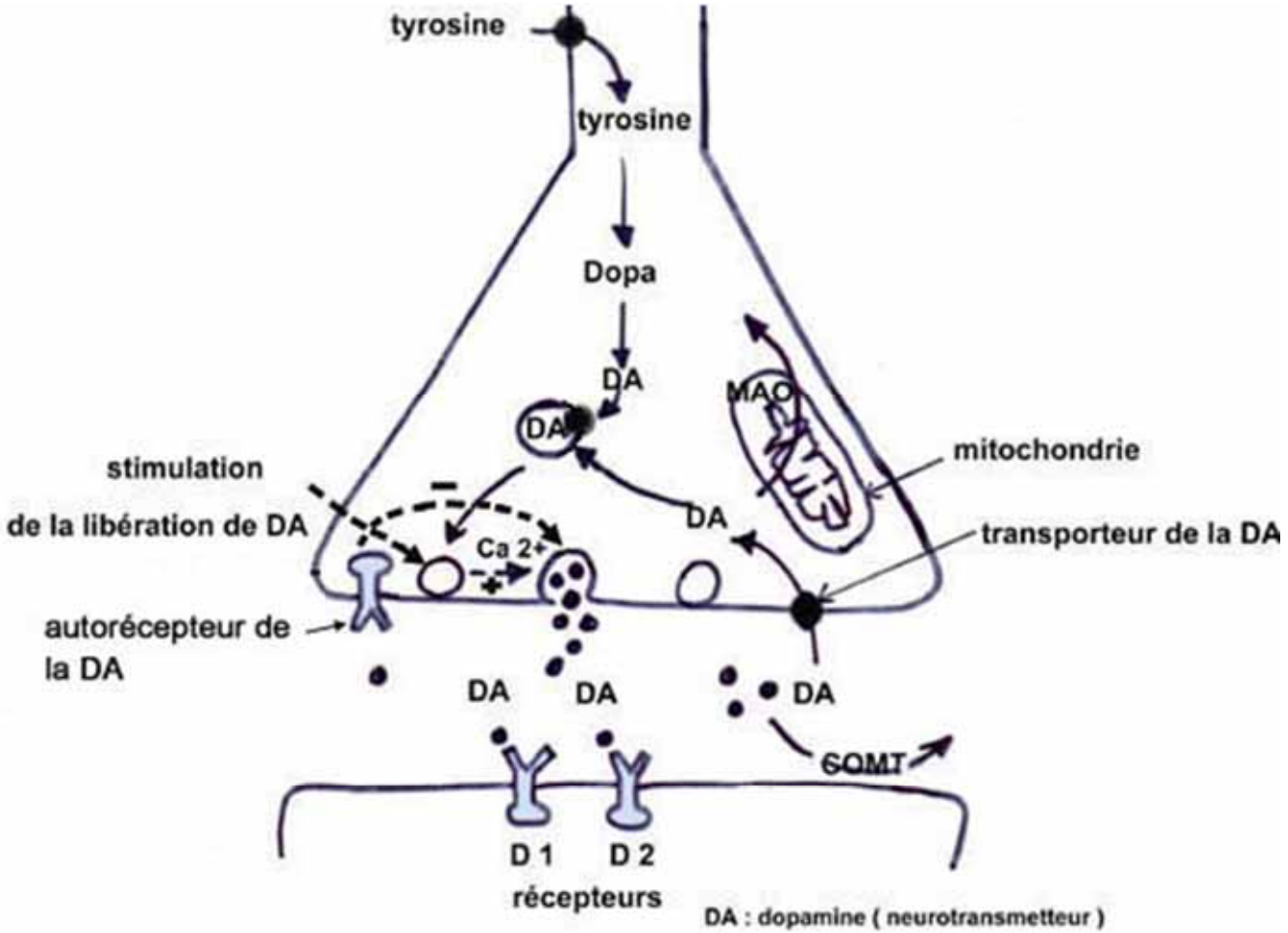


Neurone dopaminergique





Neurone dopaminergique



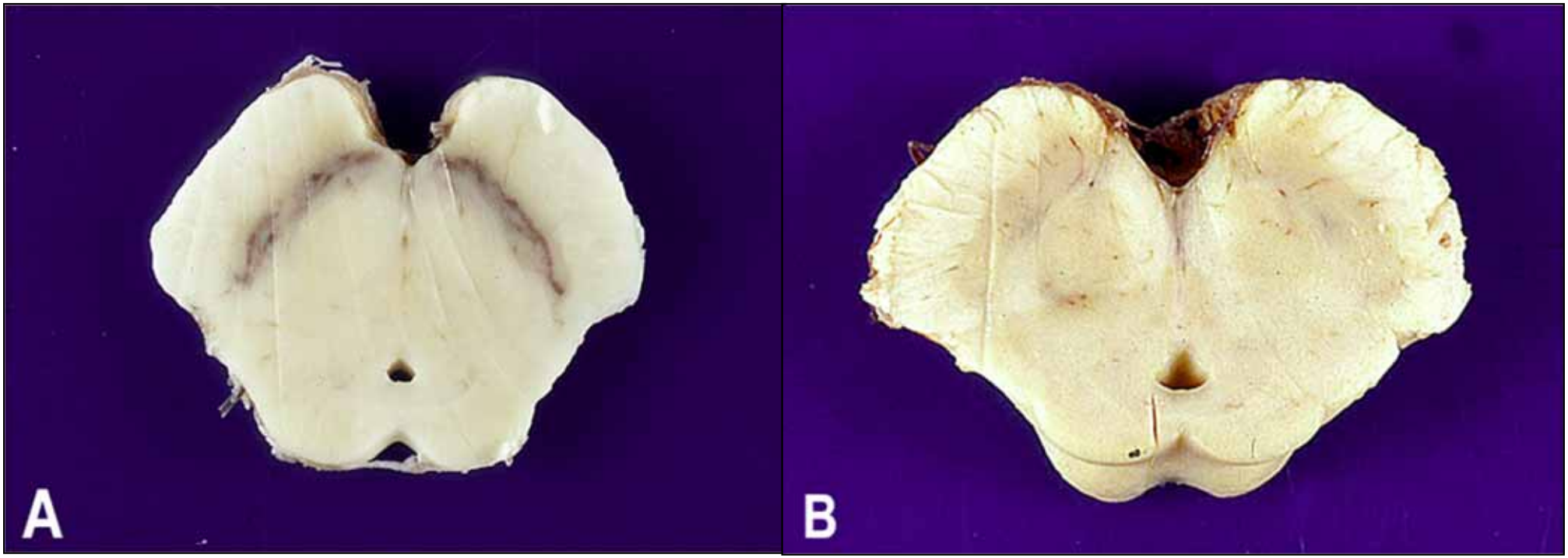
Le fonctionnement des neurones dopaminergiques

