

28 octobre 2014

Matinée : Perspective évolutive et historique

2) « Ancienne et nouvelle grammaire » de la communication neuronale

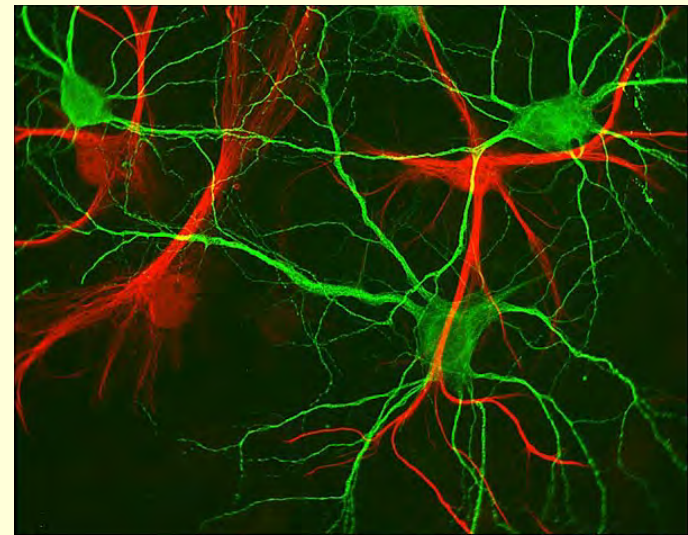
Théorie du neurone :

- ce qu'on peut garder
- des dogmes qui tombent

Cellules gliales

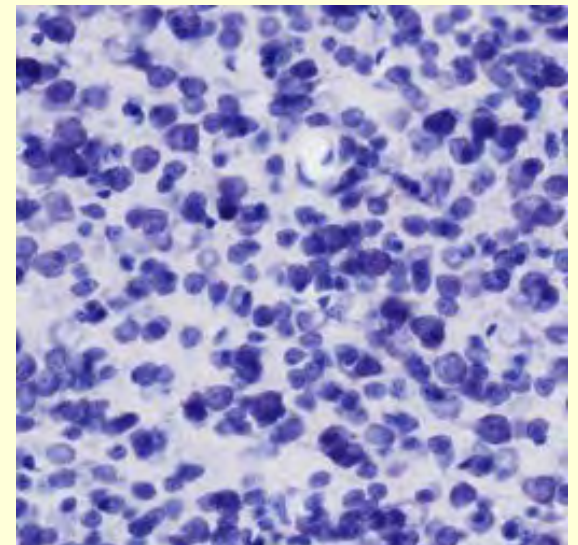
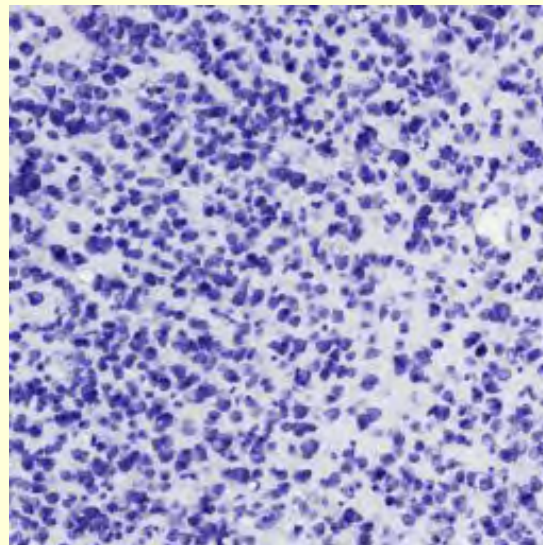
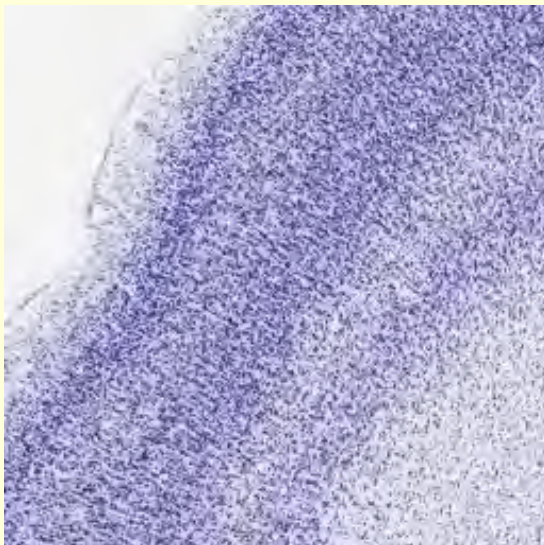
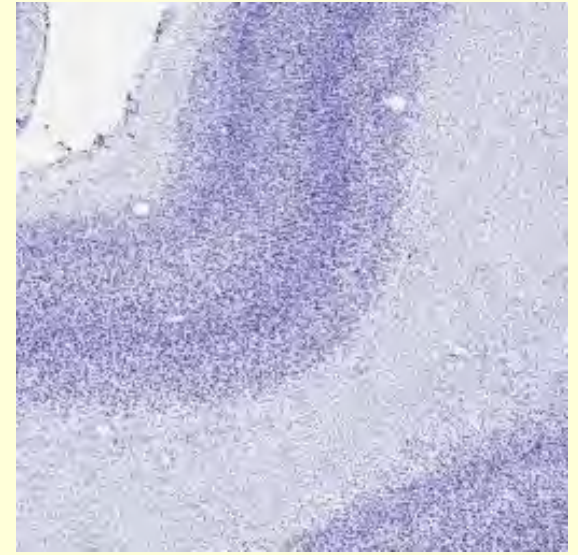
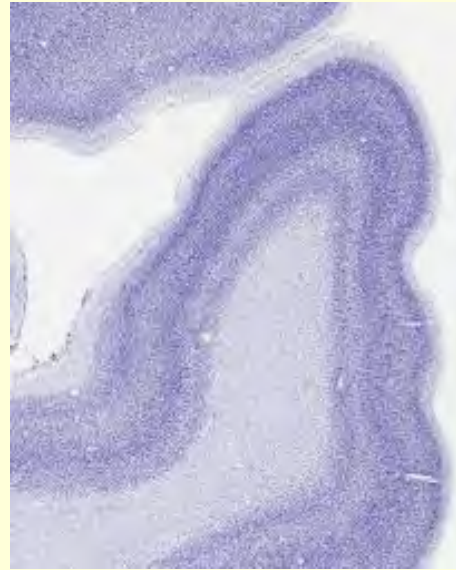
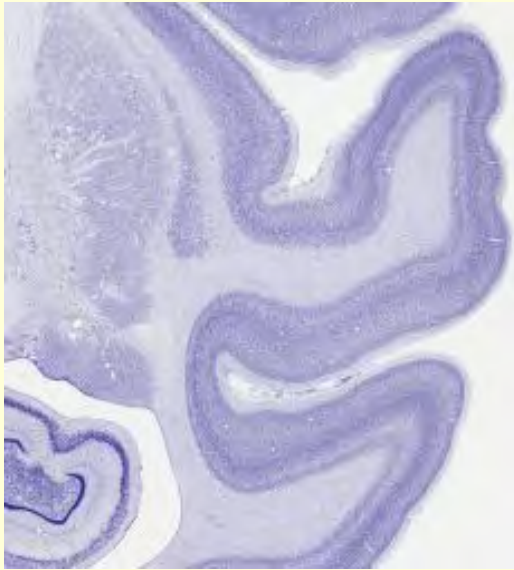
Le récepteur NMDA du glutamate

- Où comment l'on va pouvoir se rappeler qu'une théorie scientifique n'est **pas une vérité immuable**, mais une explication acceptée par la communauté scientifique à une époque donnée et toujours **susceptible d'être invalidée ou complétée**.

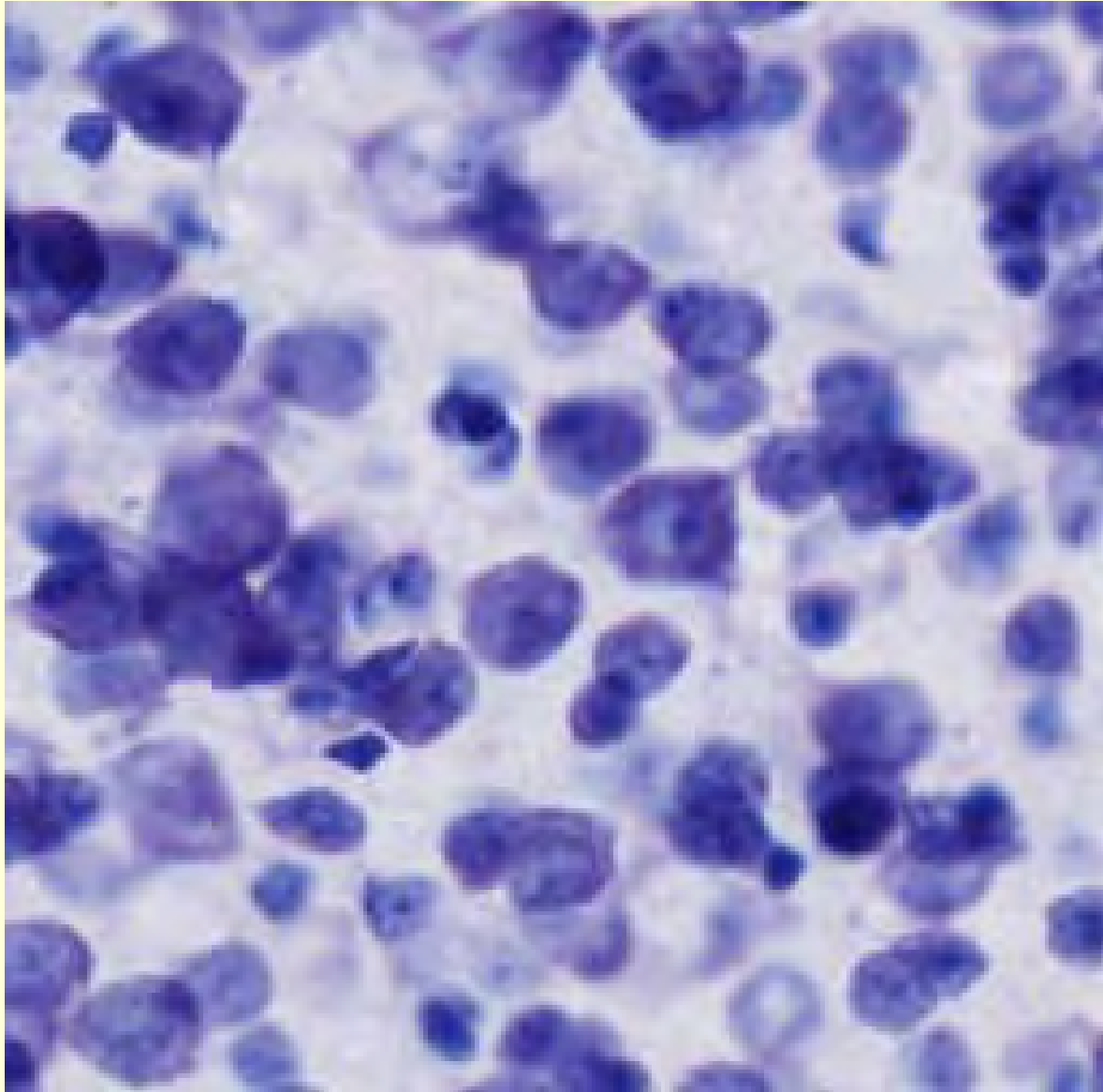


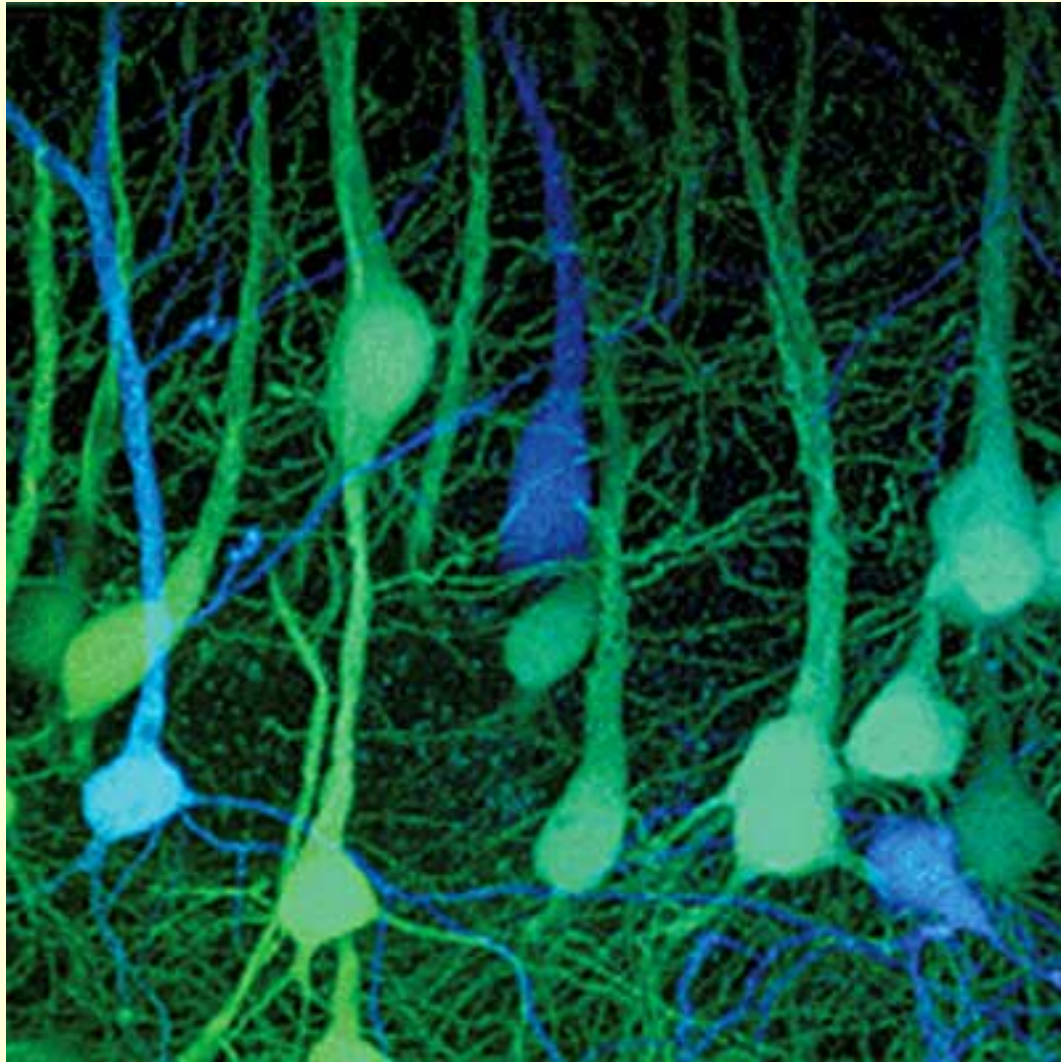


zoom in sur sa région foncée, aussi appelée matière grise...



matière grise : corps cellulaires des cellules du cerveau, les neurones





Si on mettait bout à bout tous ces petits câbles, on a estimé qu'on pourrait faire plus de **4 fois le tour de la Terre** avec le contenu d'un seul cerveau !

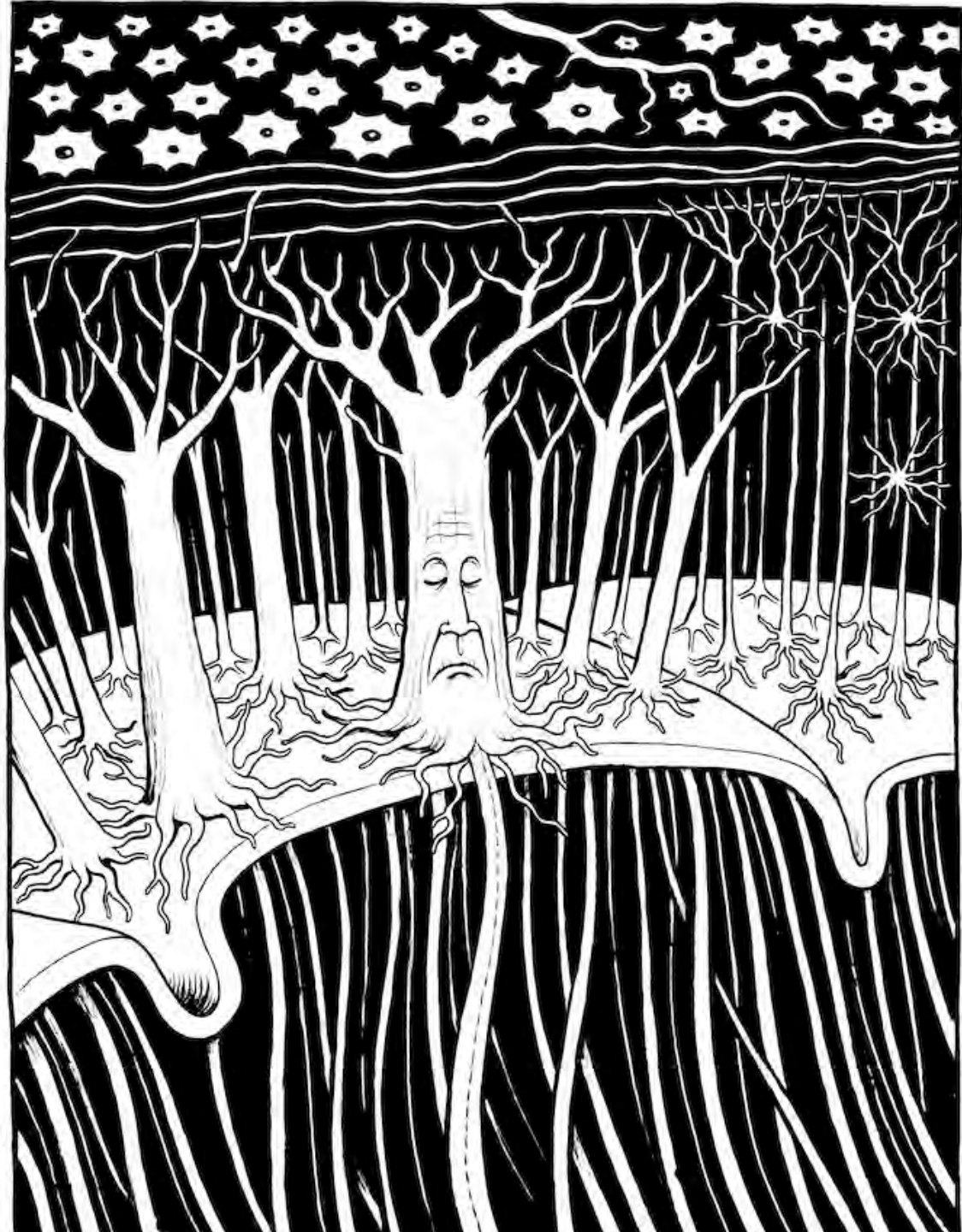
Chaque neurone peut faire jusqu'à 10 000 connexions avec d'autres neurones.

