

Neurobiologie cellulaire.

Cellules gliales du système nerveux périphérique :

Les cellules de Schwann.

Cellules gliales du système nerveux central :

Macroglie : oligodendrocytes et astrocytes (de type I et II).

Microglie.

I\ Les cellules de Schwann.

Ces cellules produisent de la myéline (70% de lipides et 30% de protéines). Elles ne s'entourent qu'autour d'un axone : reconnaissance obligatoire. Parmi les protéines, on trouve la protéine P_0 : c'est une protéine d'adhérence qui a un rôle dans la composition de la myéline.

S'il y a une mutation sur P_0 , on peut voir la manifestation de maladie comme : la maladie de Charcot-Marie-Tooth ou le syndrome de Déjerine-Sottas.

En général, ces maladies provoquent des modifications de la vitesse de conduction sur l'axone. On assiste fréquemment à des anomalies sur les organes innervés (muscles,...) → amyotrophie.

Les relations neurones-glie peuvent avoir des conséquences favorables :

- Par exemple, les cellules de Schwann exercent un effet trophique sur les neurones.
- Dans un cas d'axotomie (où l'axone dégénère), les cellules de Schwann prolifèrent et expriment un récepteur à un facteur de croissance et synthétisent elles-mêmes un facteur de croissance (le Neuron Growing Factor) selon un gradient. L'axone repousse, attiré par la piste moléculaire du NGF.

II\ Les oligodendrocytes au niveau central.

Les oligodendrocytes sont les équivalents fonctionnels des cellules de Schwann. Le système d'enroulement est différent. Chacune de ces cellules peut s'entourer autour de plusieurs axones (jusqu'à 50).

Ces relations neurones-glie sont bidirectionnelles.

La multiplication des oligodendrocytes dépend de signaux envoyés par le neurone. Si ces signaux sont absents, les oligodendrocytes dégèrent puis meurent par apoptose (mort programmée).

Les signaux neuronaux s'opposent à cette mort : l'activité des neurones permet de maintenir en vie ces oligodendrocytes.

Si l'on veut éliminer les oligodendrocytes sans tuer le neurone, on doit supprimer l'activité neuronale. Pour cela, on peut injecter du TTX au niveau du nerf optique. Effets :

- blocage des canaux Na^+ dépendants,
- blocage de la formation des potentiels d'action.

Remarque : les oligodendrocytes possèdent des canaux ioniques.

III\ Les astrocytes.

Les astrocytes sont des cellules à aspect étoilé quand ils sont matures. Les deux types (I et II) n'ont rien à voir (origine différente et rôle différent).

A\ Les astrocytes de type I.

Ils forment une barrière hémato-céphalique qui est composée d'eux et de cellules endothéliales. Les astrocytes I forment la *glia limitans*.

Les pieds astrocytaires forment une barrière autour des capillaires sanguins.

B\ Les astrocytes de type II.

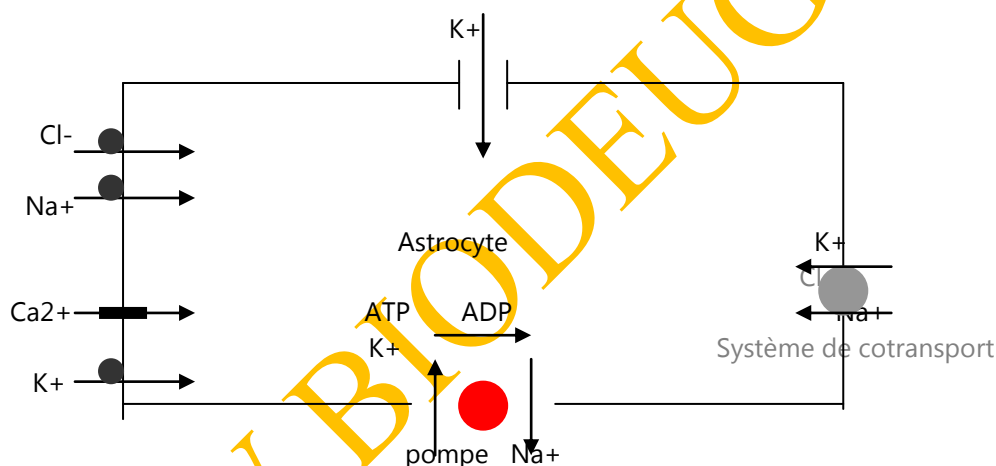
Ce sont des cellules qui ont un contact intime avec les neurones de par leurs échanges. Les contacts ont lieu là où il y a de la place (nœud de Ranvier, corps cellulaire, terminaison).

Un astrocyte II peut avoir des échanges avec plusieurs neurones.

1\ Fonctionnement.

Ces cellules modulent l'activité et la terminaison synaptique des neurones.

→ Les astrocytes II ont un contrôle sur l'excitabilité (contrôle de l'équilibre ionique) et possèdent donc des canaux ioniques.



Si le K^+ extracellulaire augmente, il peut entrer dans les astrocytes par des canaux passifs ou par des pompes (ATPases).

→ Ces astrocytes permettent donc de contrôler l'état électrique du neurone. Au voisinage de plusieurs neurones, les astrocytes vont entraîner des mouvements calciques (→ vague calcique). → Ces cellules exercent une synchronisation de l'activité synaptique.

2\ La modulation de la transmission synaptique.