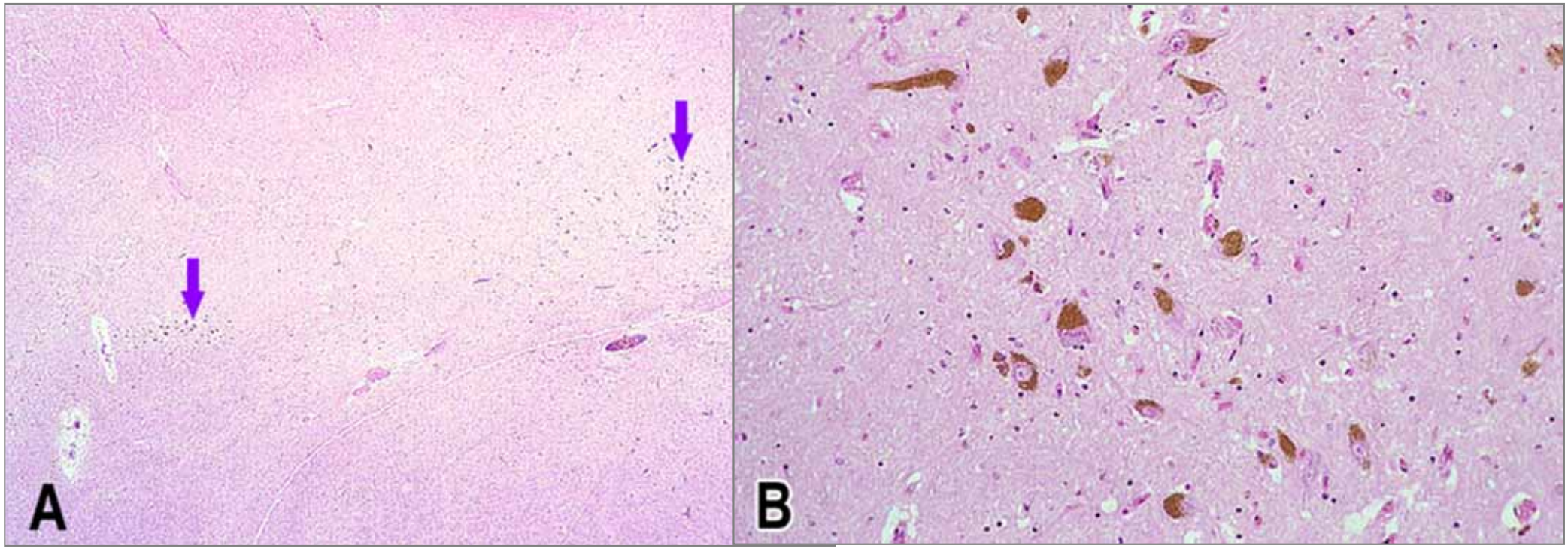
Maladie de Parkinson

- Décrite pour la première fois en 1817

- une affection dégénérative du système nerveux central qui se caractérise par la mort prématurée de cellules nerveuses situées dans la substance noire, impliquée dans le contrôle des mouvements.

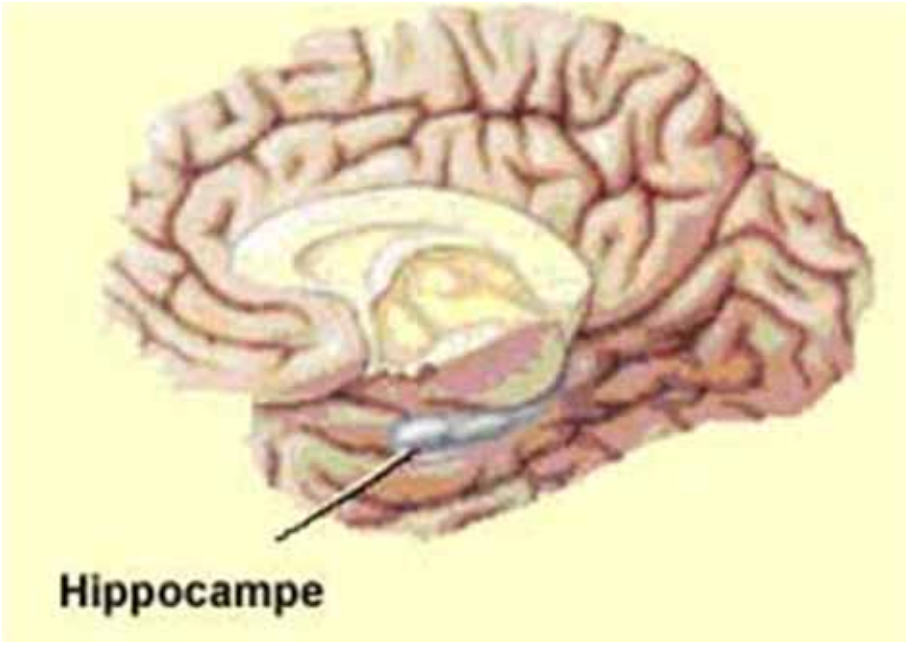
- Ce contrôle s’effectue via une substance chimique, la dopamine, qui est produite en quantités insuffisantes dans cette maladie.