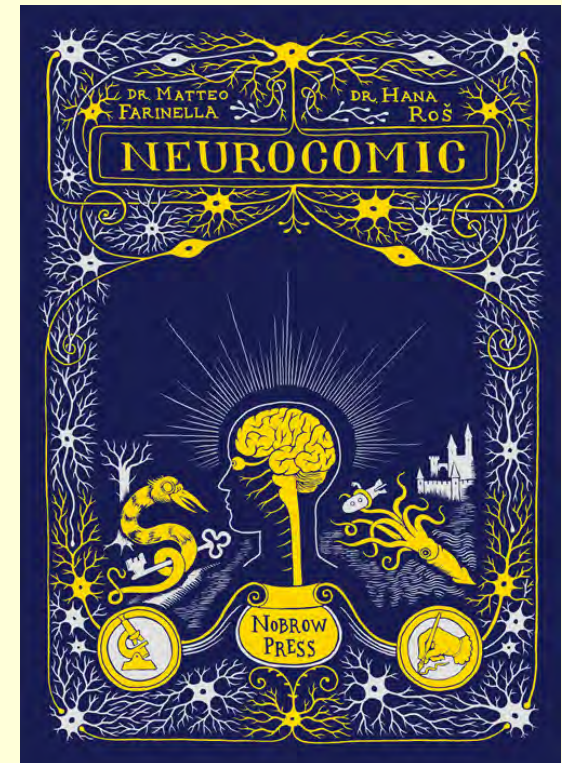
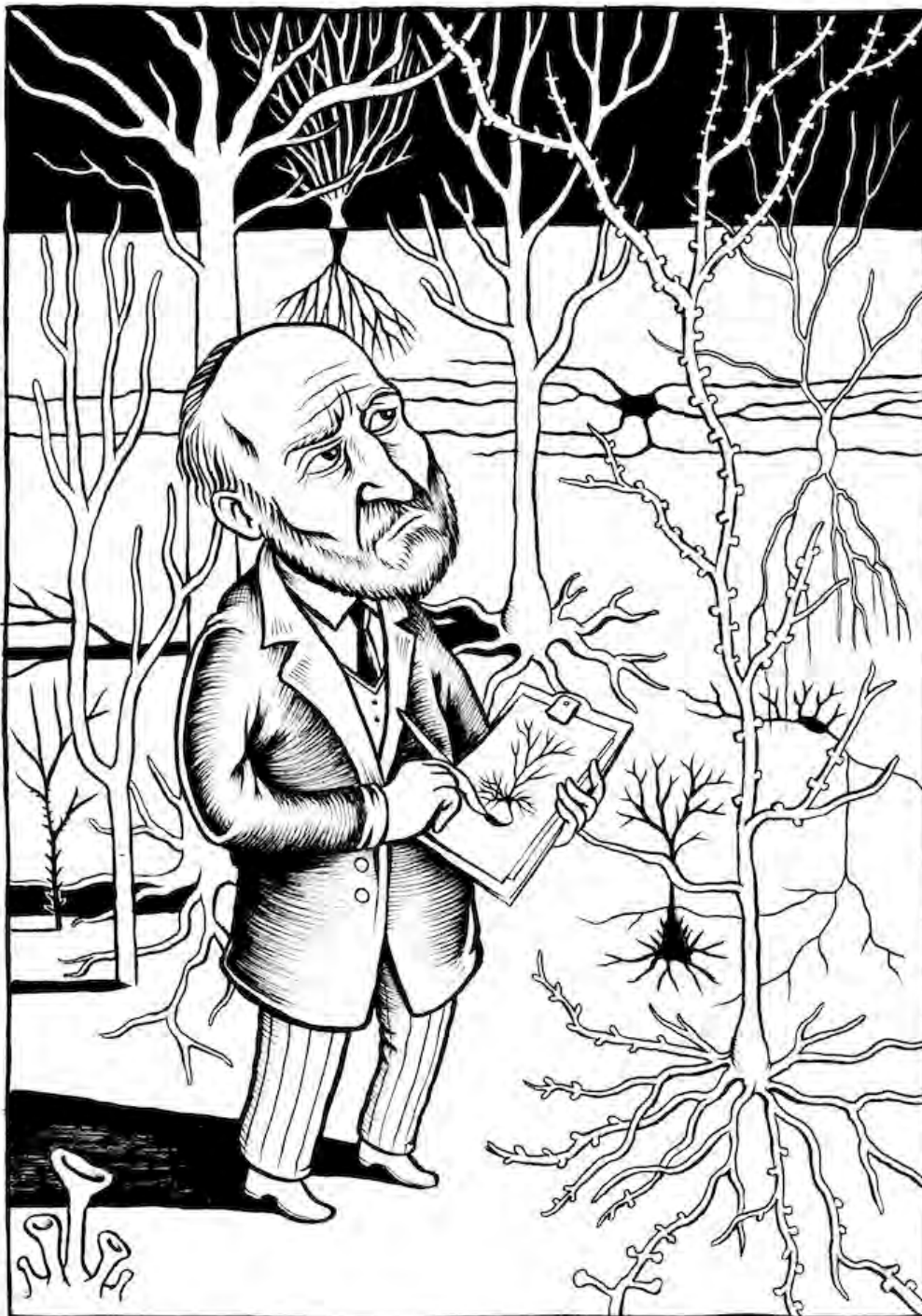
85 000 000 000 neurones !



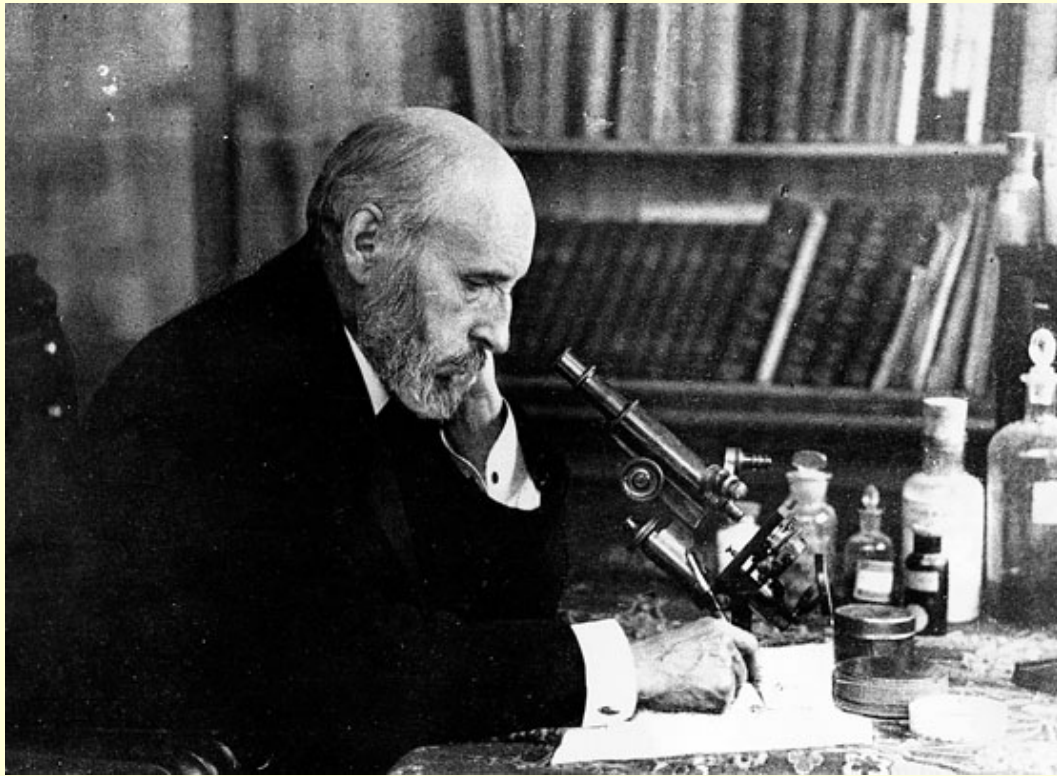






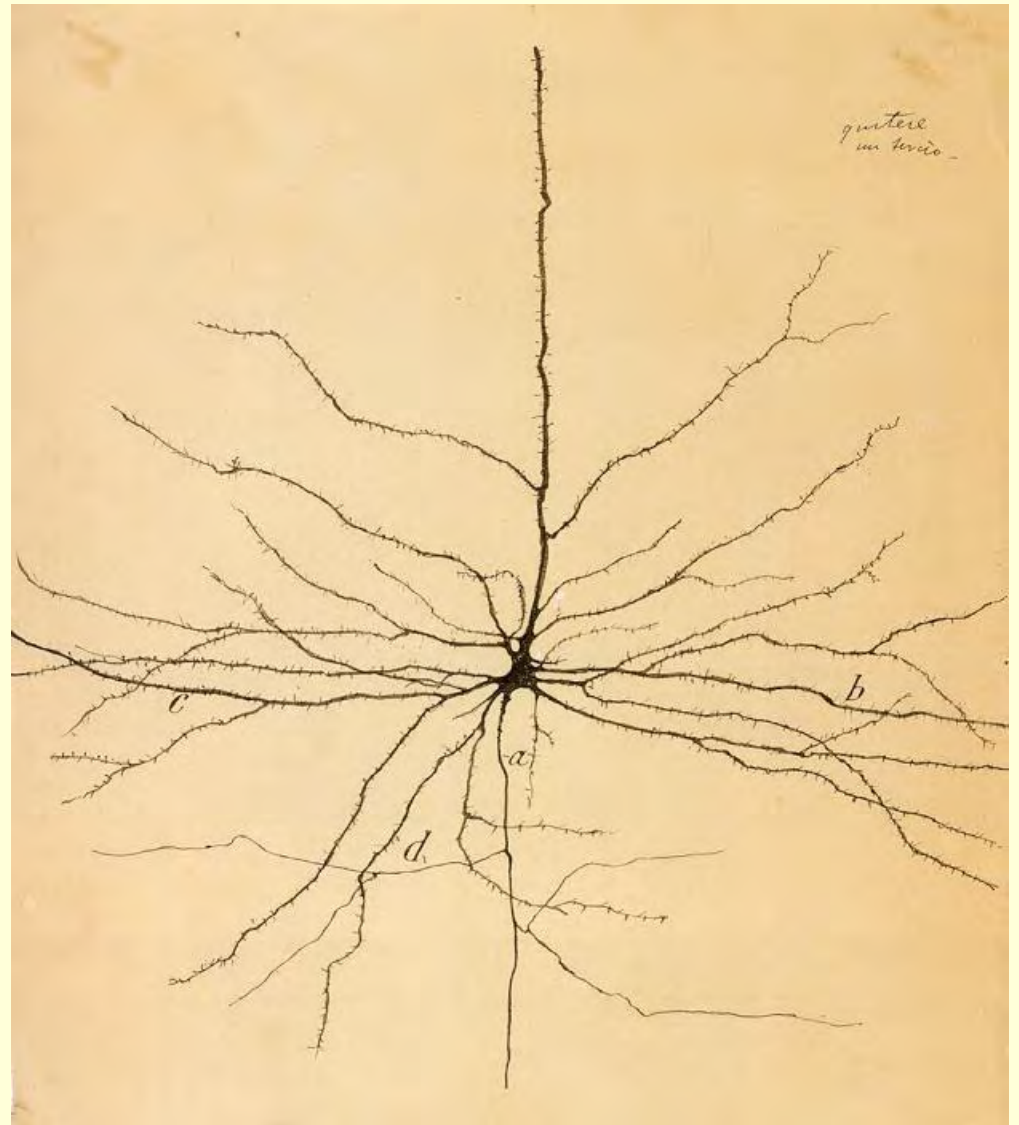


http://www.brainpickings.org/index.php/2014/04/02/neurocomic-nobrow/?utm_content=buffer78bdd&utm_medium=social&utm_source=twitter.com&utm_campaign=buffer



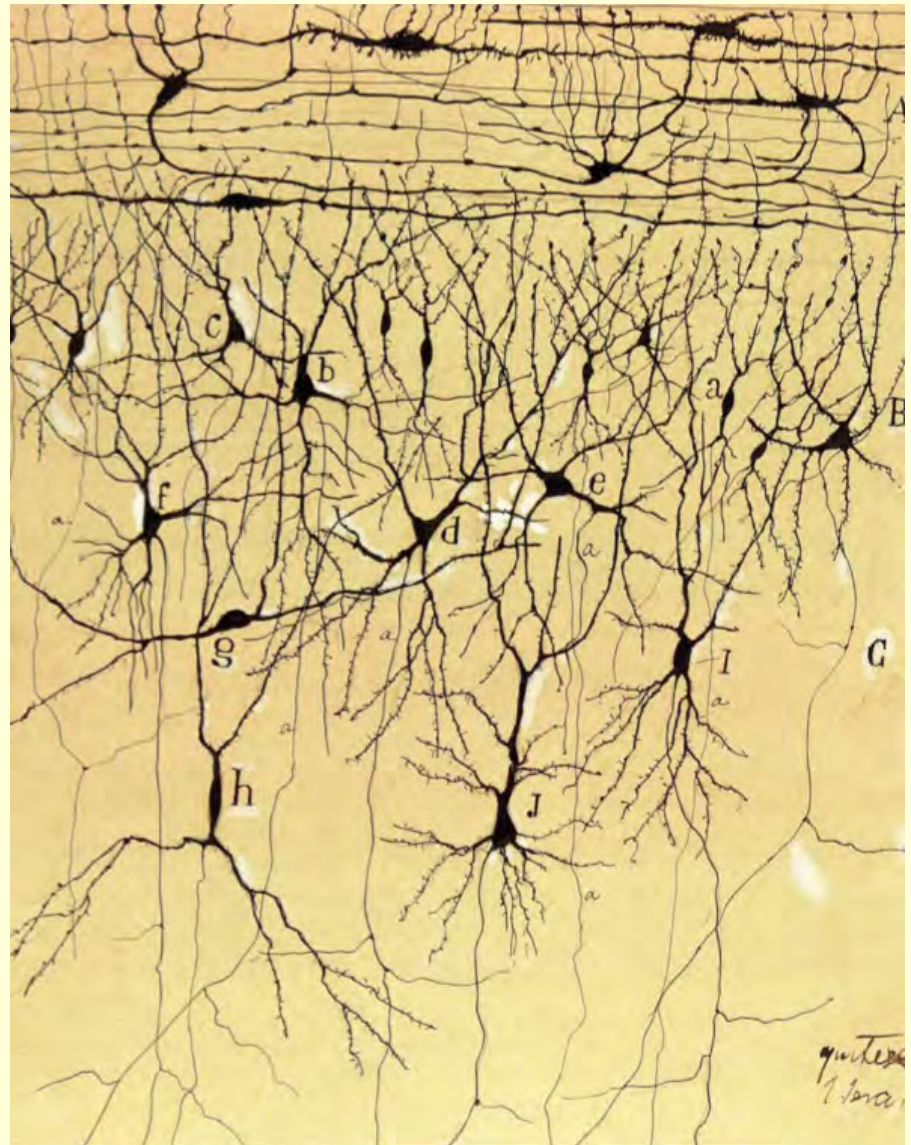
Ramon y Cajal

une des plus anciennes techniques de coloration, la coloration de Golgi, permettait déjà de voir ces prolongements au début du XXe siècle



Neurone pyramidal du cortex moteur

permettait aussi d'observer
que ces cellules nerveuses
sont organisées en **couches**
d'épaisseur variables selon
les différentes régions du **cortex**



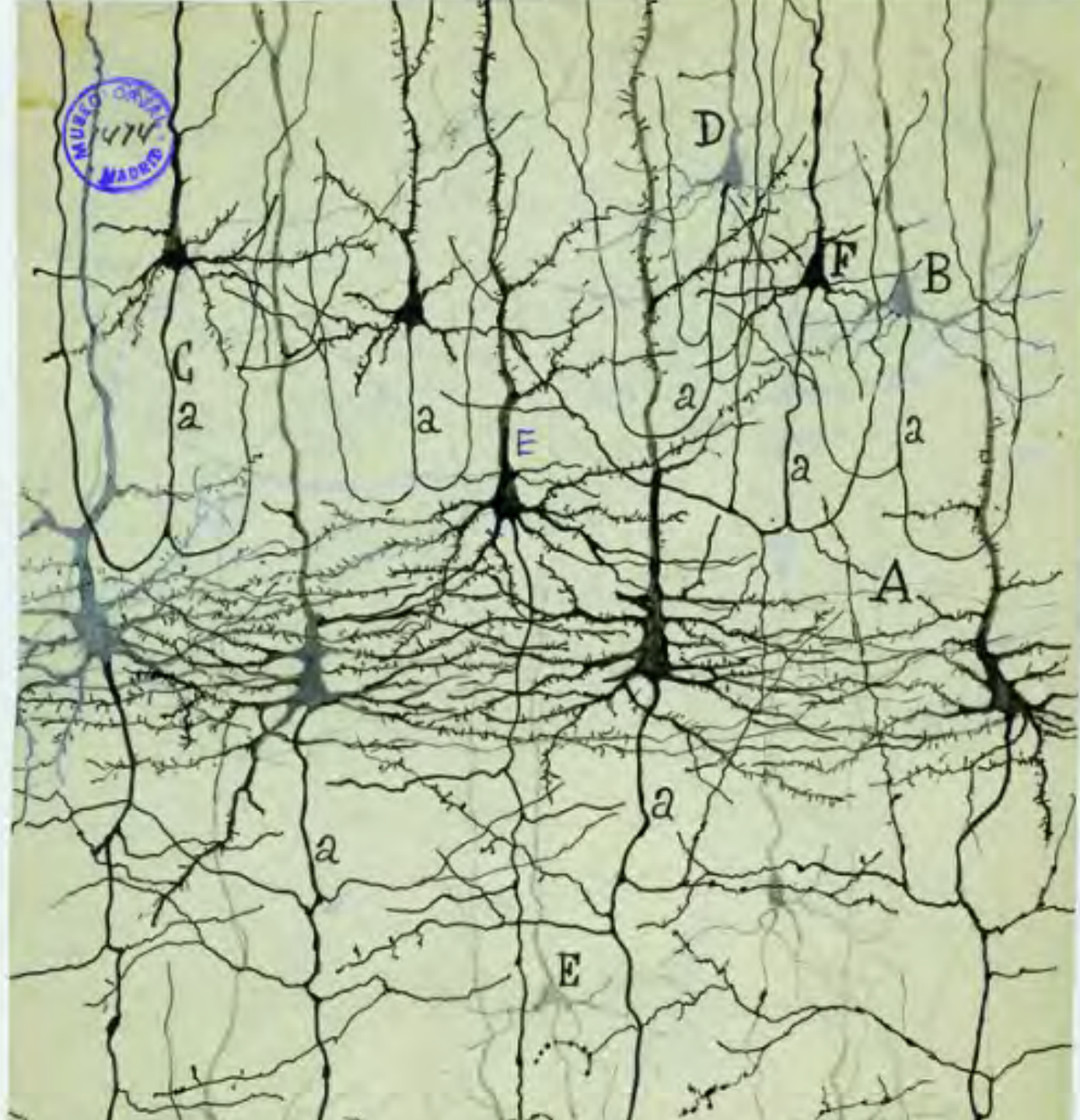
Santiago Ramón y Cajal
Capas 1ª y 2ª de la corteza olfativa de la circunvolución del hipocampo del niño, n. 1901
© Herederos de Ramón y Cajal

« Cortex olfactif de la région de l'hippocampe, 1901

Mais à cette époque,

le paradigme dominant était encore que le système nerveux était constitué d'un maillage fusionné

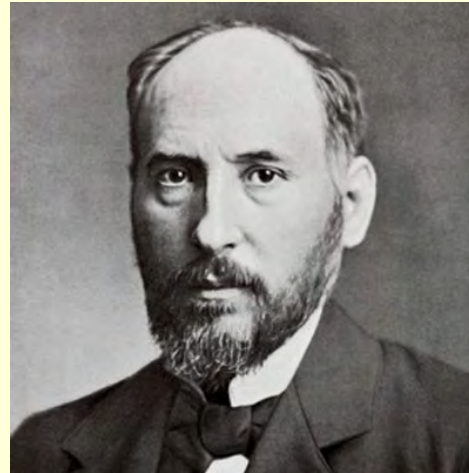
ne comportant pas de cellules isolées.