Les principaux neurotransmetteurs du système nerveux central sont ; le glutamate (action +) et le gaba (action -).

L'astrocyte est capable de capter ces deux neurotransmetteurs.

Si l'activité gabaergique est trop forte et si la captation (de gaba) est trop faible, il y a synthèse de glutamate à partir de gaba.

Ces deux molécules ont un précurseur commun : la glutamine.

Glutamine → glutamate (+ NH_3) → gaba.

Ceci est un système de contrôle à activité limitée.

3\ Les interactions métaboliques.

La consommation d'énergie est très importante. La source d'énergie des astrocytes est le glucose (stocké sous forme de glycogène). Pourtant, ce n'est pas sous l'une de ces deux formes que l'énergie est donnée au neurone par la cellule gliale, mais sous la forme d'*alanine*. Il faut que le neurone se dépolarise pour que l'astrocyte libère la source d'énergie.

IV\ La microglie.

Les cellules de la microglie sont des cellules particulières dont l'origine est éloignée des autres cellules gliales : ce sont des macrophages cérébraux.

On les trouve le plus souvent au moment de la naissance (pendant la formation des voies nerveuses, certains neurones dégénèrent) et à la mort d'un neurone ; sinon, ils sont en faible quantité : on parle alors de microglie résidente.

La microglie peut jouer un rôle dans des maladies comme l'infection par le virus du sida (cas où infection du système nerveux central) :

Certains porteurs de HIV provoquent des neuropathies (démence) : où est le virus ? Comment passe-t-il ?

Les macrophages passent la barrière et le virus se multiplie dans les cellules microgliales. La microglie envoie des signaux de prolifération aux astrocytes et des signaux de mort neuronal aux neurones ou à l'astrocyte (signaux de type TNF).

V\ Exercice.

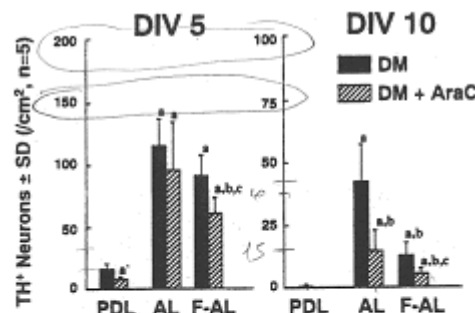


Figure 5. The effect of a ventral mesencephalic astrocyte monolayer on the survival of TH⁺ neurons in a primary culture. The cells were plated either on a substrate of poly-D-lysine (PDL), or a viable astrocyte monolayer (AL), or an astrocyte monolayer previously fixed (see Materials and Methods) with 4% paraformaldehyde (F-AL), and cultured in a defined medium (DM), or in a defined medium containing the mitotic inhibitor (1.0 μ M) cytosine arabinoside (DM + AraC). The results show that the viable astrocyte monolayer was highly effective in protecting dopaminergic neurons from death, but also that the fixed astrocyte monolayer had a significant protective effect. The TH⁺ neurons were estimated at DIV5 and DIV10, $p < 0.001$ (ANOVA) at DIV5 and DIV10, a, $p < 0.05$ versus PDL without and with AraC; a', $p < 0.05$ versus PDL without AraC; b, $p < 0.05$ versus AL without AraC; c, $p < 0.05$ versus AL with AraC and F-AL, without AraC (post hoc multiple comparison test).

Matrice extracellulaire : substrat fabriqué en partie par la cellule gliale (laminine). C'est une protéine. La matrice joue un rôle quand le neurone croît et permet la stabilisation des contacts synaptiques.

On cherche l'intérêt d'une mort par des privations en sérum sur les neurones dopaminergiques.

Les modèles utilisés sont des modèles in vitro. On sait faire des cultures pures de neurones et de cellules gliales mais aussi des co-cultures.

Les mesures d'activité des neurones TH⁺ sont réalisées en fonction du substrat, de la présence ou non d'AraC et du temps (5 ou 10 jours).

- PDL : c'est la D poly lysine, un substrat synthétique (polycations). Pour vivre et croître, il faut que le neurone s'accroche. La PDL forme un réticule qui permet au neurone de croître.
- AL : ce sont les astrocytes layer (c'est le tapis).
- F-AL : ce sont des astrocytes layer fixés par un fixateur chimique (ils sont morts au niveau métabolique).
- AraC agit sur les cellules gliales

L'intérêt : c'est un travail sur un type de neurone. On se sert d'anticorps pour détecter la présence d'enzyme. Ici, l'enzyme spécifique du neurone est la TH : c'est une enzyme de synthèse de la dopamine.

Avec PDL : Ici, AraC agit sur les cellules gliales de l'extrait (de mise en culture). L'effet d'AraC est précoce car à d10, il n'y a plus rien. Il y a modifications des facteurs chimiques et physiques (mécaniques) qui contrarient la survie des neurones. Dans la première phase (d5), l'effet mécanique est important alors que le facteur chimique ne l'est pas. AraC est peu efficace avec AL.

→ À long terme, la survie est favorisée par les facteurs chimiques (solubles).

En fait, ce que l'on observe réellement est l'activité enzymatique de TH. Comme l'on travaille sur des tissus immatures, ces derniers ne sont pas définitivement différenciés. Pour avoir des résultats justes, il faudrait connaître la quantité de chaque type de neurones.