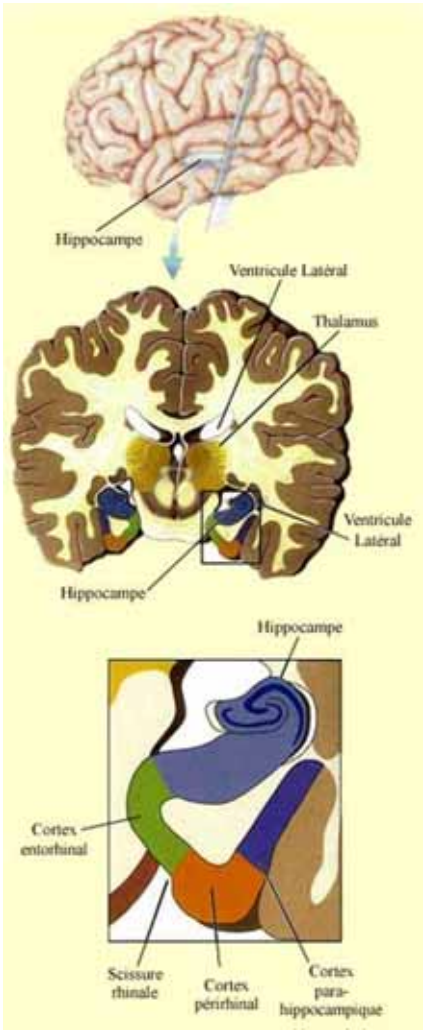

A
B

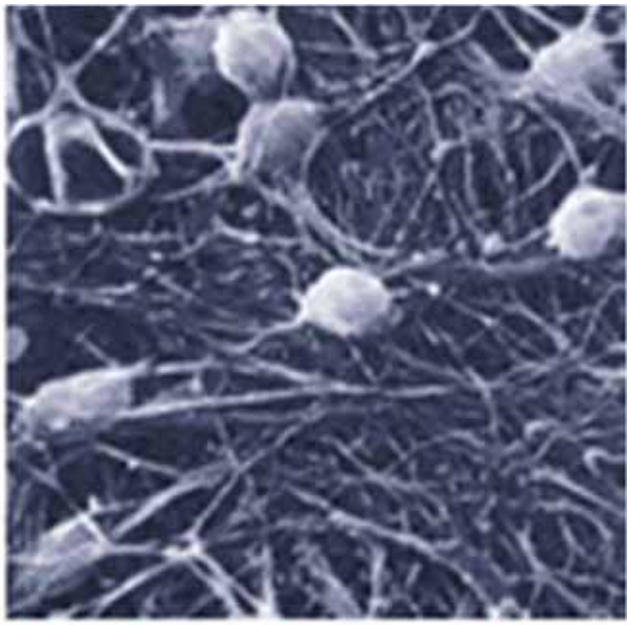

A
B

- Mise en évidence dans les années 1960 d’un déficit en dopamine
- La L-Dopa corrige ce déficit !
- La dopamine ne passe pas la barrière hémato-encéphalique

Potentiation à long terme



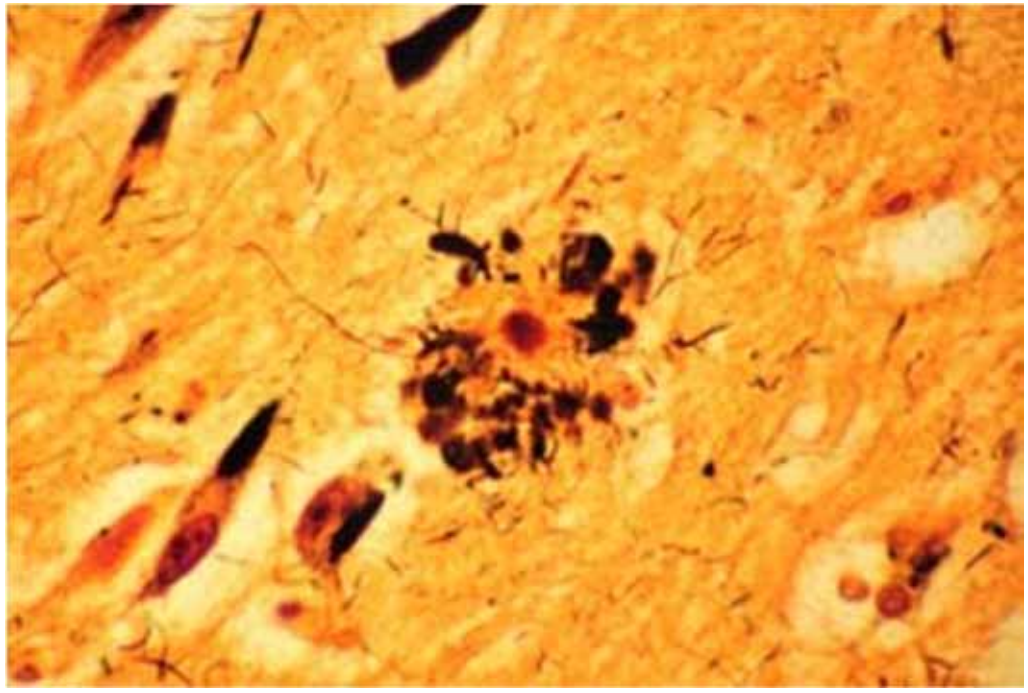




La mémoire est un motif spécifique de l'activité des neurones provoqué par des modifications cellulaires des synapses.