Golgi et Cajal obtiennent le Prix Nobel de physiologie ou médecine en 1906.

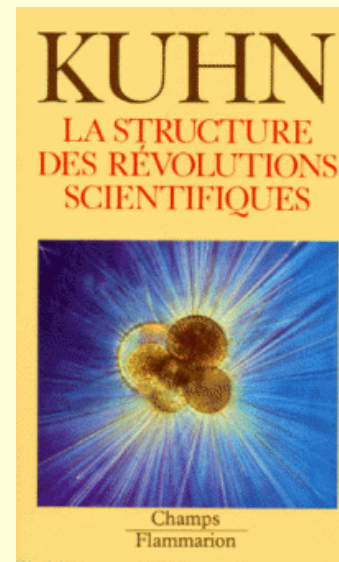


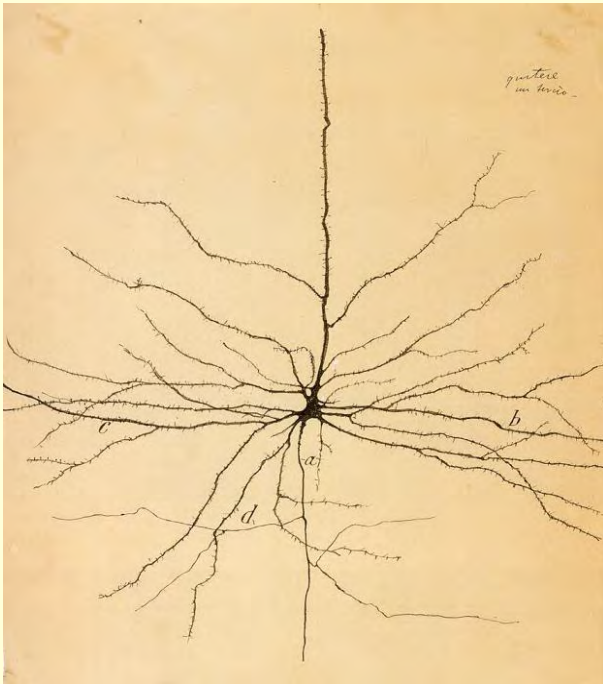
Dans son discours de réception du prix, Golgi défendit la **théorie réticulaire**.



Cajal, qui parlait après lui, contredit la position de Golgi et exposa sa **théorie du neurone...**

qui fut dès lors admise.





Neurone pyramidal du cortex moteur

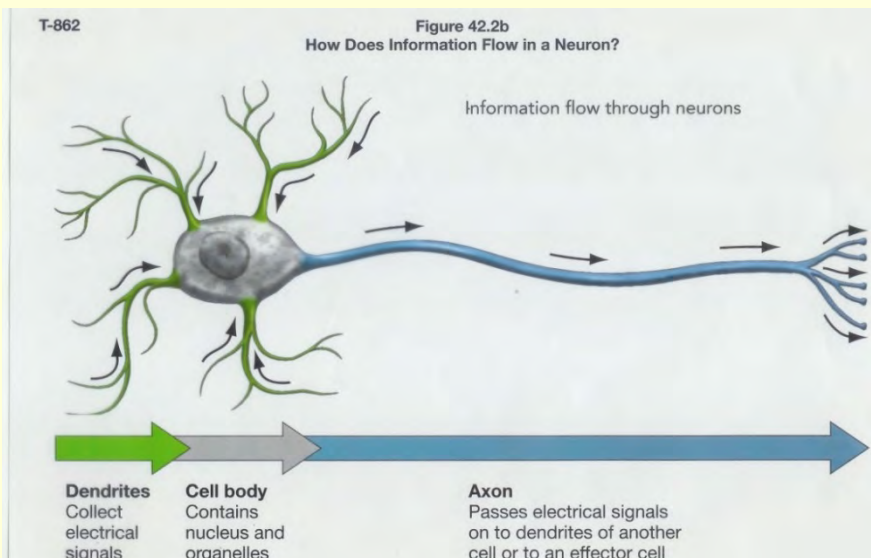
La théorie (ou doctrine) du neurone :

1) **Le neurone** est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux;

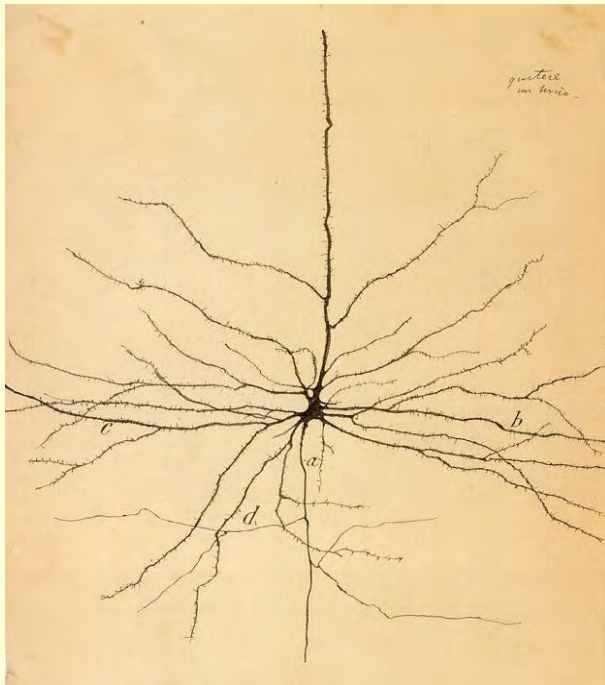
2) Les neurones sont des cellules discrètes qui ne sont **pas reliées en continu entre elles**;

3) Un neurone est composé de 3 parties : les **dendrites, le corps cellulaire et l'axone**;

4) L'information circule le long d'un neurone **dans une direction** (des dendrites à l'axone, via le corps cellulaire).



- La théorie du neurone
 - **Ce qu'on peut garder**
 - Tout ce qu'on sait maintenant qui lui manque...



Neurone pyramidal du cortex moteur

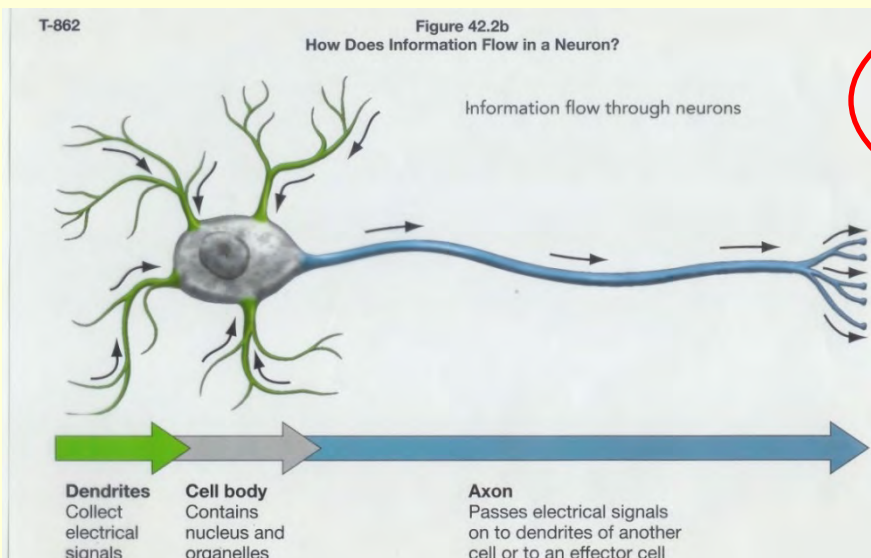
La théorie (ou doctrine) du neurone :

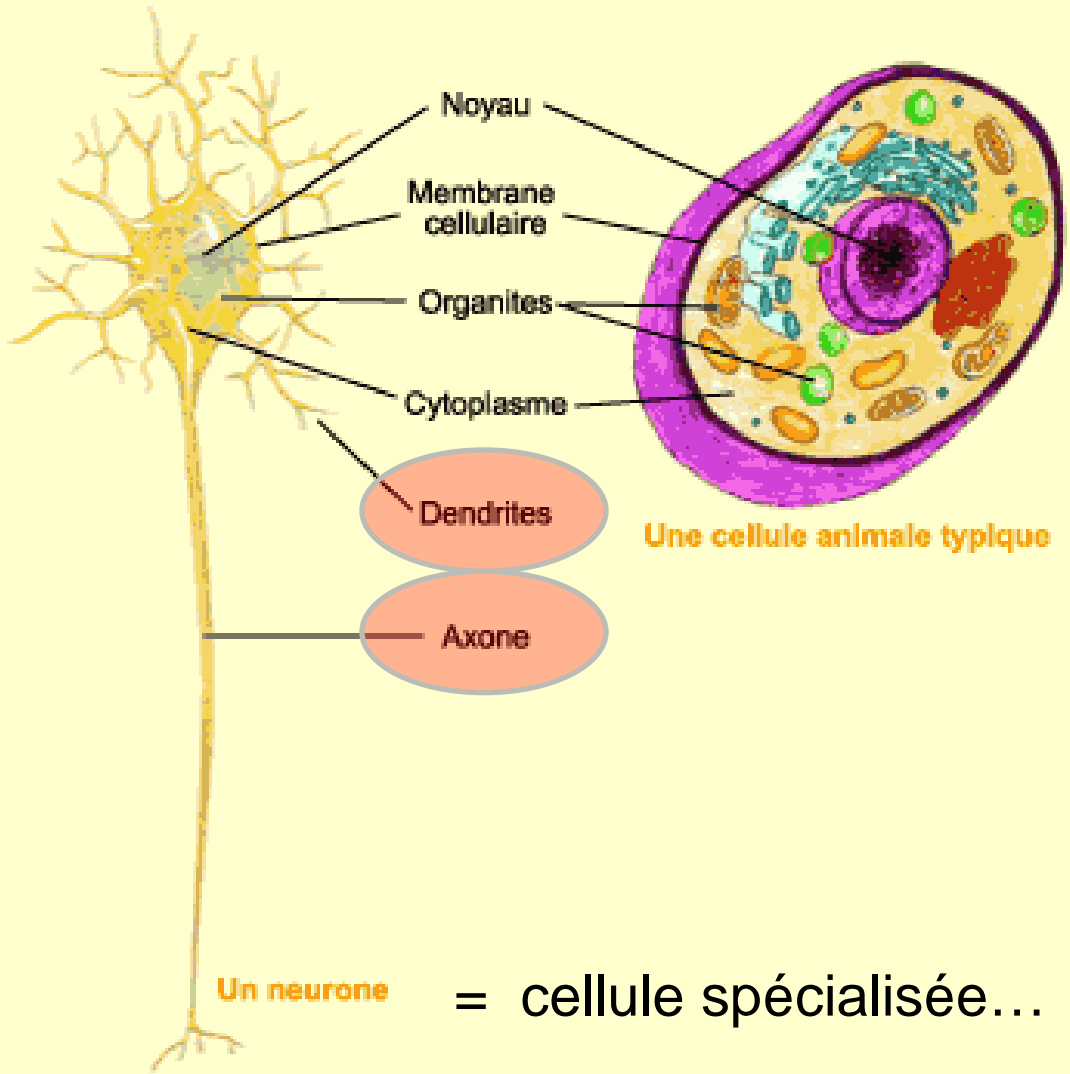
1) **Le neurone** est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux;

2) Les neurones sont des cellules discrètes qui ne sont **pas reliées en continu entre elles**;

3) Un neurone est composé de 3 parties : les **dendrites, le corps cellulaire et l'axone**;

4) L'information circule le long d'un neurone **dans une direction** (des dendrites à l'axone, via le corps cellulaire).

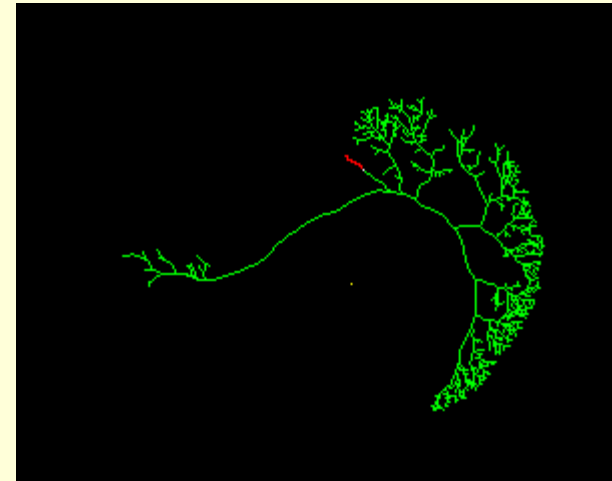
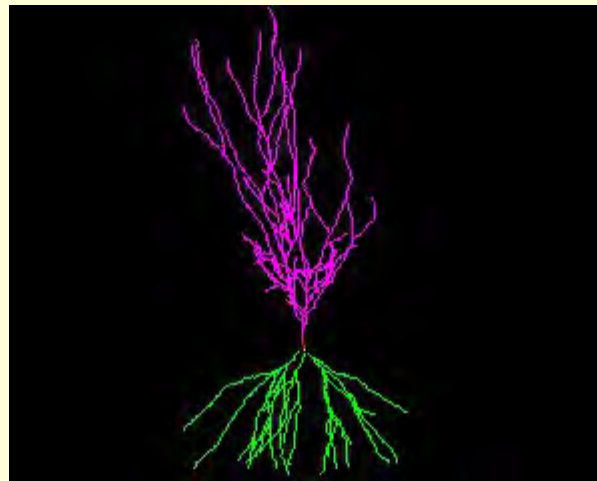
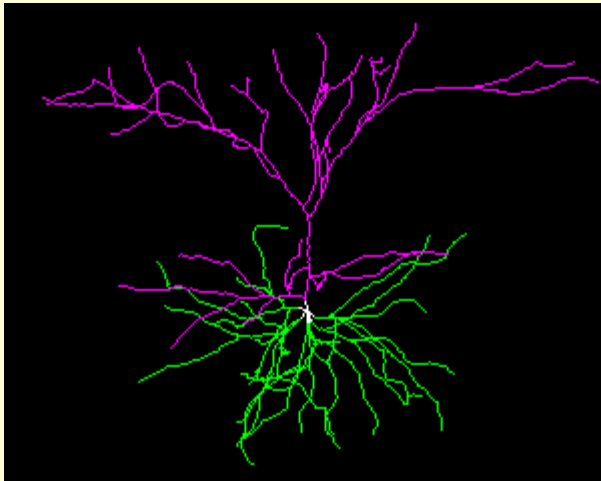




Les mille et un visages du neurone

L'image typique d'un neurone utilisée pour en présenter les prolongements particuliers (axone et dendrites) fait parfois oublier l'incroyable diversité de formes que peuvent prendre les cellules nerveuses.

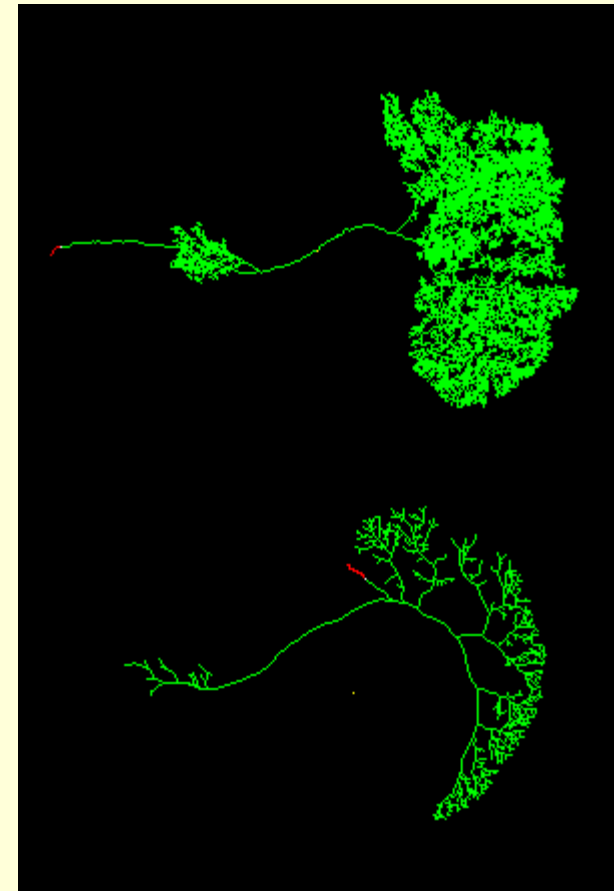
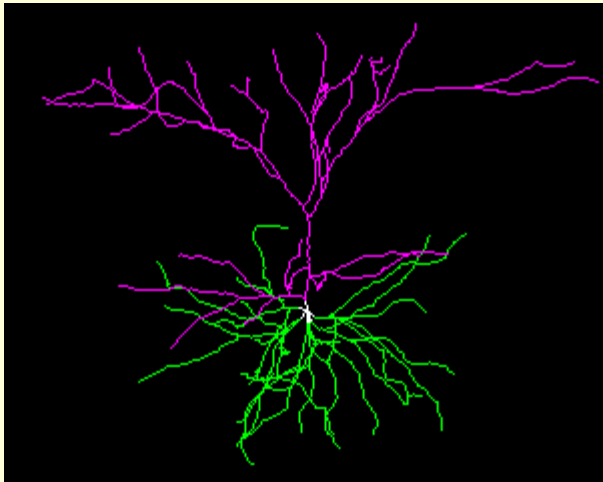
Pour vous en convaincre, allez faire un tour sur le site web www.NeuroMorpho.Org