- Modèle d'apprentissage
- Hippocampe

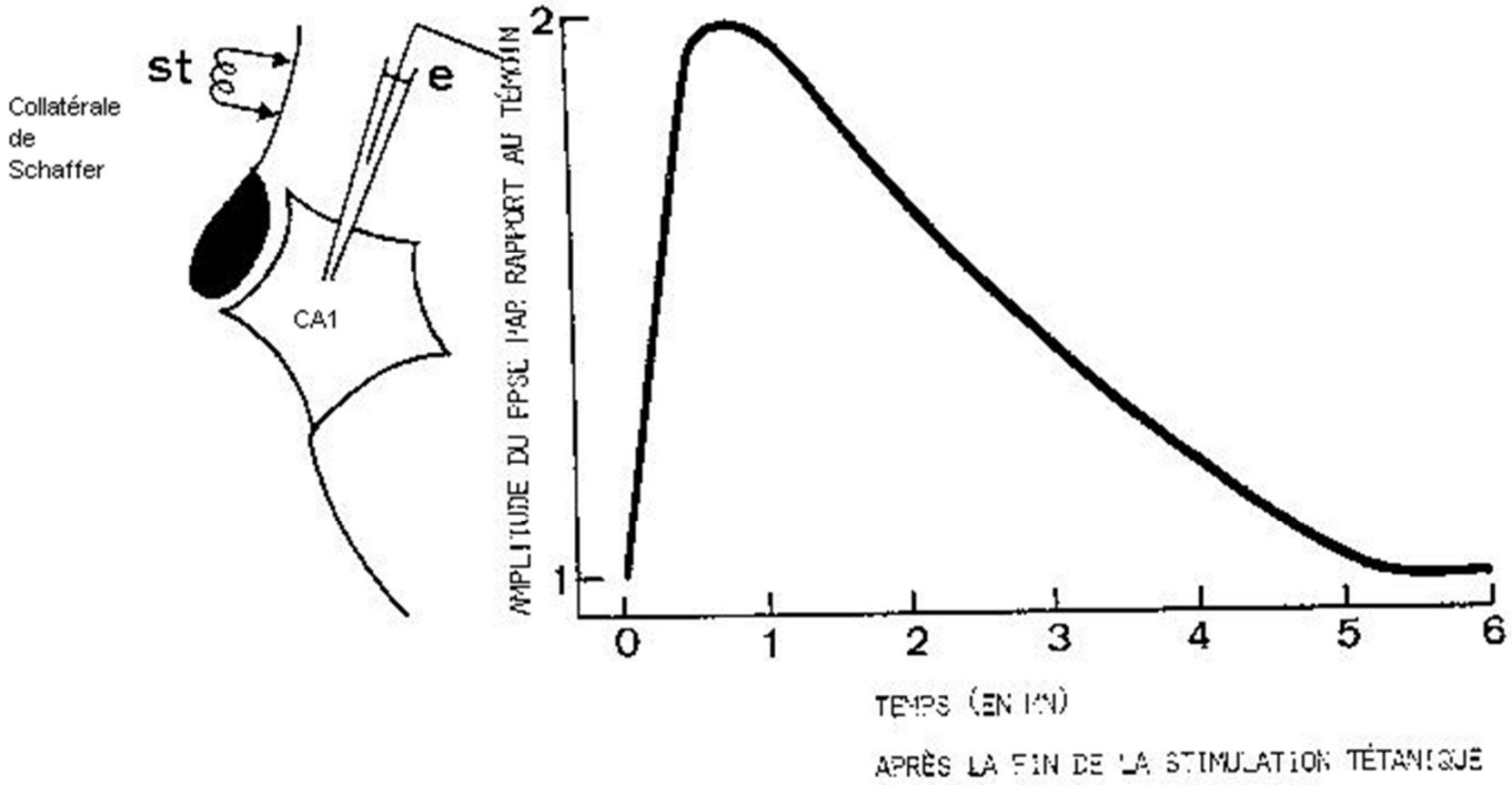
Maladie d'Alzheimer



- Plaque sénile formée de neurones dégénérés

- On étudie les neurones du cortex de l’hippocampe.

- On stimule une de ses afférences par un choc électrique isolé dont l’intensité est telle qu’elle induit la naissance d’un PPSE sans qu’apparaisse un potentiel d’action.

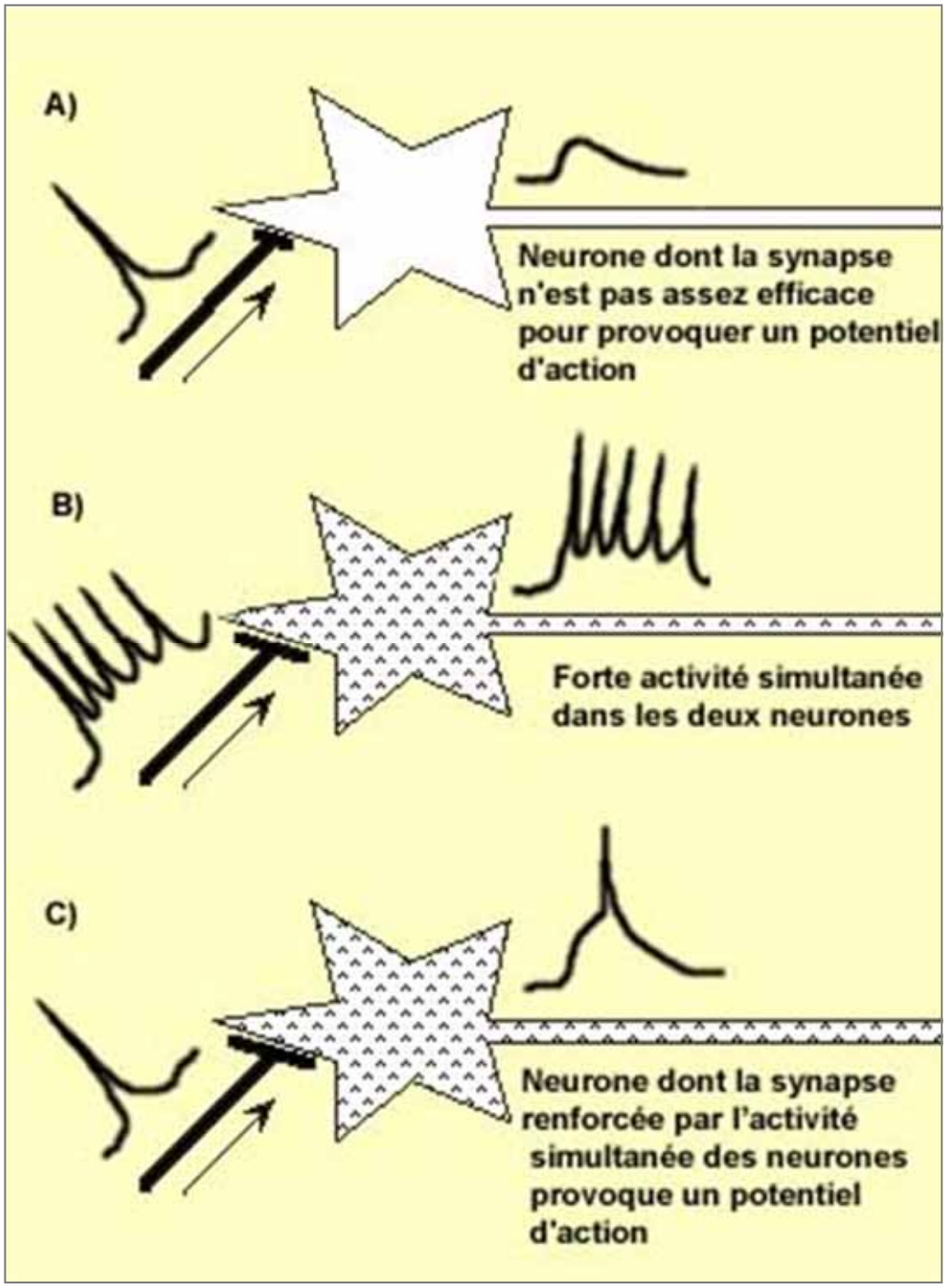


- Pour une intensité donnée, l'amplitude du PPSE est constante.
- On détermine ainsi une stimulation dont la réponse constitue le PPSE témoin.

- On applique, alors une stimulation tétanique, c’est-à-dire à une fréquence élevée (entre 10 et 100 chocs électriques par seconde pendant une vingtaine de secondes).