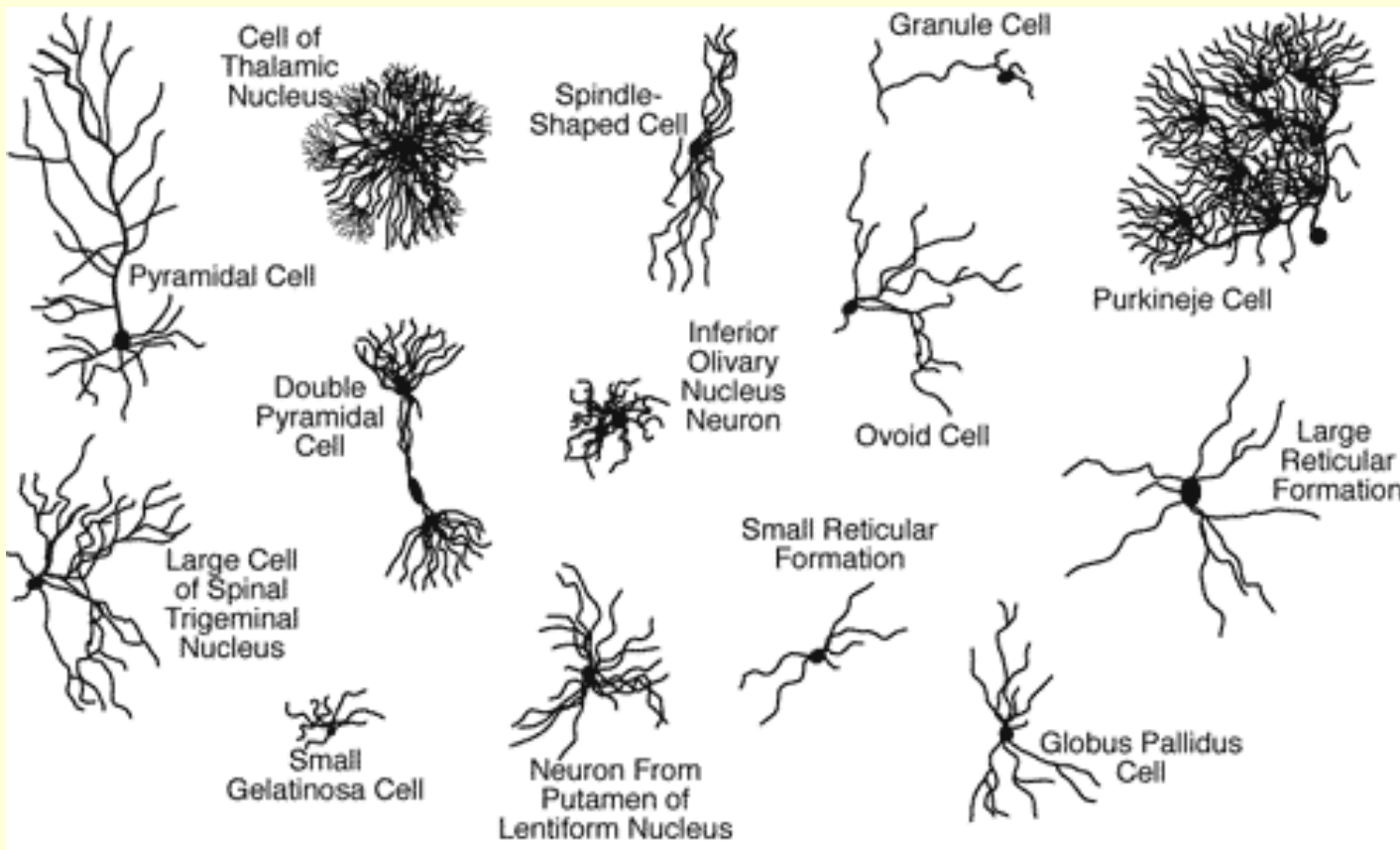


“More than 10 000 **digitally reconstructed neurons** associated with peer-reviewed publications.

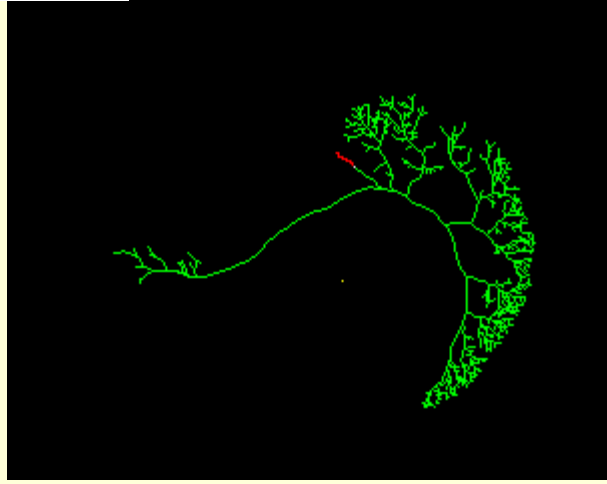
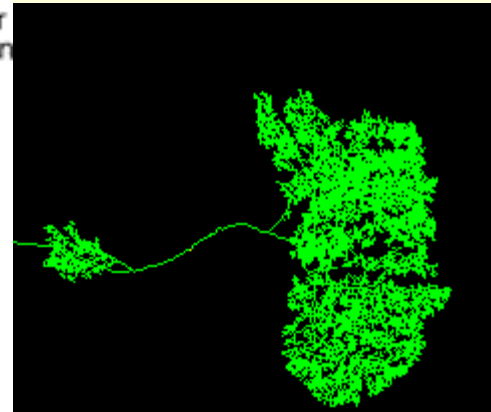
Contributions from over 100 laboratories worldwide and is continuously updated.

The largest collection of publicly accessible 3D neuronal reconstructions.”



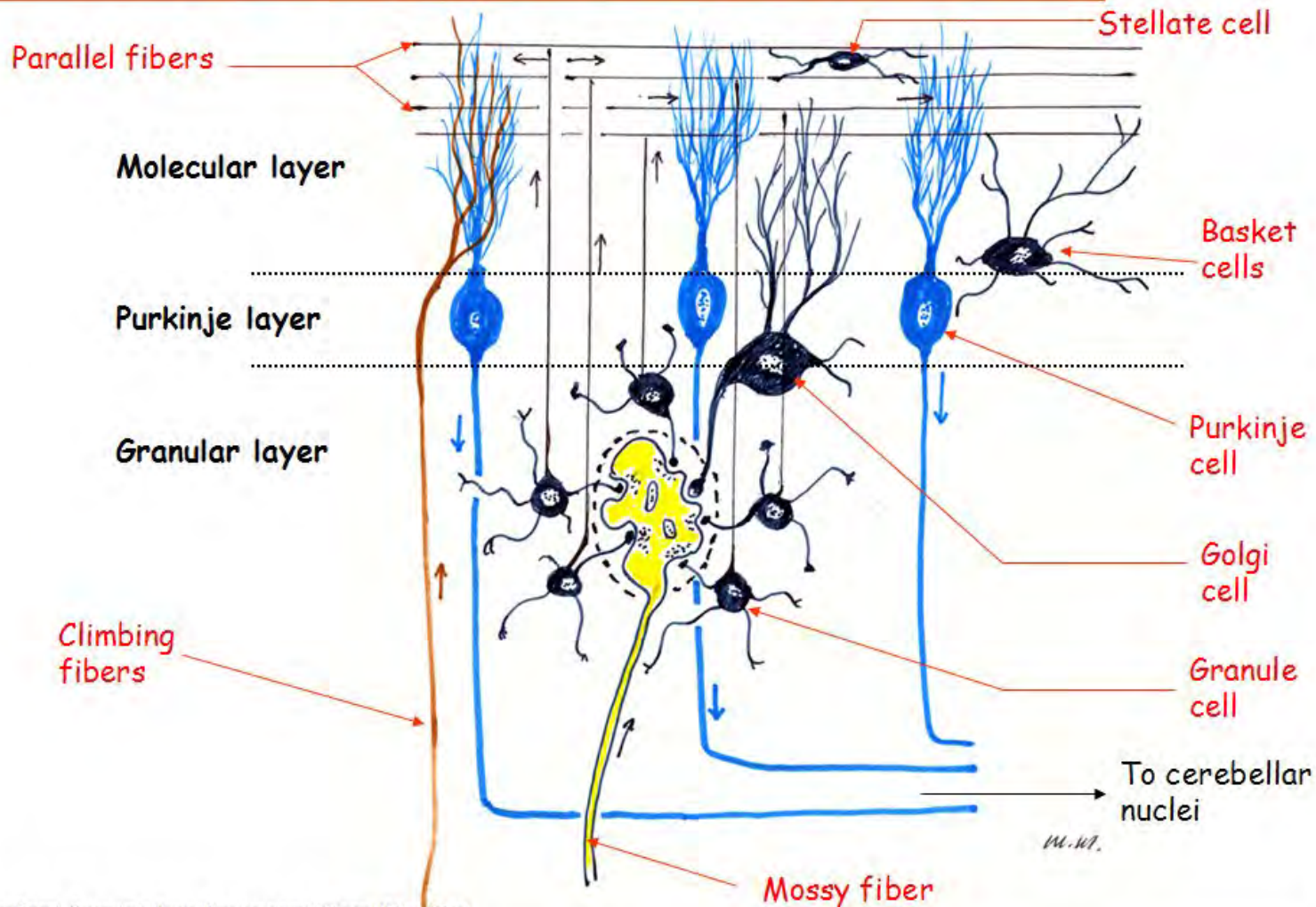


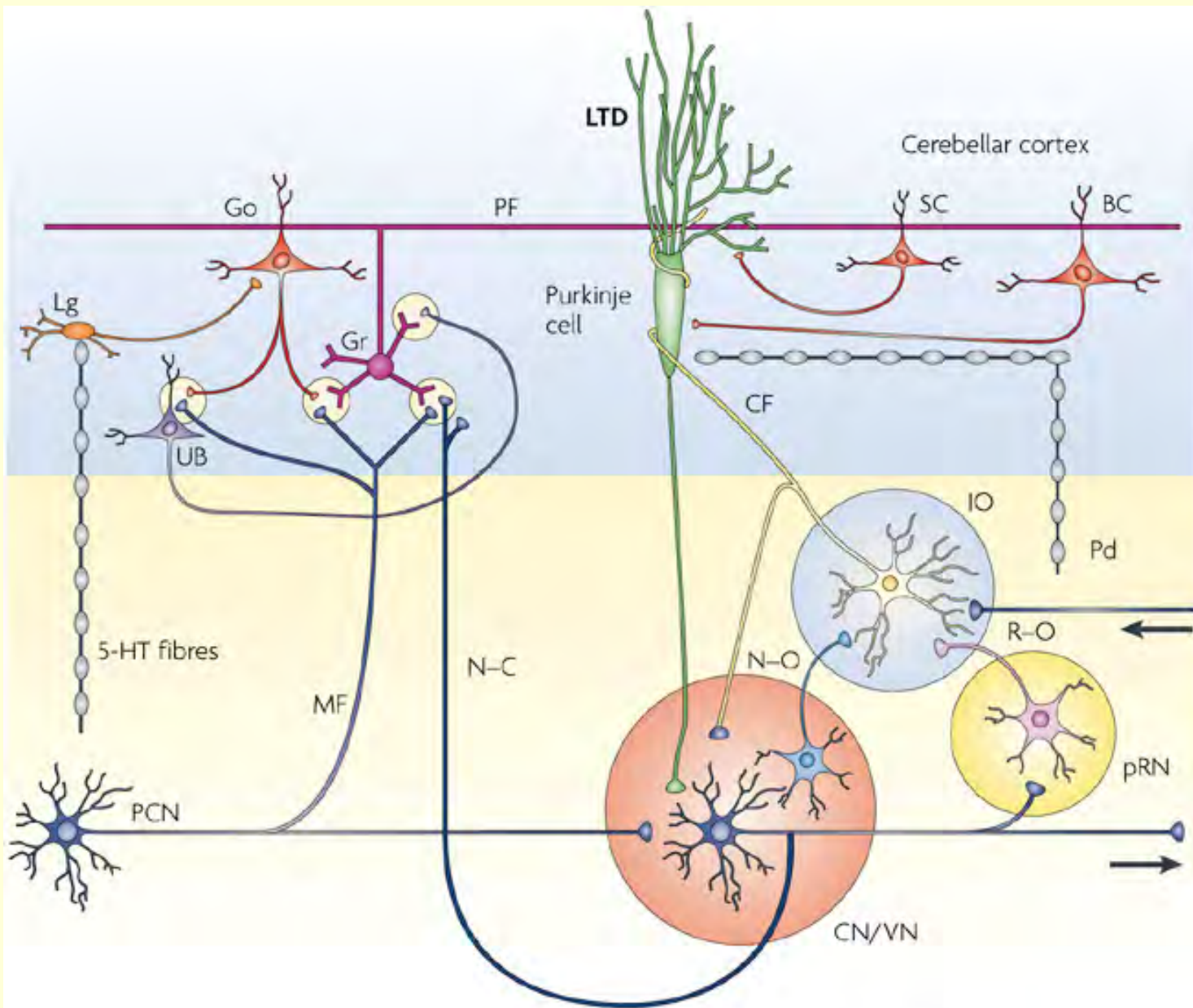
Très grande variabilité de forme et de taille dont la géométrie varie selon le rôle du neurone dans le circuit nerveux.



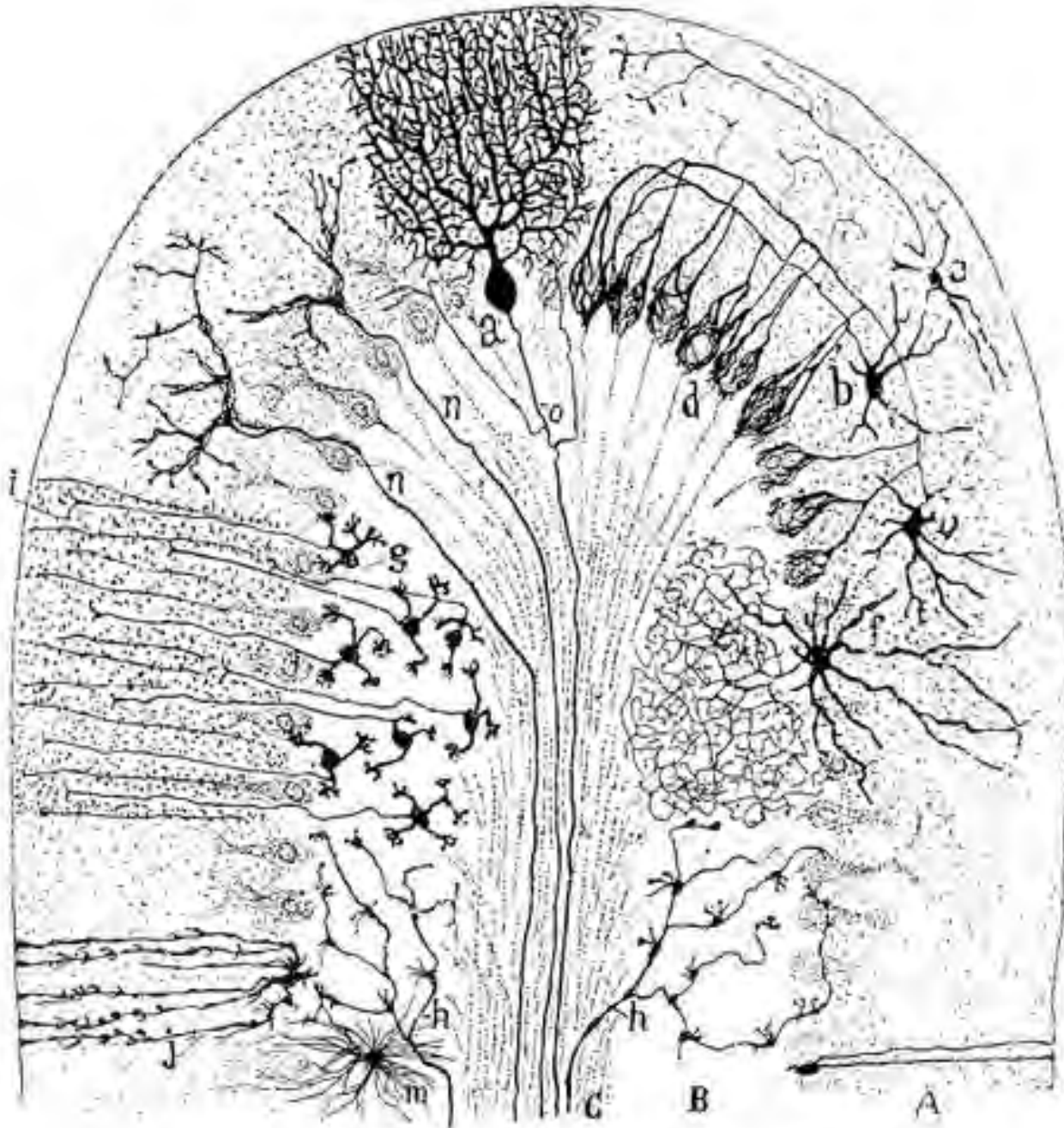
La forme d'un neurone particulier est donc déterminée par son pattern de connexion avec les autres neurones, qui lui-même dépend de la fonction de cette voie nerveuse.

Functional Organization of Cerebellum

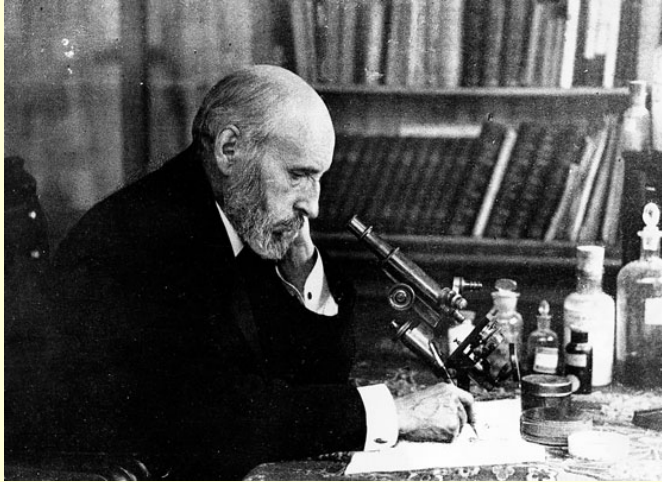




Tout cela se met en place durant le développement embryonnaire par des processus de guidage complexes survolés hier.



*Detail from an image by the great **Santiago Ramon y Cajal** (1852-1934), who drew the first accurate picture of nerve cells in the cerebellum.*



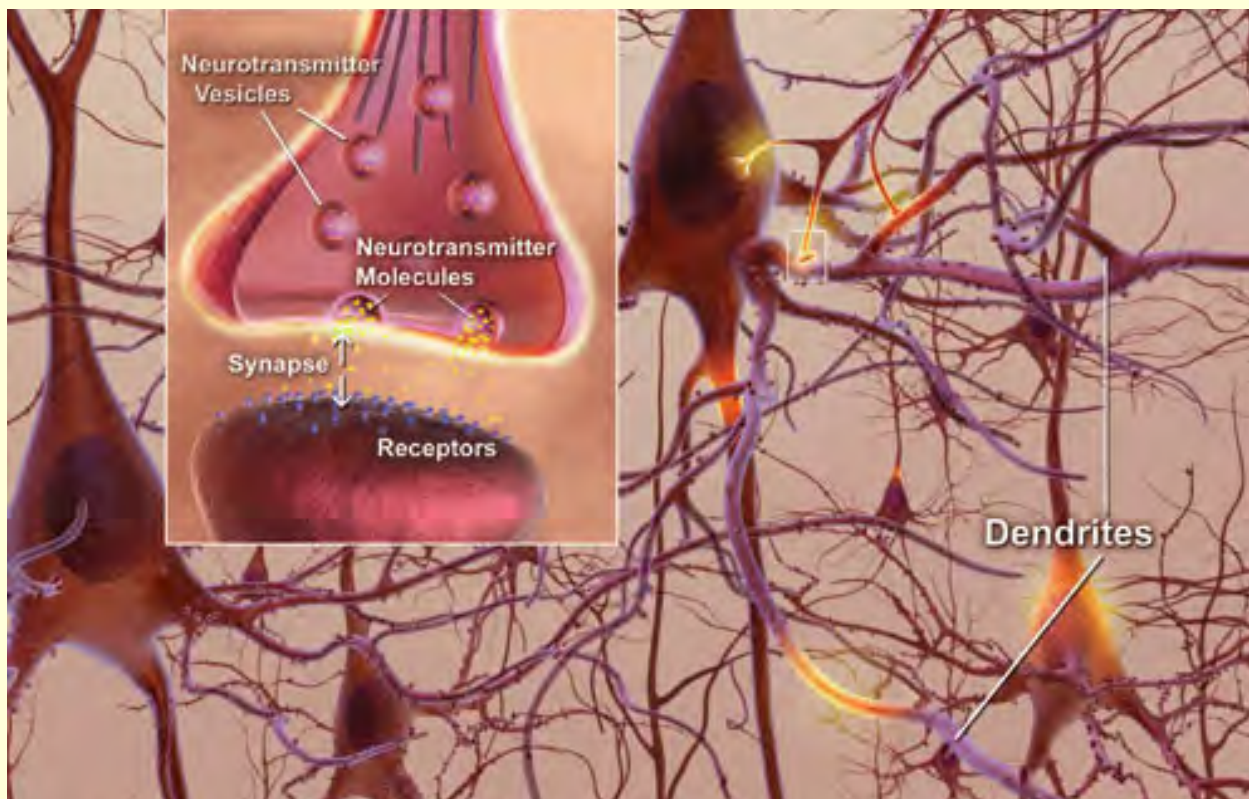
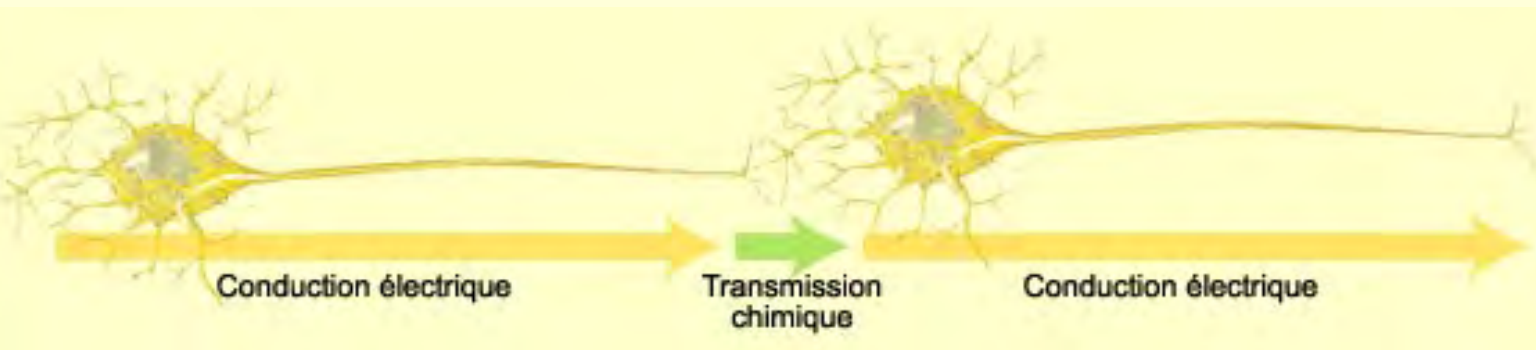
La théorie (ou doctrine) du neurone :

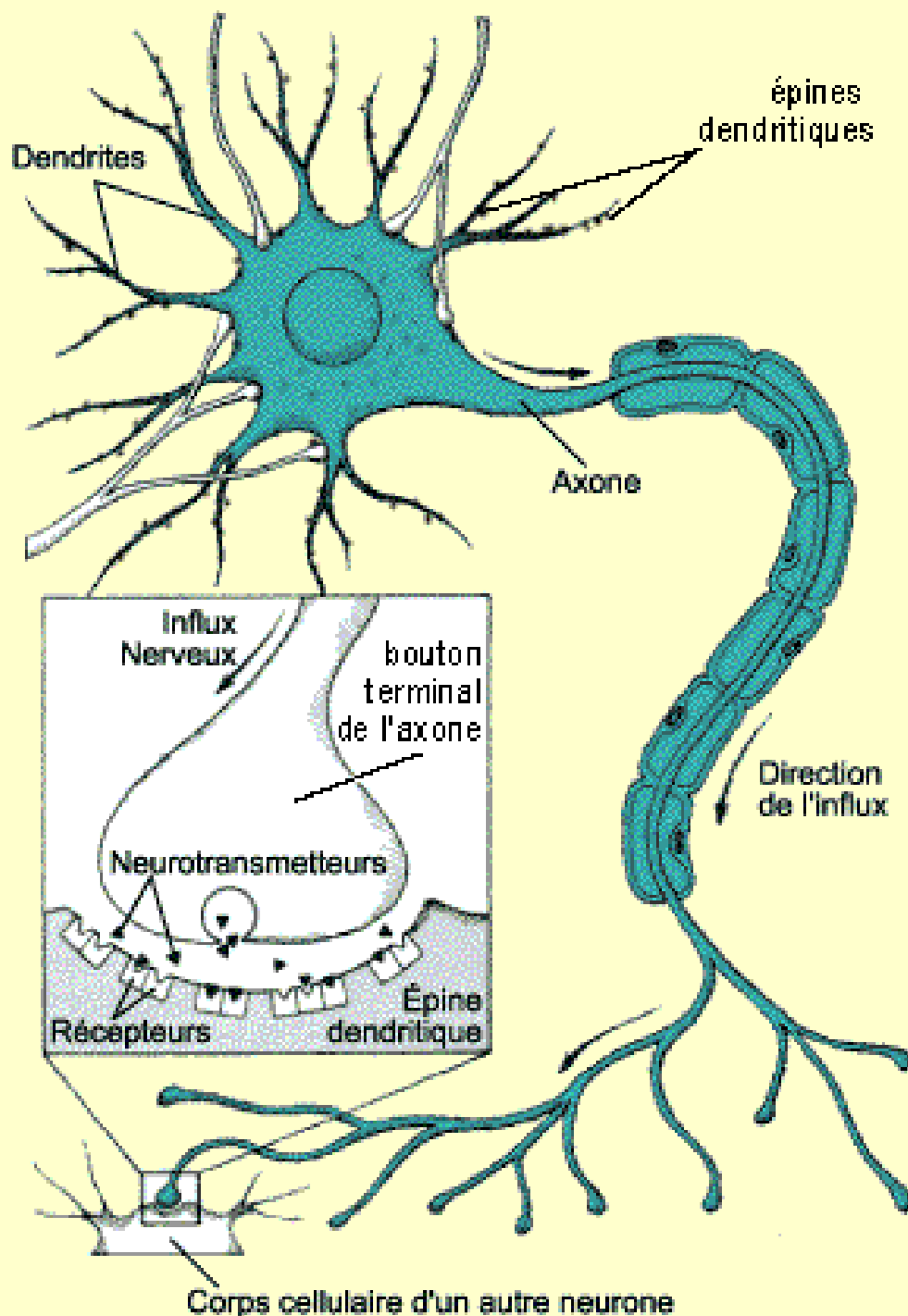
1) **Le neurone** est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux;

2) Les neurones sont des cellules discrètes qui ne sont **pas reliées en continu entre elles**;

3) Un neurone est composé de 3 parties : les **dendrites, le corps cellulaire et l'axone**;

4) L'information circule le long d'un neurone **dans une direction** (des dendrites à l'axone, via le corps cellulaire).



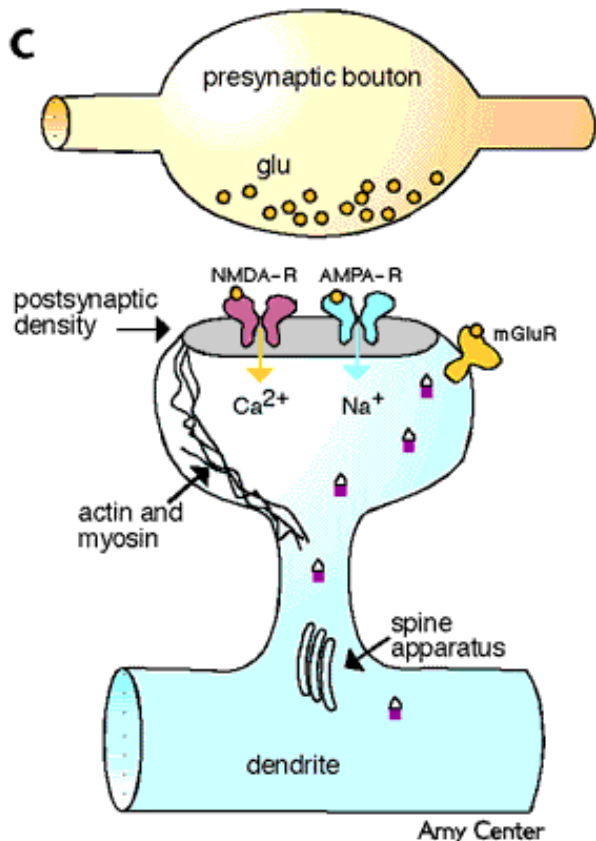
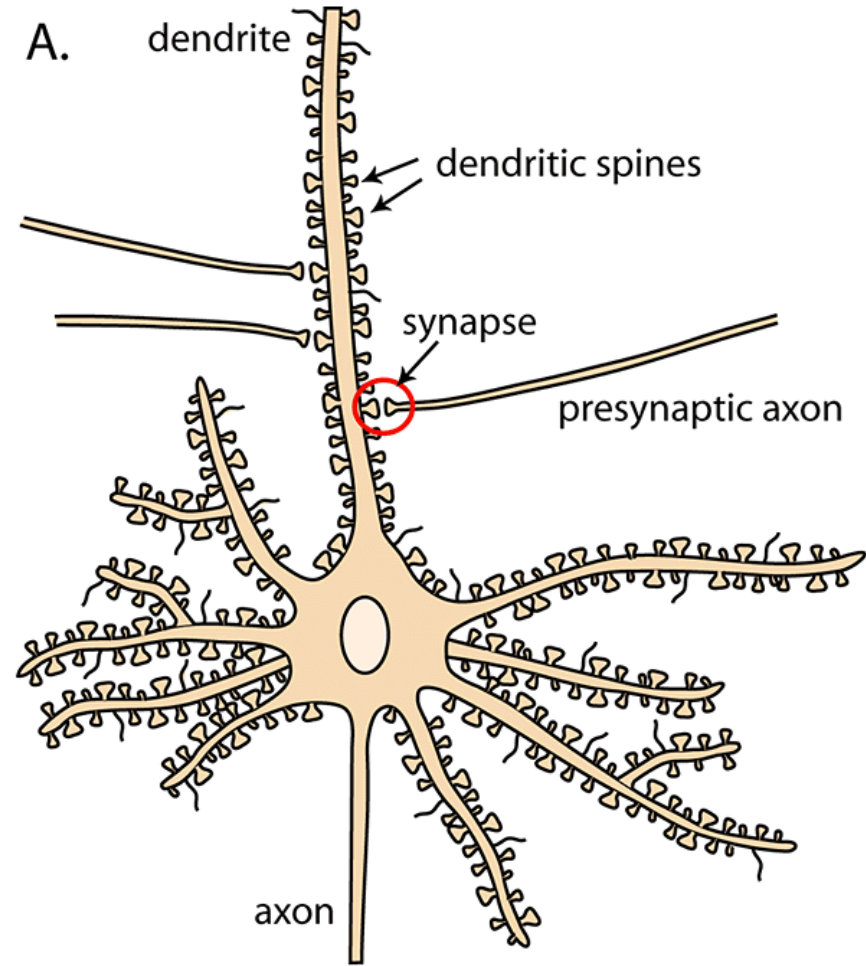


Les dendrites possèdent ainsi des milliers " d'épines " qui bourgeonnent à leur surface.

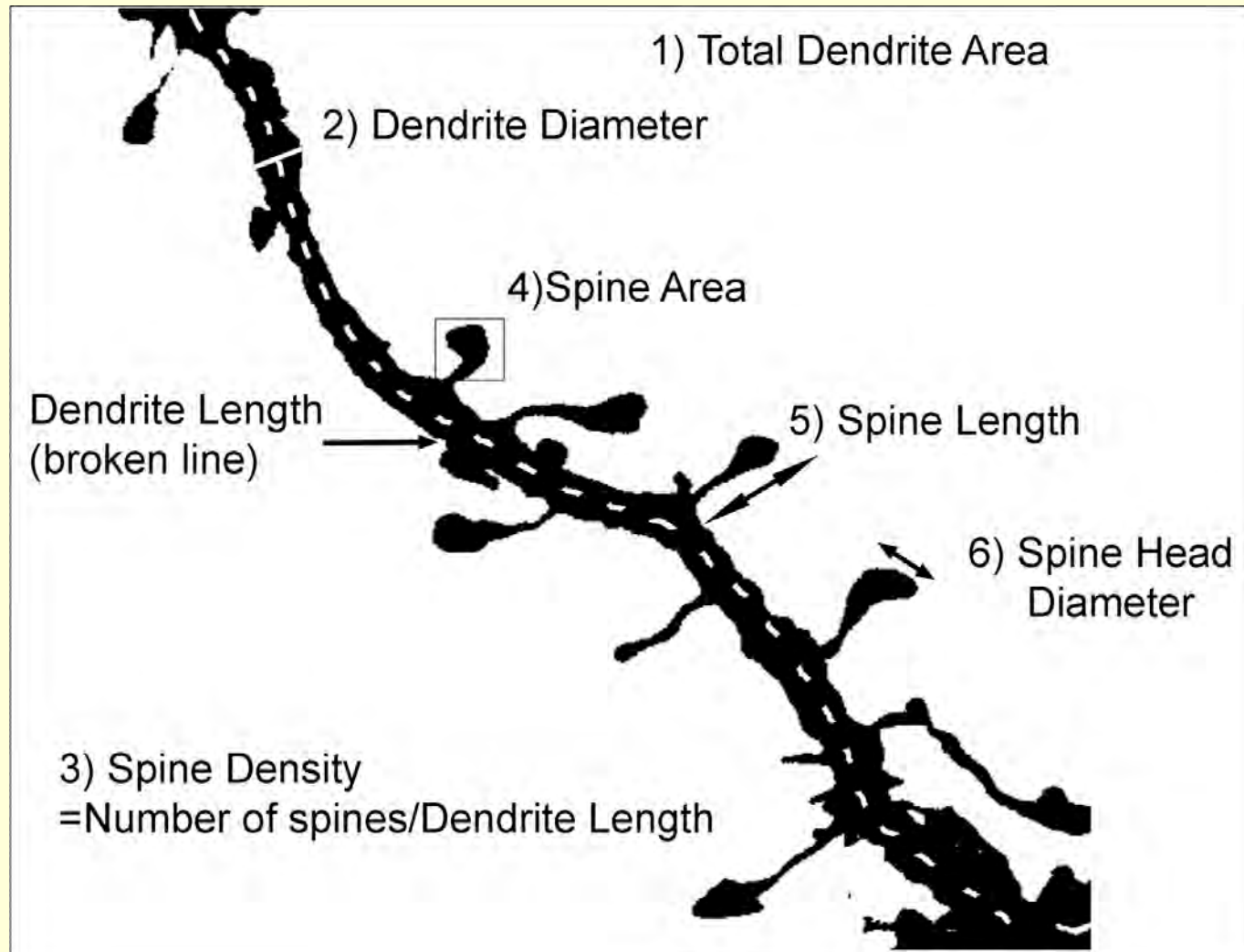
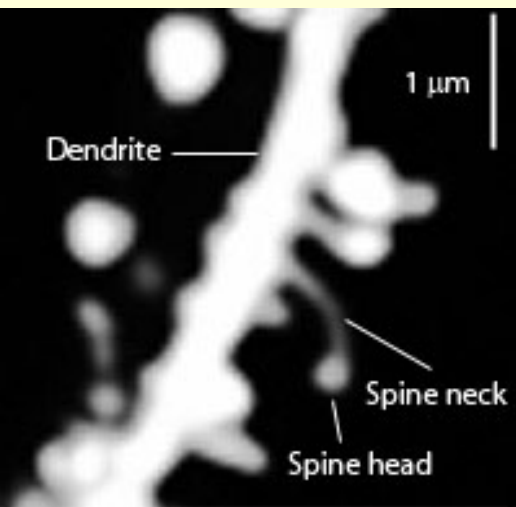
C'est vis-à-vis ces épines que se situent les boutons terminaux des axones, sorte de renflements d'où sont excrétés les neurotransmetteurs