- Ensuite on stimule de nouveau cette même collatérale par une stimulation unique de même intensité que le témoin.

- Quand cette dernière stimulation a été appliquée quelques secondes après la stimulation tétanique, elle donne naissance, au niveau du neurone post-synaptique à un PPSE dont l’amplitude est environ deux fois supérieure à celle du PPSE témoin. Il y a eu potentialisation post-tétanique.


A)
Neurone dont la synapse n'est pas assez efficace pour provoquer un potentiel d'action
B)
Forte activité simultanée dans les deux neurones
C)
Neurone dont la synapse renforcée par l'activité simultanée des neurones provoque un potentiel d'action

- Cette potentialisation dure le plus souvent quelques minutes mais peut durer jusqu’à deux mois !

- On parle dans ce dernier cas de potentialisation à long terme (PLT) ;

- elle illustre le fait qu’un processus nerveux s’effectue plus facilement lorsqu’il a été sollicité un grand nombre de fois.

Potentiation à long terme

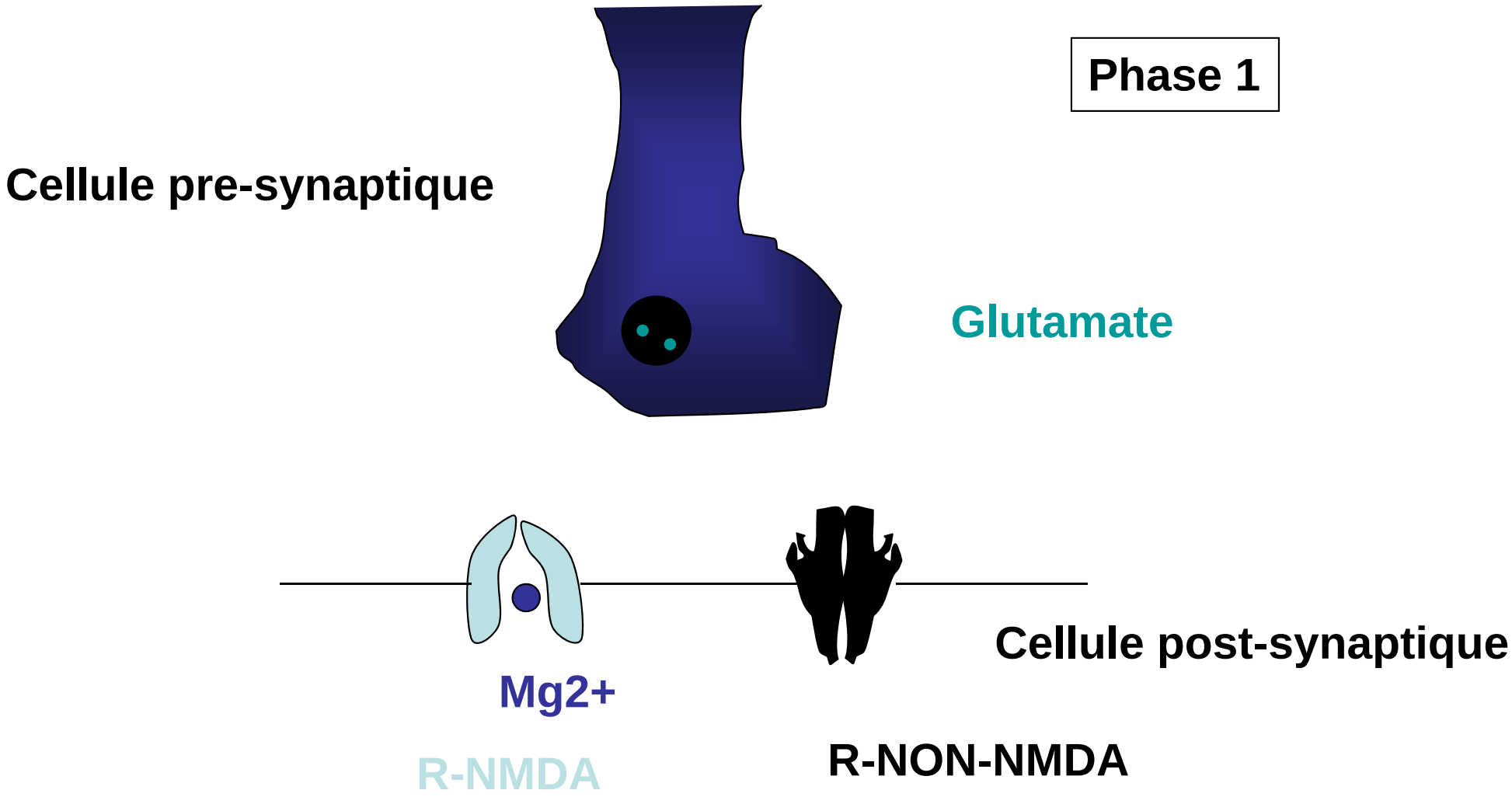
- Une brève décharge en rafale, si elle est suivie de nouveaux potentiels pré-synaptiques, entraîne des potentiels post-synaptiques augmentés
- Il y a trace des rafales pré-synaptiques précédentes donc mémoire

- Mécanismes moléculaires et cellulaires ?

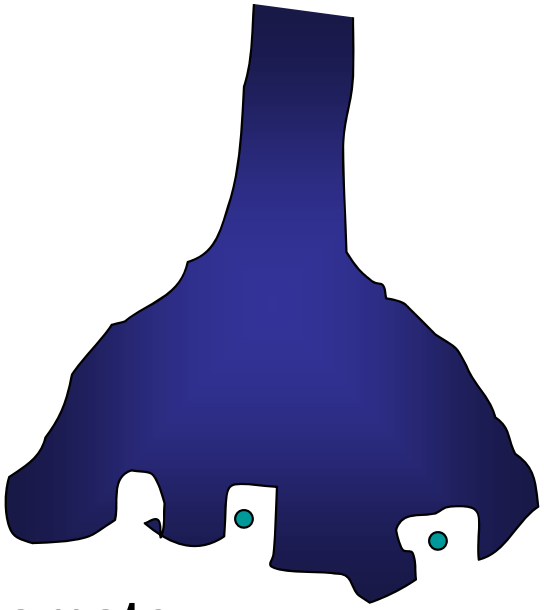
Système NMDA

- N Methyl D Aspartate

Mécanismes moléculaires

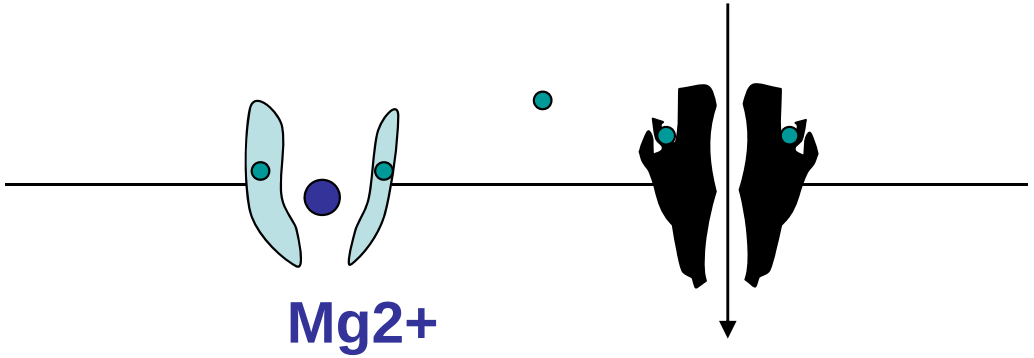


Phase 2



Glutamate

Libération de glutamate



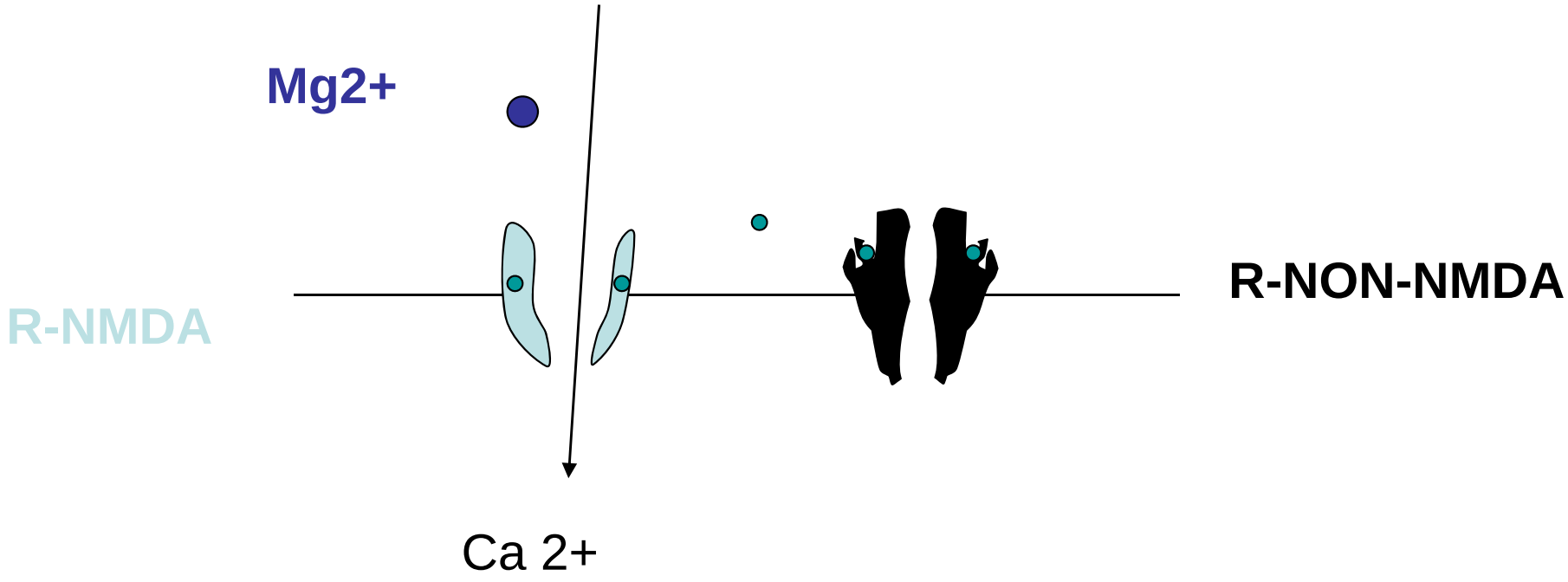
R-NMDA

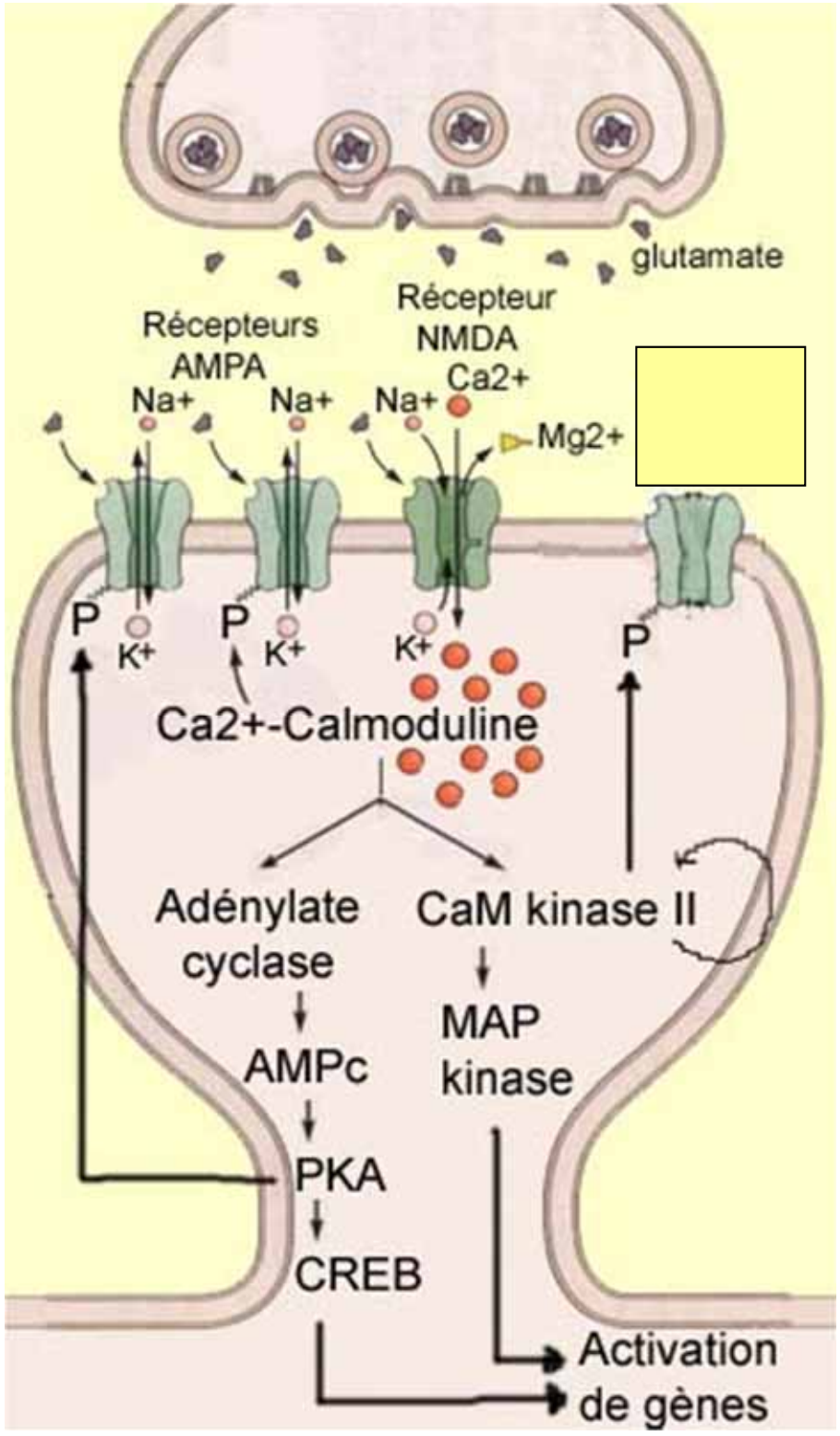
R-NON-NMDA

Mg2+

Na+ donc dépolarisation
Post-synaptique