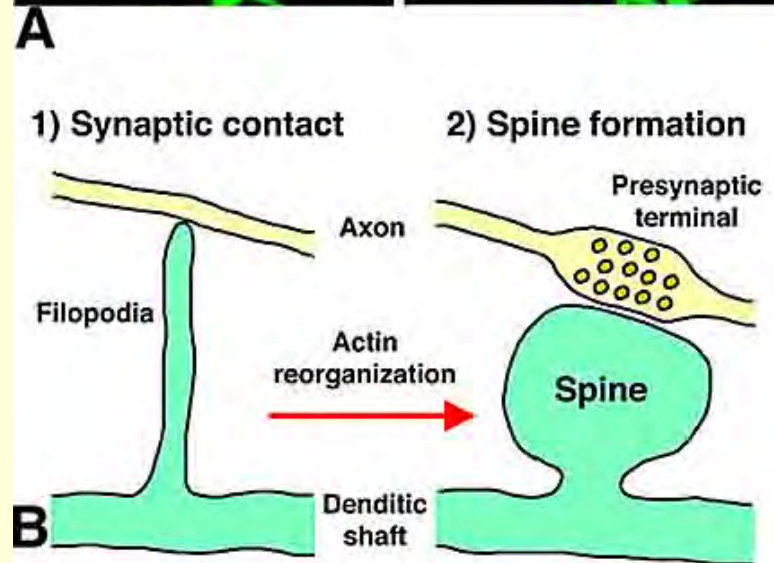
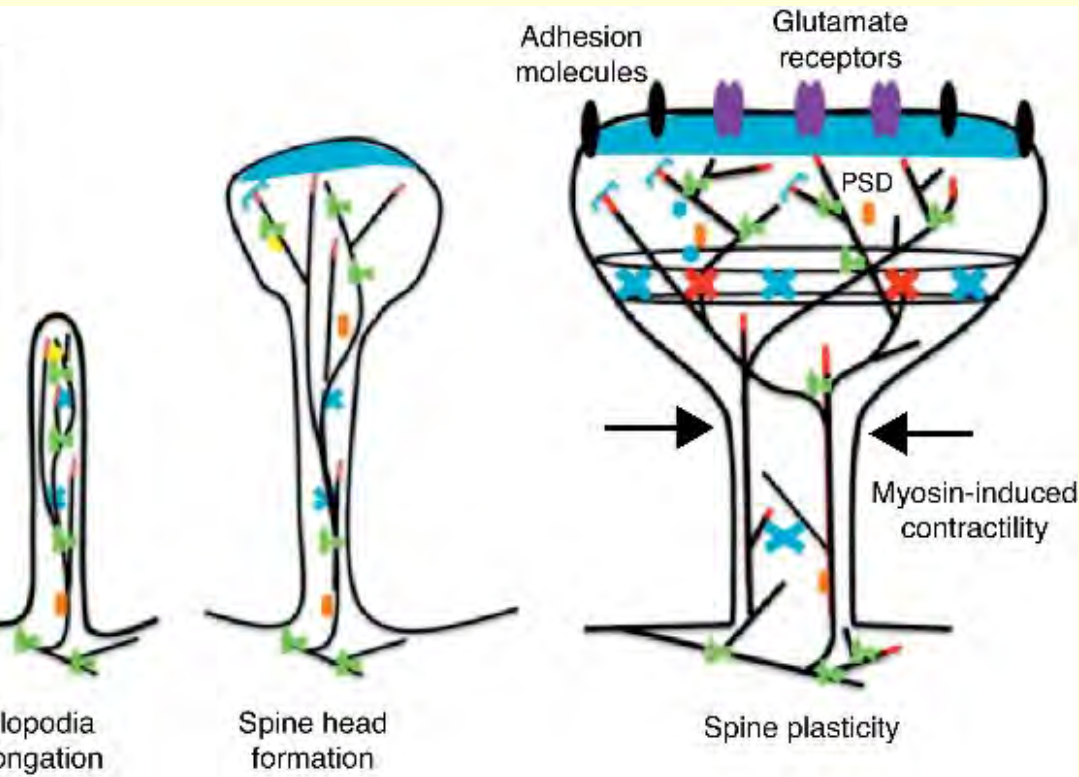
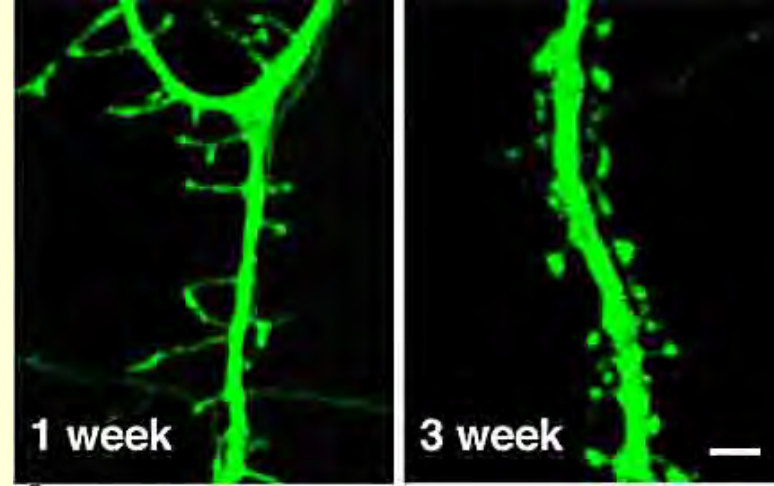
Background: Dendrites and dendritic spines



Spine types

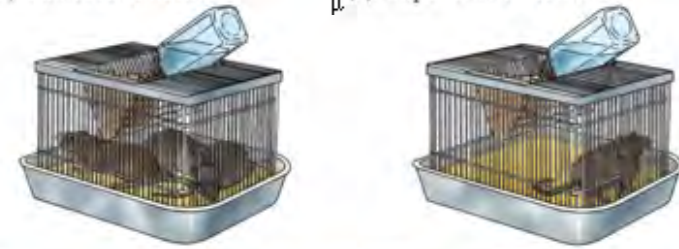


Les voies nerveuses qui servent souvent vont modifier la microstructure complexe des épines dendritiques pour que le contact synaptique entre deux neurones devienne plus intime.



a) Standard condition

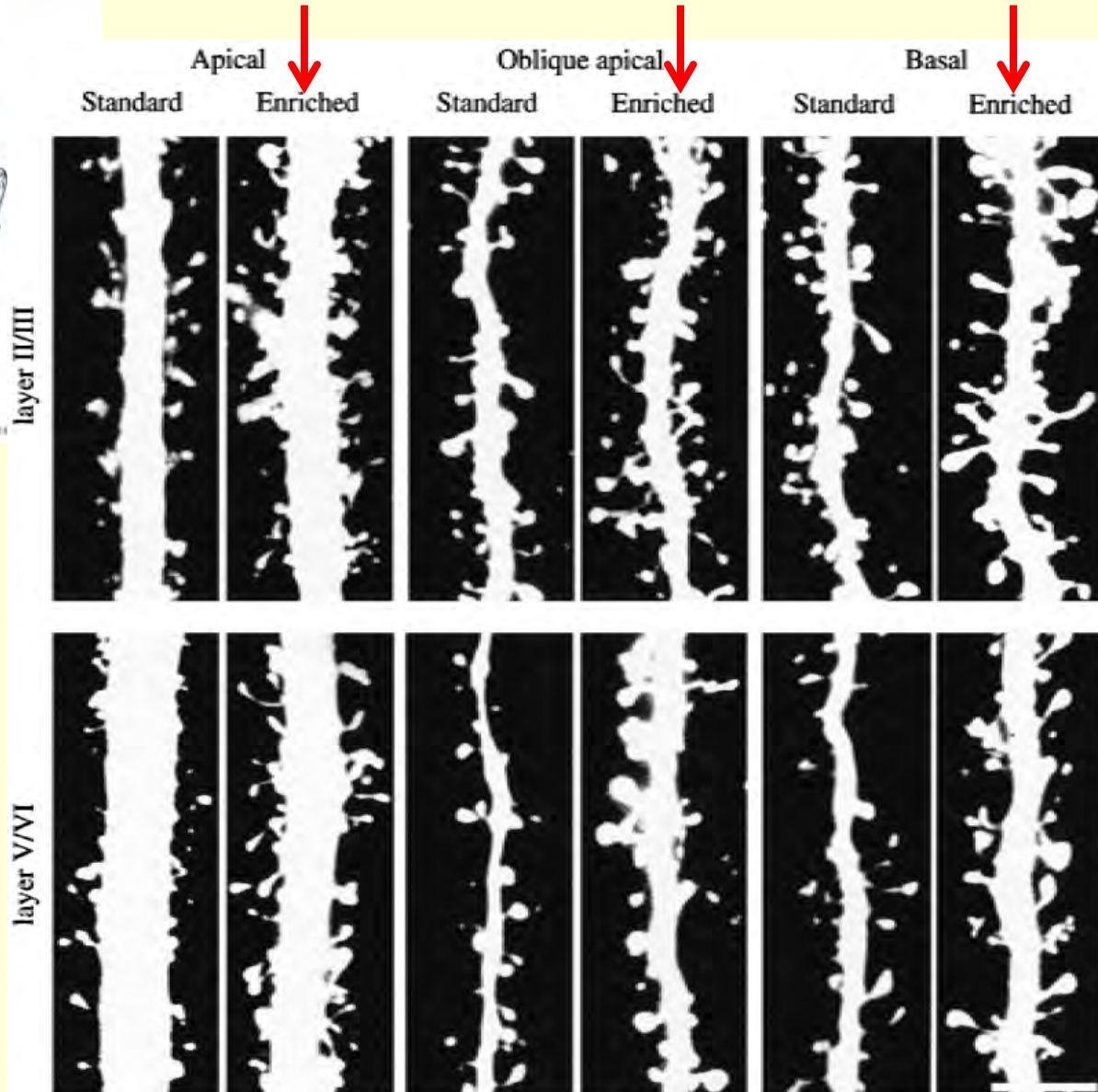
b) Impoverished condition



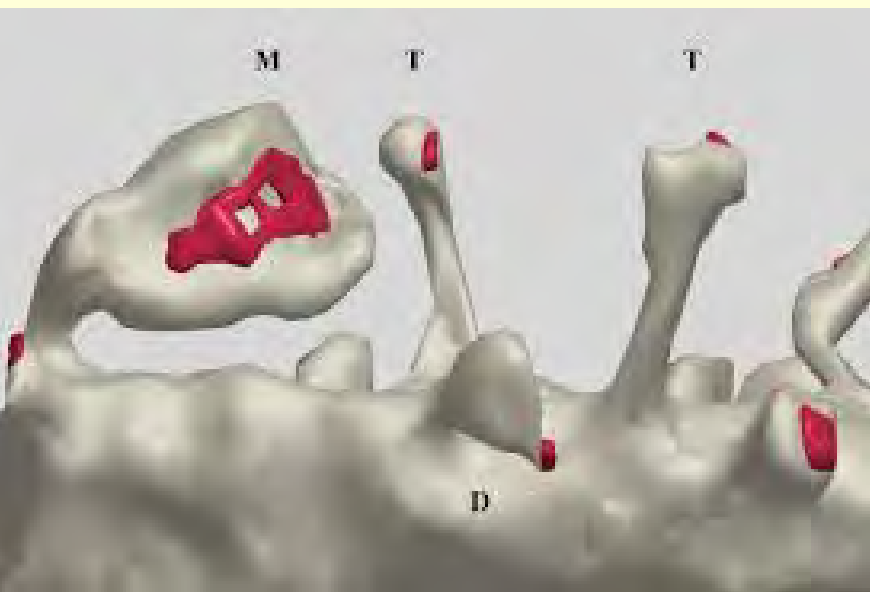
(c) Enriched condition

Psychology 6e, Figure 17.17

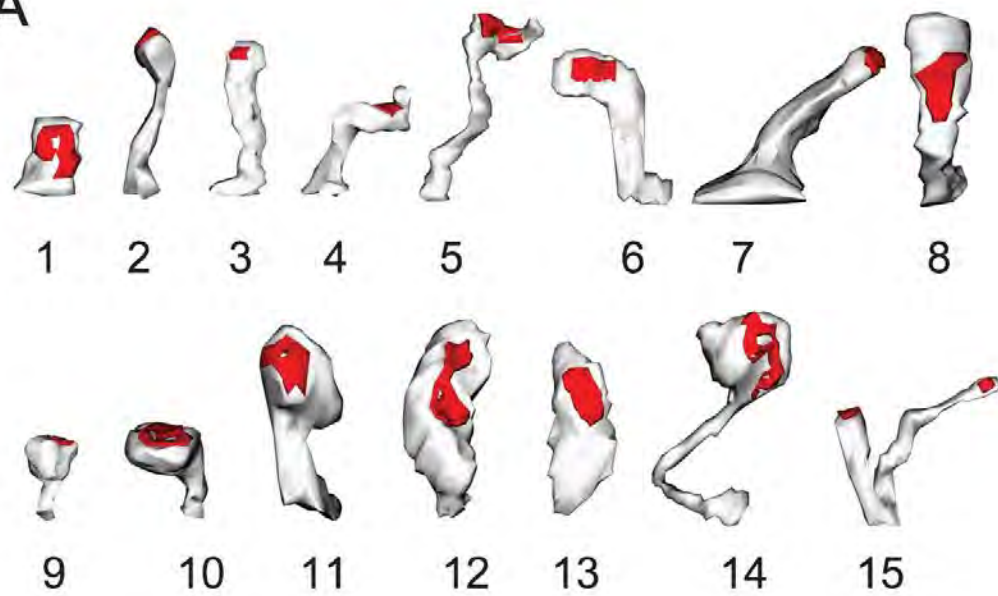
Les neurones pyramidaux du groupe venant de l'environnement enrichi ont davantage d'épines dendritiques que ceux des rats du groupe standard à la fois dans les couches II/III et V/VI.

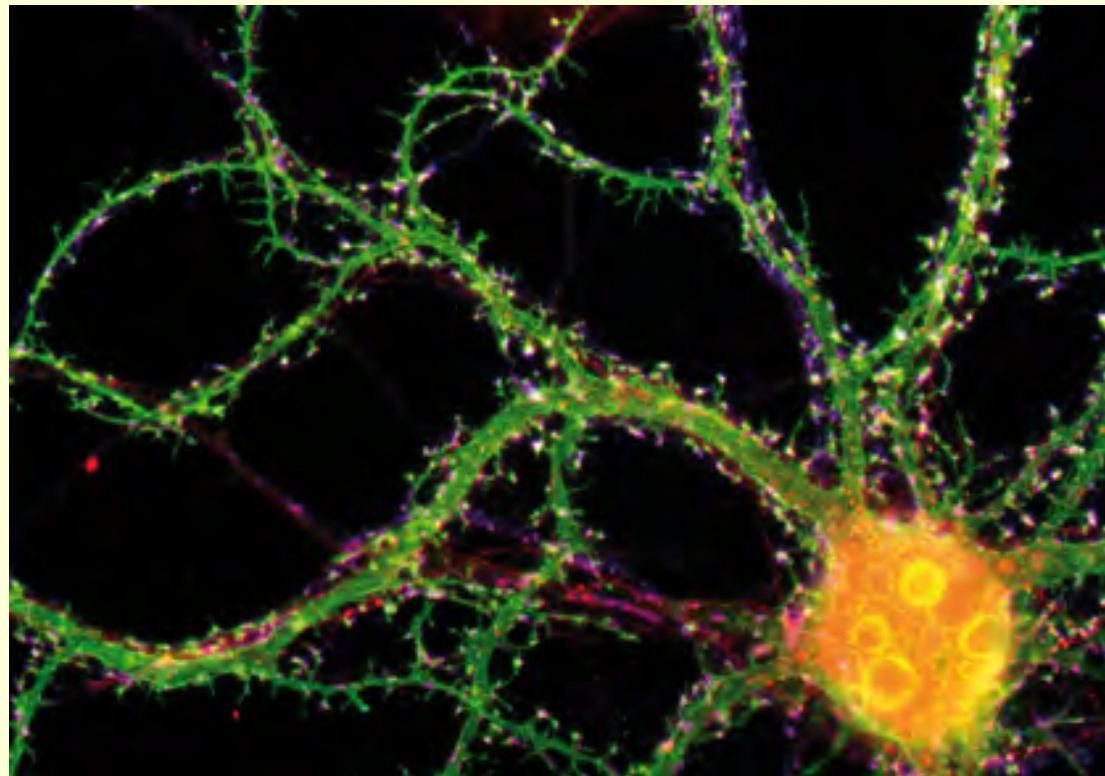
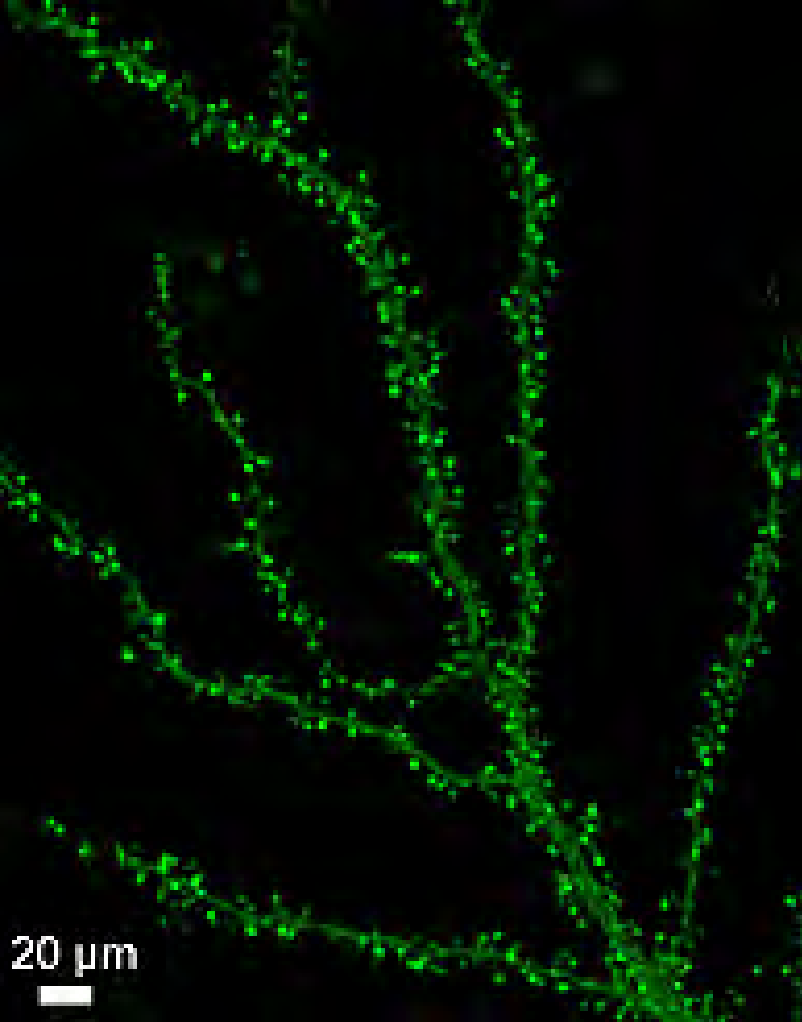


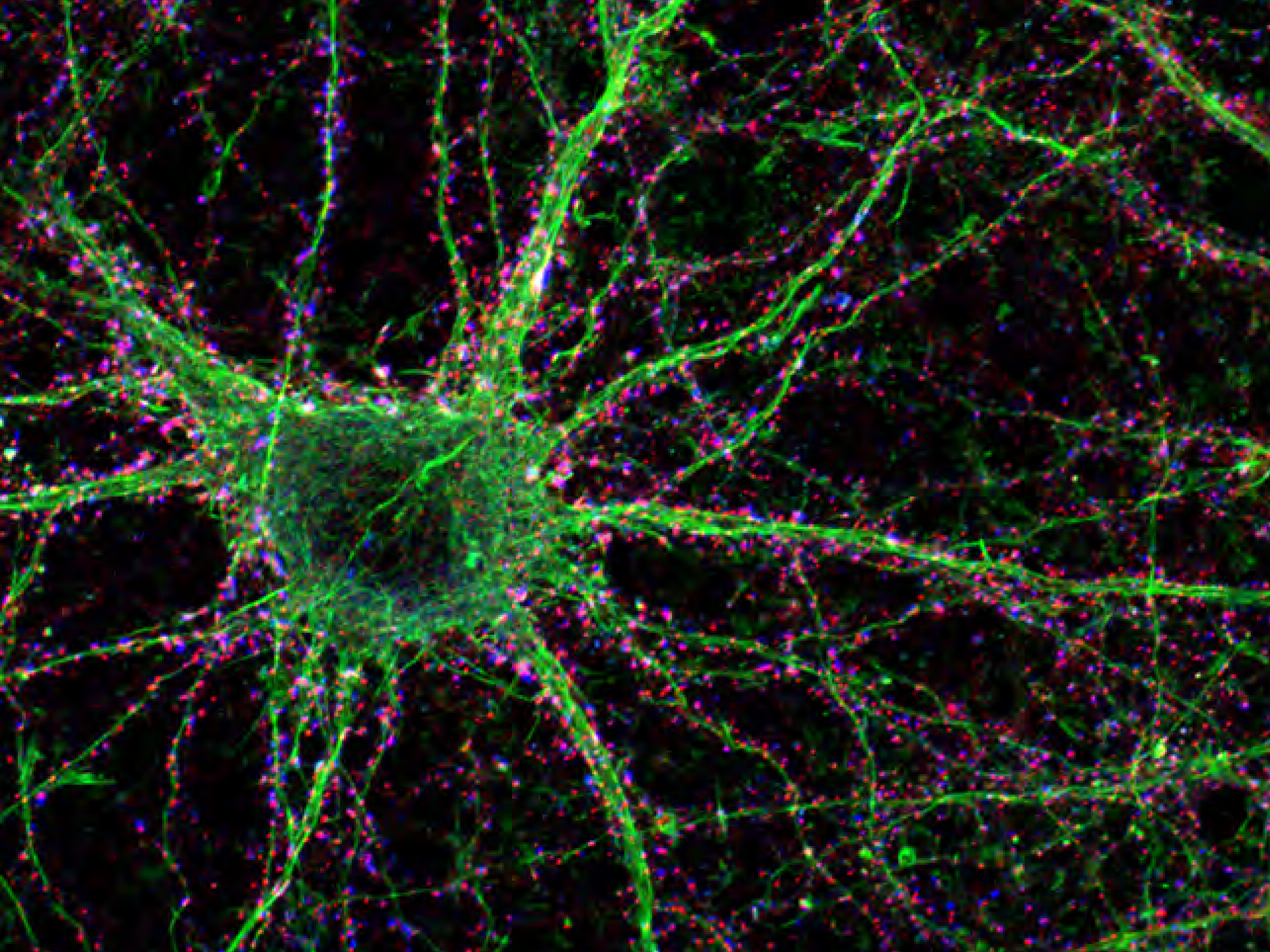
Épines dendritique de neurones du cortex somatosensoriel de rats adultes ayant grandi dans des cages **standard** ou dans un environnement **enrichi** durant 3 semaines.

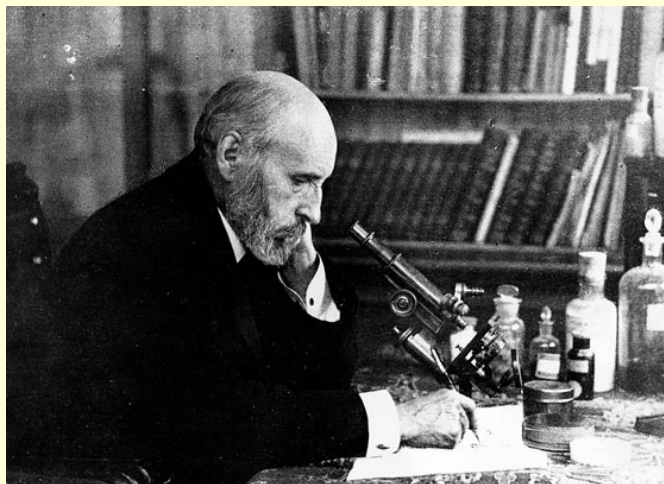


A









La théorie (ou doctrine) du neurone :

1) **Le neurone** est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux;

2) Les neurones sont des cellules discrètes qui ne sont **pas reliées en continu entre elles**;

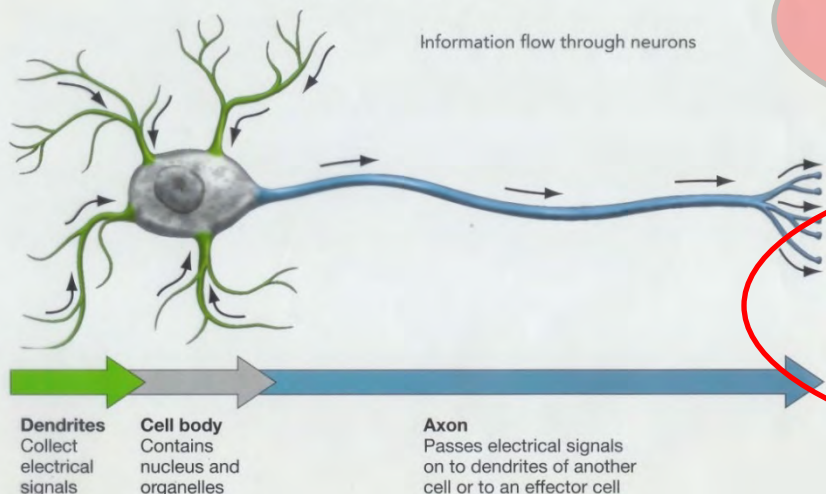
3) Un neurone est composé de 3 parties : les **dendrites, le corps cellulaire et l'axone**;

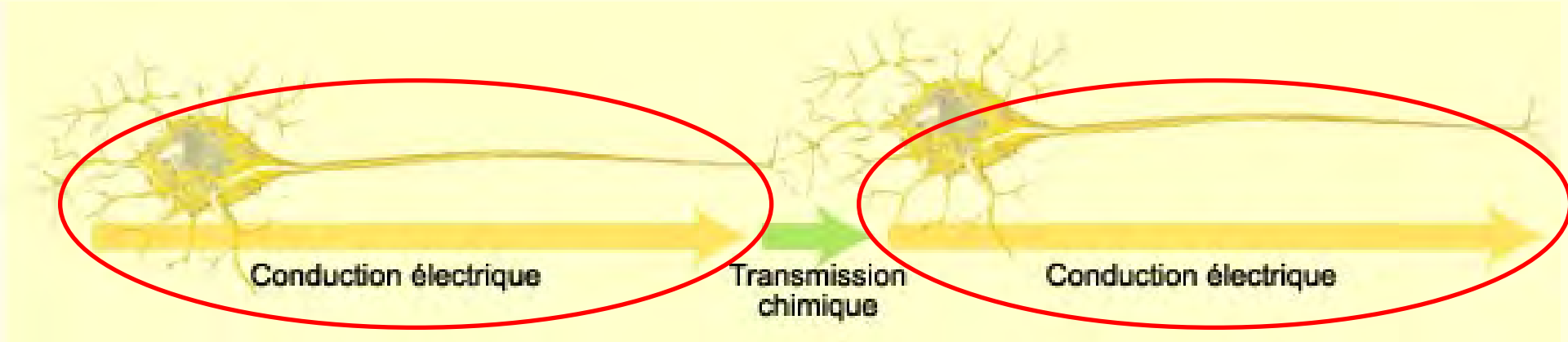
4) L'information circule le long d'un neurone **dans une direction** (des dendrites à l'axone, via le corps cellulaire).

T-862

Figure 42.2b
How Does Information Flow in a Neuron?

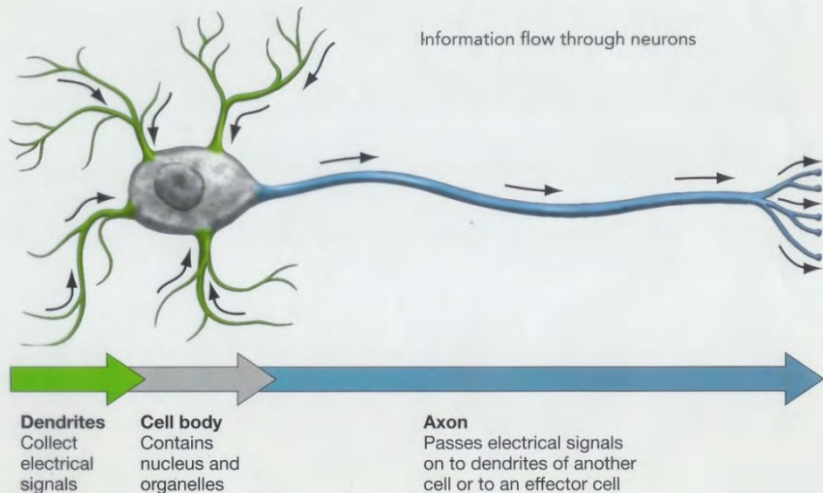
Information flow through neurons





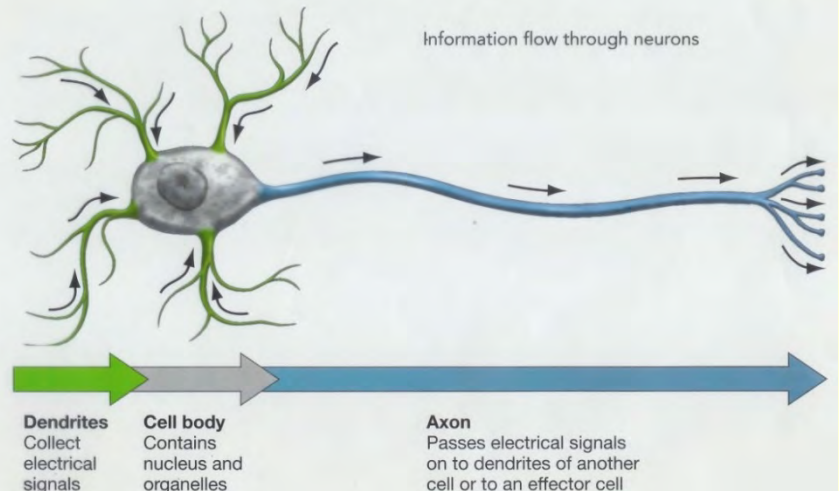
T-862

Figure 42.2b
How Does Information Flow in a Neuron?

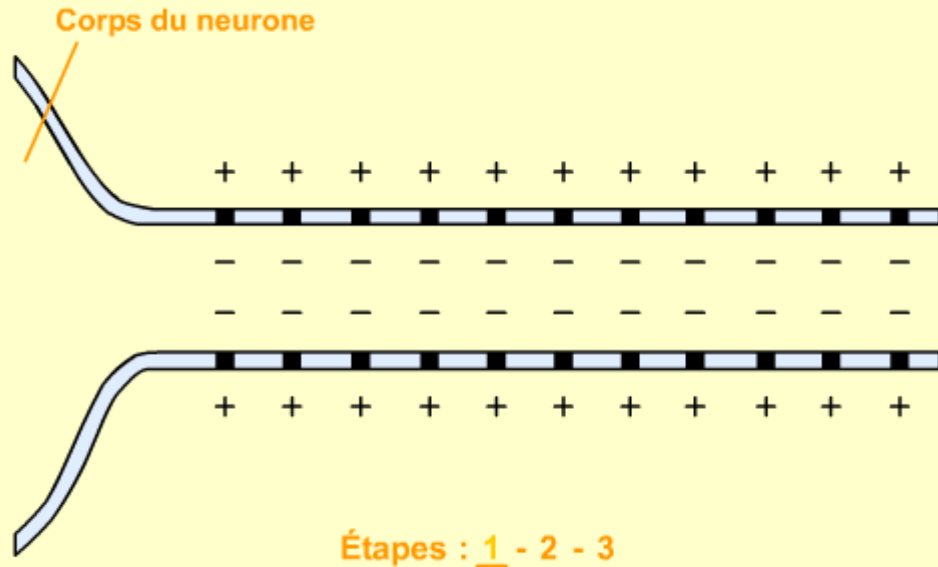


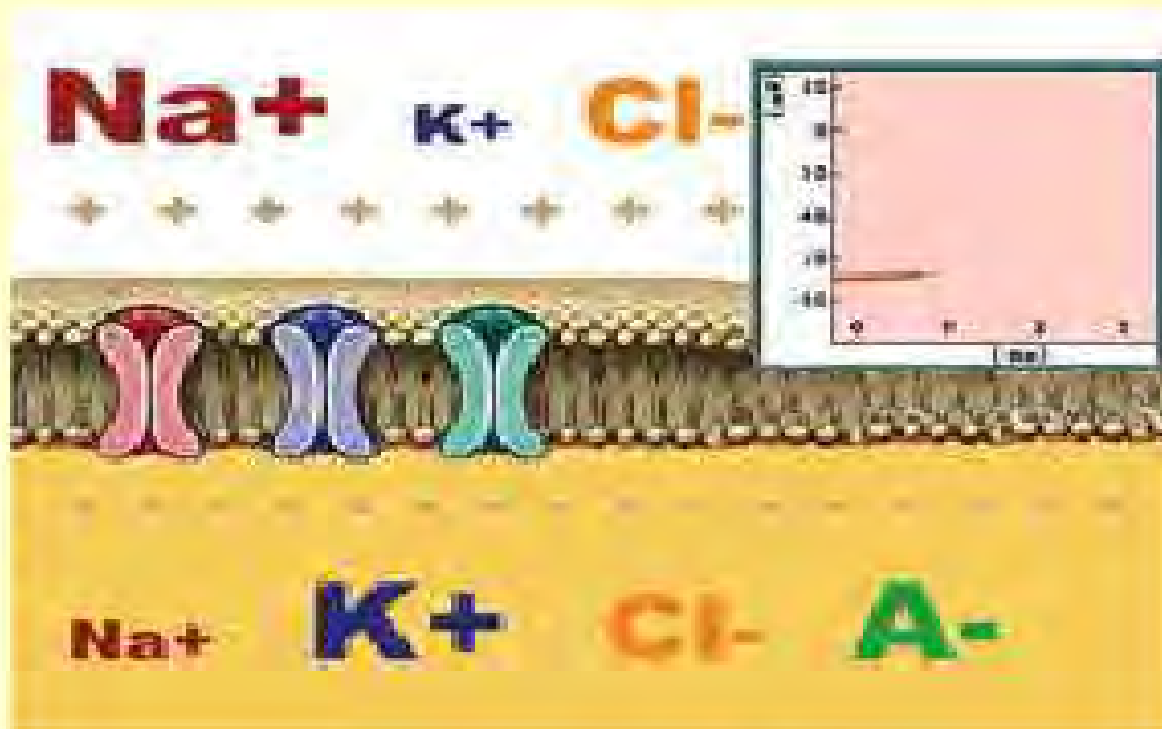
T-862

Figure 42.2b
How Does Information Flow in a Neuron?

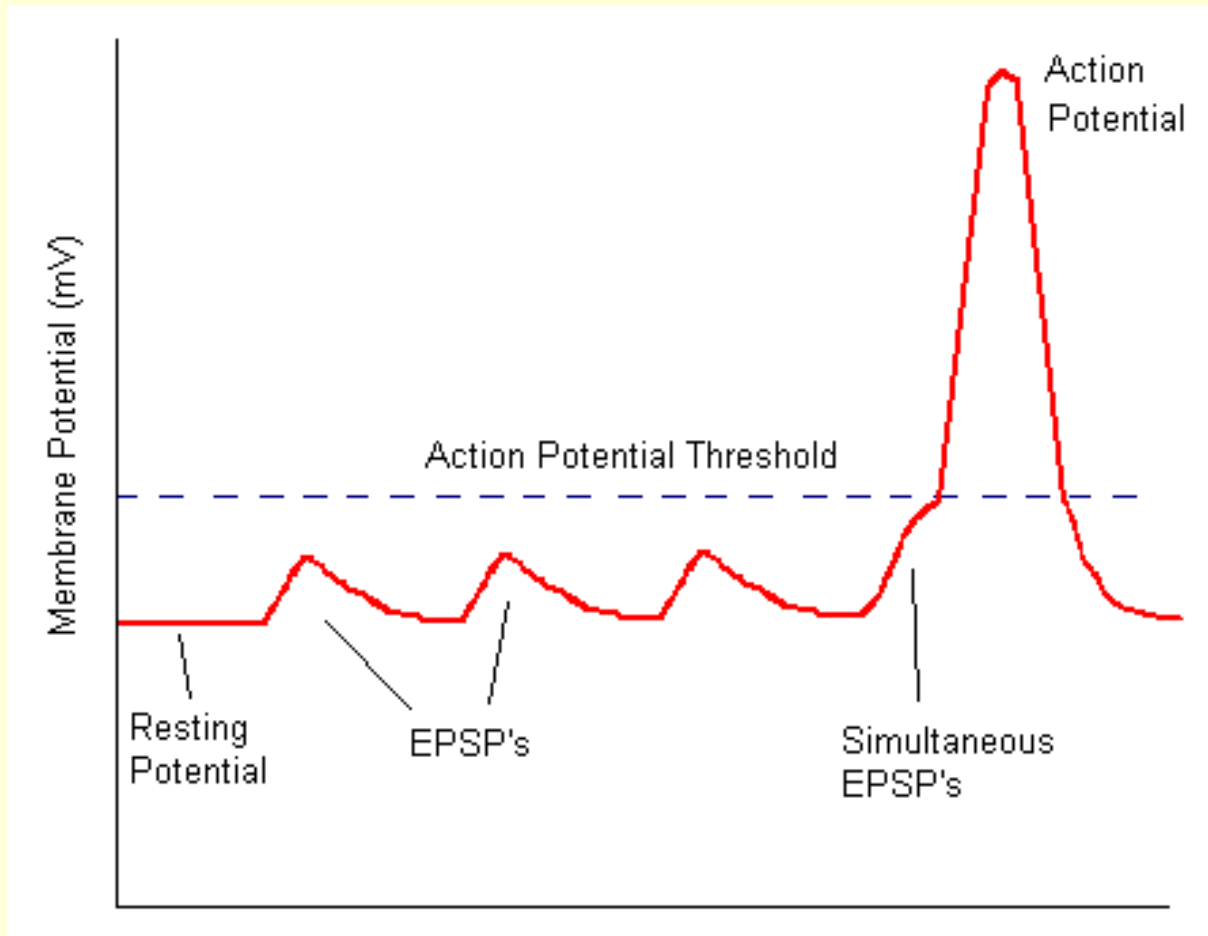


1. À l'état de repos, les canaux de la membrane du neurone créent une répartition inégale des charges : davantage de charges négatives à l'intérieur et plus de charges positives à l'extérieur.