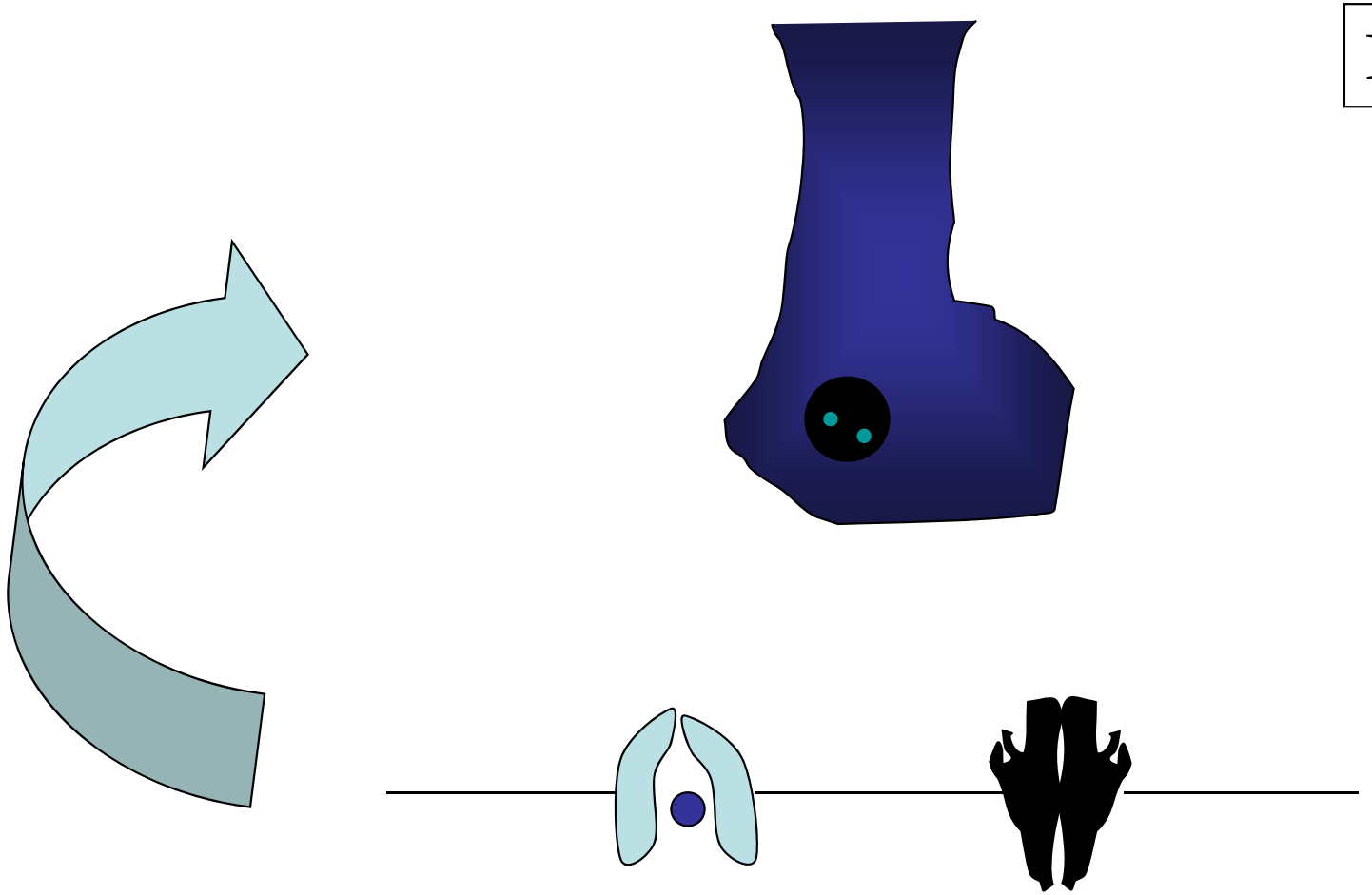
Phase 3





- Deux phase:
  - Établissement
  - Maintien

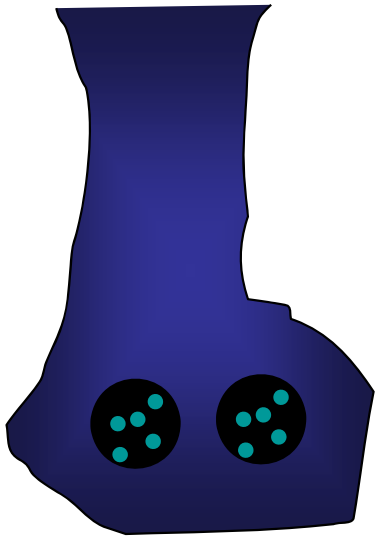
Phase 4

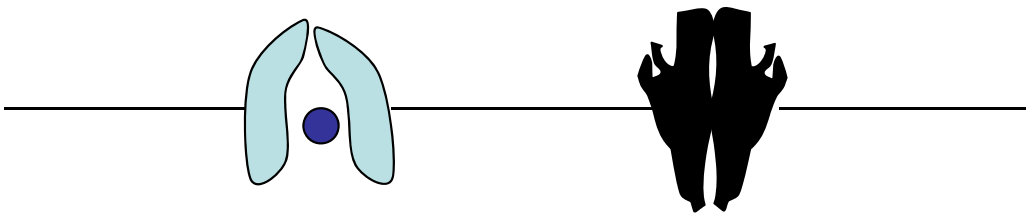


Retrosignal

- Du post au pre-synaptique
- Médiateurs gazeux
- NO : monoxyde d’azote
- CO : monoxyde de carbone
- Signalisation locale et réversible

Phase 5





Mg2+

R-NMDA

R-NON-NMDA

En résumé

- Une potentiation se produit chaque fois qu'une cellule pré-synaptique se décharge quand la membrane post-synaptique est fortement dépolarisée

- Retenir le rôle du calcium et du rétrocontrôle

- Les canaux NMDA s'ouvrent si
  - Liaison au glutamate
  - Si membrane dépolarisée

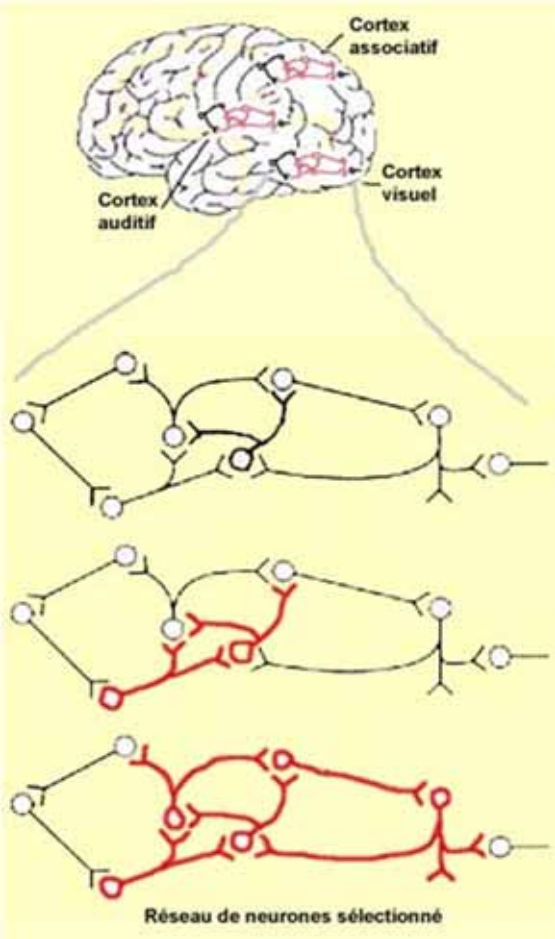
Mécanismes cellulaires

- La potentiation à long terme met aussi en jeu des mécanismes cellulaires avec des modifications locales des synapses, des astrocytes qui ajoutent aux mécanismes moléculaires précédents

Plasticité synaptique

- La caractéristique fondamentale qui permet la mémoire et l'apprentissage est la plasticité de notre cerveau. Autrement dit, la capacité des neurones à modifier leurs connexions pour rendre certains circuits nerveux plus efficace.

Plasticité synaptique



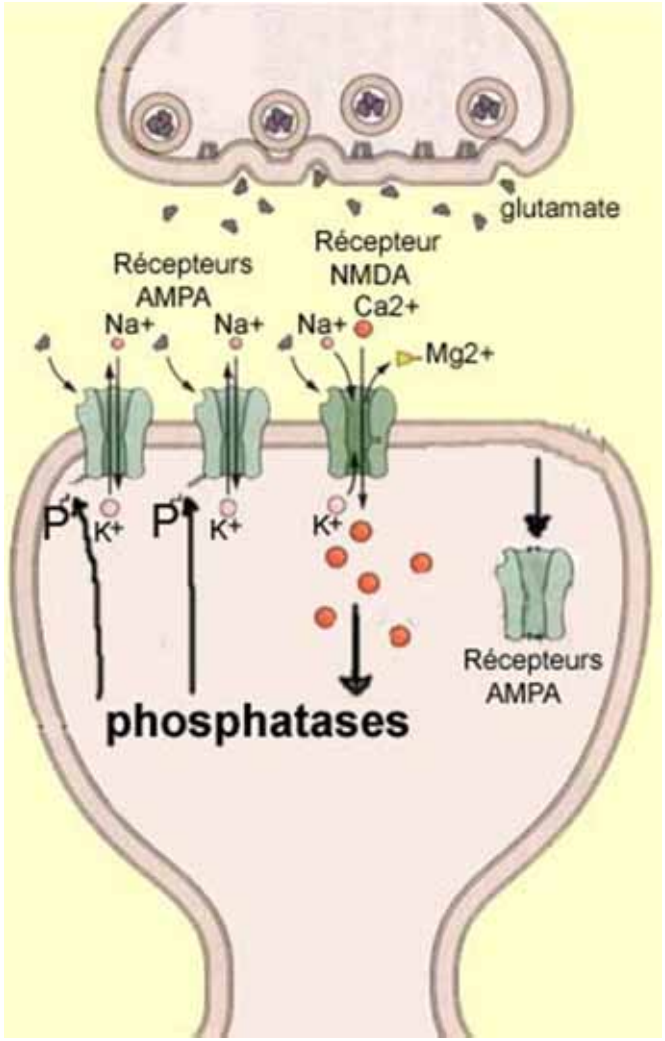
- Renforcement des connexion neuronales entre elles au niveau synaptique, en rapport avec une activité spécifique répétée

La dépression à long terme

- Il s'agit plutôt d'un mécanisme moléculaire par lequel nos neurones peuvent diminuer l'efficacité des connexions qu'ils font entre eux.

- ramener les synapses renforcées à leur niveau de base. Une sorte de remise à zéro qui permettrait d'effacer les anciennes traces pour nous permettre d'en constituer de nouvelles.

La dépression à long terme



Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier de Grenoble.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits en 1ère année de Médecine ou de Pharmacie de l'Université Joseph Fourier de Grenoble, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.

Ce document a été réalisé par la Cellule TICE de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Grenoble
(Université Joseph Fourier – Grenoble 1)