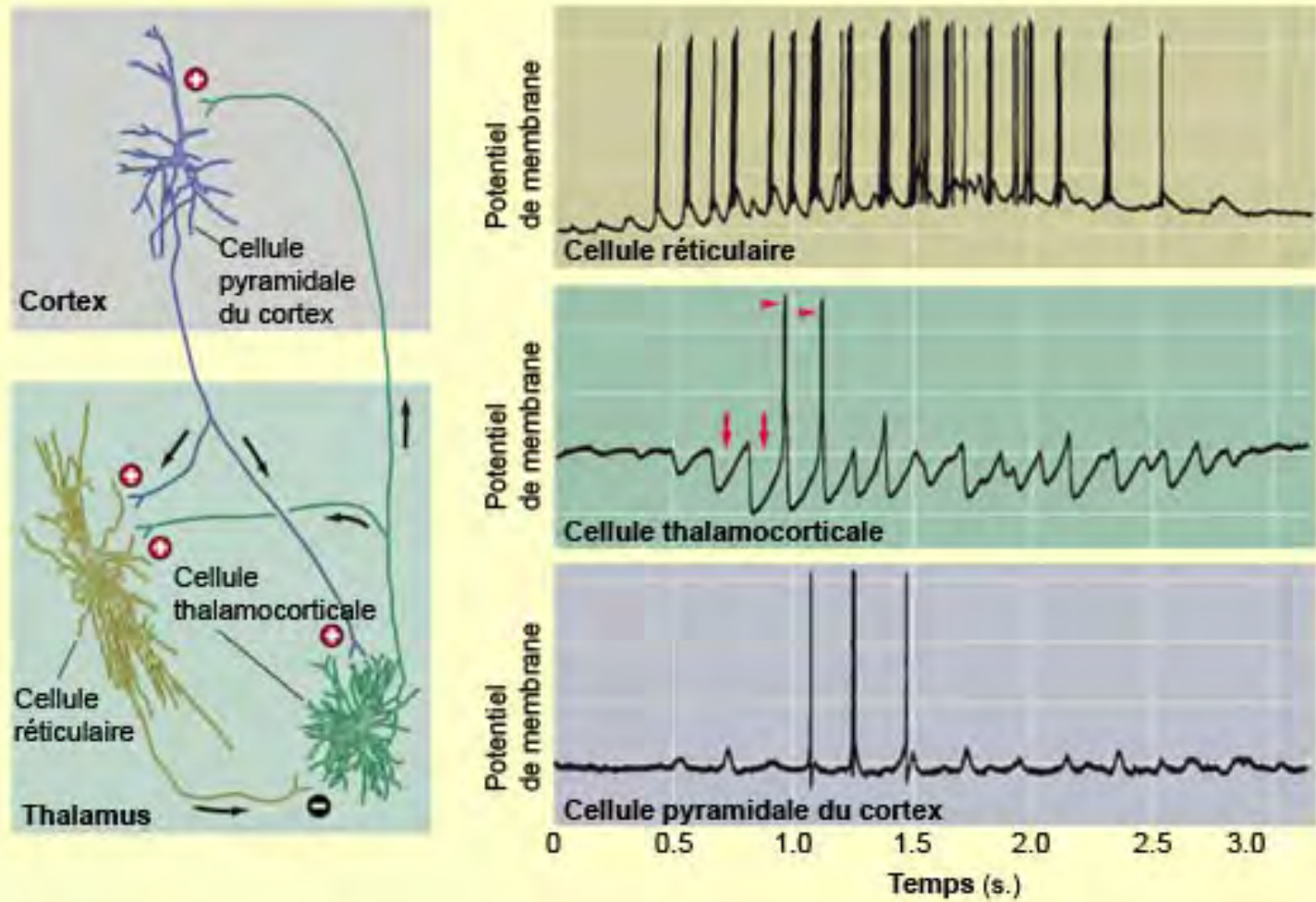




Étapes : 1 - 2 - 3 - 4



le « **potentiel d'action** », que l'on visualise ainsi sur un oscilloscope, se déclenche de manière « **tout ou rien** » quand l'excitation atteint un certain **seuil**



grâce à leurs prolongements, les neurones créent des **réseaux très interconnectés** où l'activité d'un neurone peut influencer l'activité de plusieurs autres

Voilà pour ce rapide survol de ce qui tient toujours avec la « théorie du neurone »...

La théorie (ou doctrine) du neurone :

1) **Le neurone** est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux;

2) Les neurones sont des cellules discrètes qui ne sont **pas reliées en continu entre elles**;

3) Un neurone est composé de 3 parties : les **dendrites, le corps cellulaire et l'axone**;

4) L'information circule le long d'un neurone **dans une direction** (des dendrites à l'axone, via le corps cellulaire).

- La théorie du neurone
 - Ce qu'on peut garder
 - **Tout ce qu'on sait maintenant qui lui manque...**

On va maintenant mettre la hache dedans et voir ce qui ne tient plus la route...

La théorie (ou doctrine) du neurone :

1) **Le neurone** est l'unité structurelle



neurone **dans une direction** (des dendrites à l'axone, via le corps cellulaire).

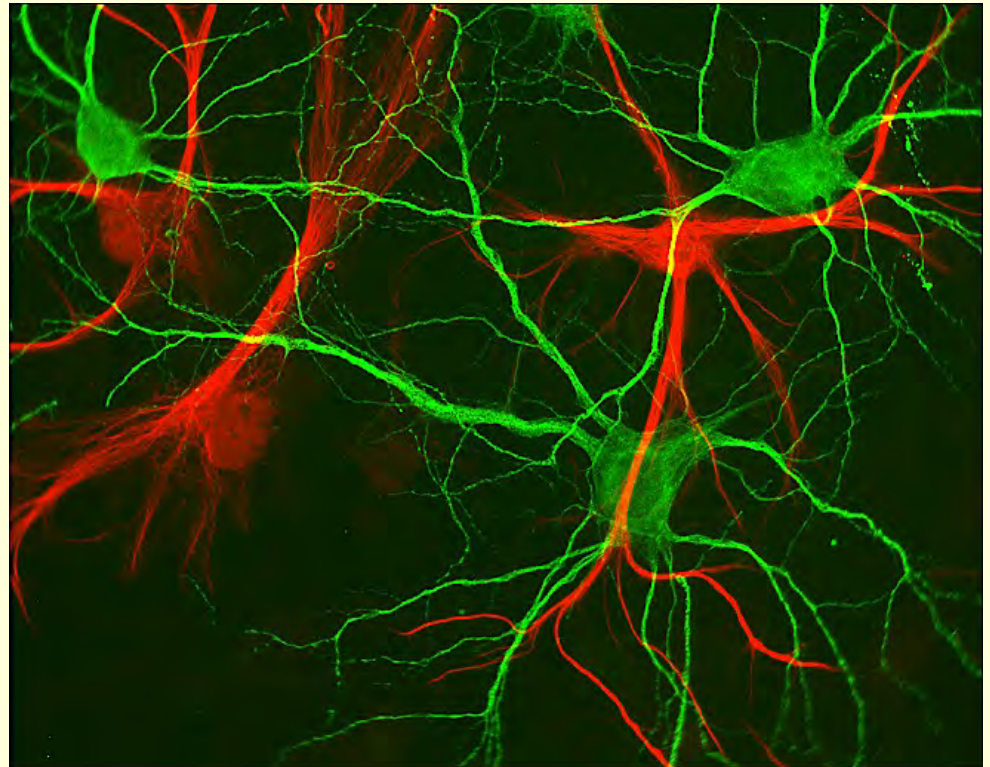
La théorie du neurone :

1) ~~Le neurone~~ est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux;

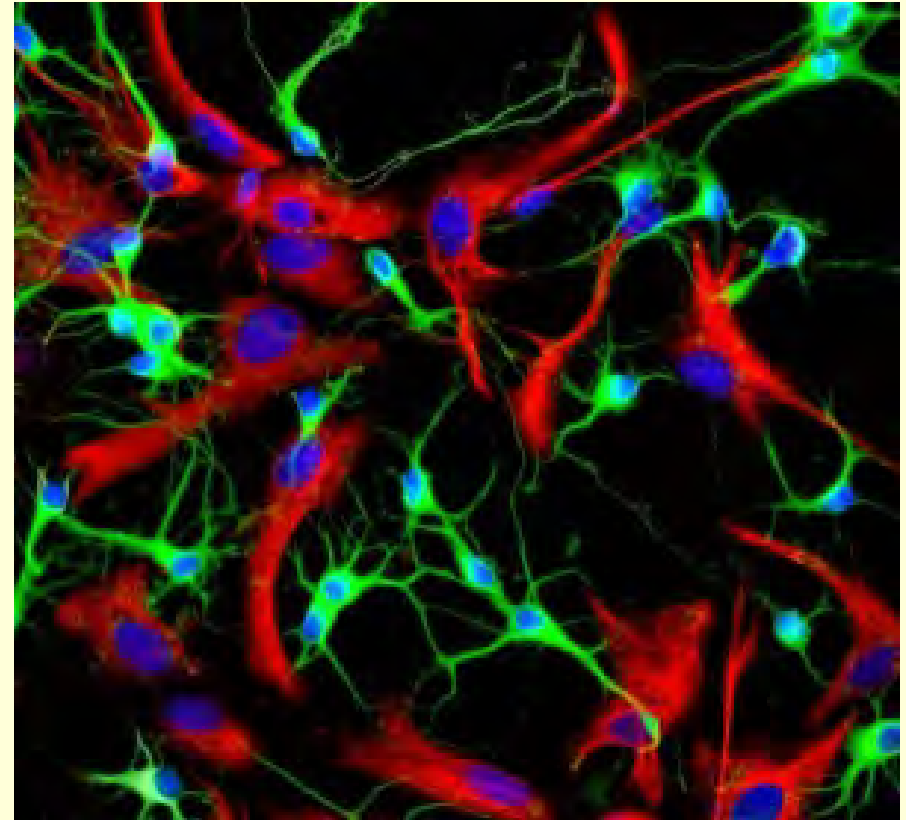
Il y a aussi « l'autre moitié du cerveau » :

les cellules gliales !

(en rouge ici,
et les neurones en vert)



Les cellules gliales, encore en rouge ici



85 000 000 000
cellules gliales

+

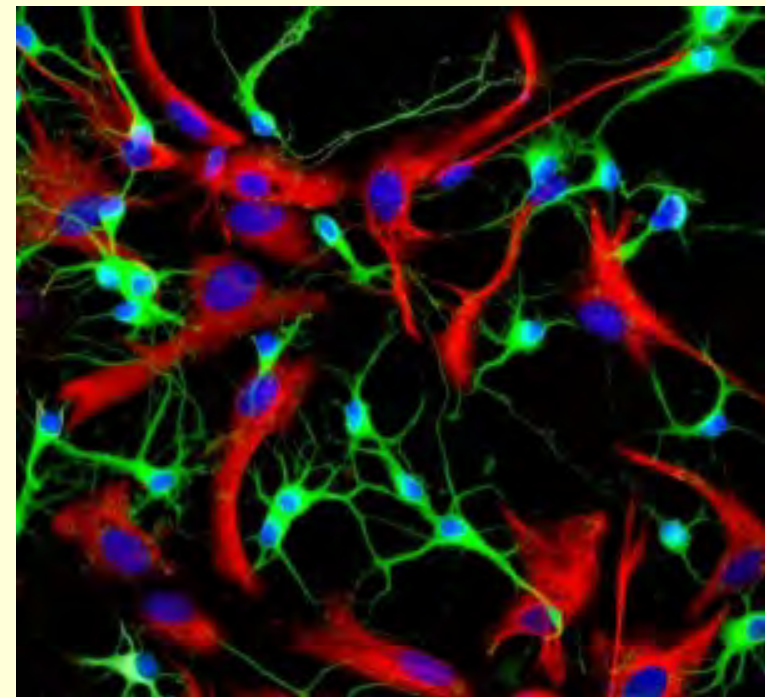
85 000 000 000
neurones !



Déjà, un vieux dogme à briser sur le nombre des cellules gliales:

La plupart des manuels de neurosciences affirment encore qu'il y a beaucoup plus de cellules gliales dans le cerveau que de neurones.

On lit souvent 10 fois plus.

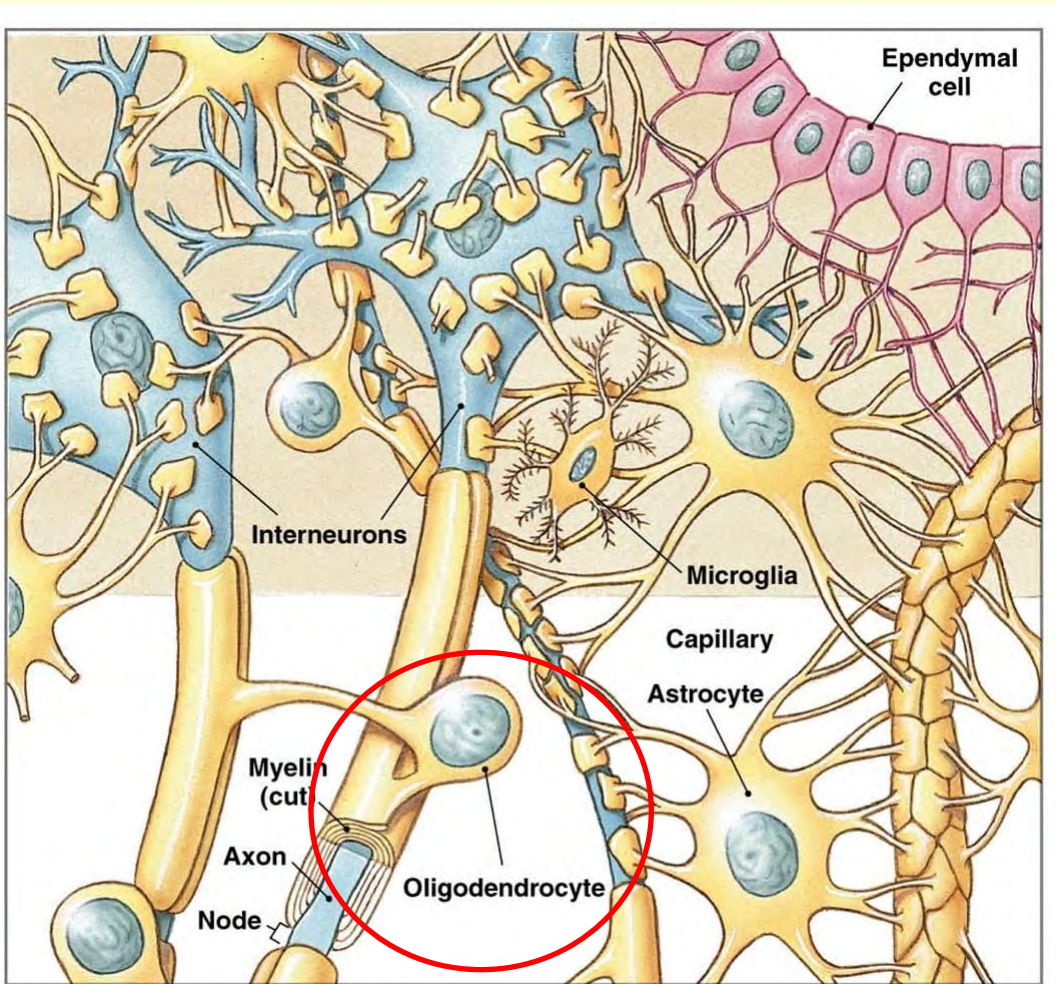


Or les études récentes penchent plus vers un ratio beaucoup plus conservateur, **autour de un pour un**.

Par exemple, en **2009**, Azevedo et ses collègues estiment qu'il y a environ **86 milliards de neurones et 85 milliards de cellules gliales** dans le cerveau humain adulte mâle.

Bien que ce ratio varie selon les structures cérébrales observées, et qu'il puissent être un peu plus élevé dans certaines structures sous-corticales où il y a beaucoup de cellules gliales, il ne dépasse jamais le deux pour un en faveur des cellules gliales dans le cortex.

Différents types de cellules gliales



En une phrase :
(on va détailler plus loin...)

Les **astrocytes** approvisionnent les neurones en nutriments et assurent l'équilibre du milieu extracellulaire.

La **microglie** : les macrophages du cerveau.

Les **oligodendrocytes** constituent la gaine de myéline qui entourent les axones de nombreux neurones.

Quelques autres découvertes récentes
sur les cellules gliales qui montrent qu'elles
**n'assurent définitivement pas qu'un rôle
de soutien ou de nutrition !**

Microglie

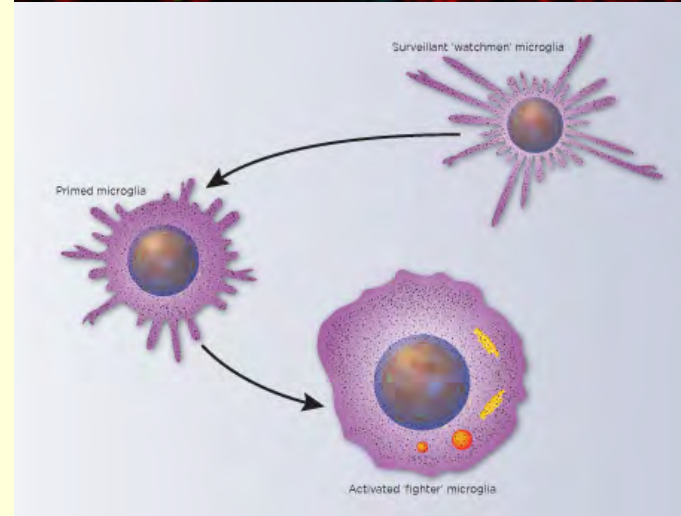
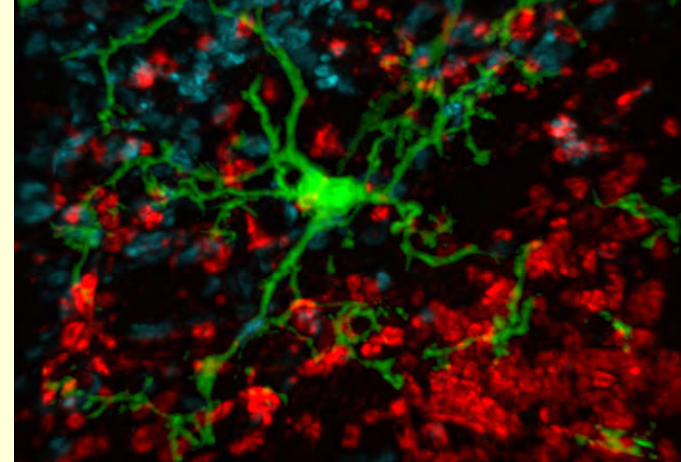
« Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma in Vivo » (2005)

<http://www.sciencemag.org/content/308/5726/1314.short>

On connaissait le rôle de **cellules immunitaire du cerveau** de la microglie. Mais on les croyait inactives quand il n'y avait pas de microbes à combattre ou de neurones morts à éliminer.

Mais un article de 2005 a révélé qu'au contraire les cellules microgliales **patrouillent constamment leur entourage** en déployant et rétractant leurs prolongements membranaires.

Elles “mangent” aussi littéralement les synapses rejetées durant le développement et probablement durant toute la vie adulte.



MICROGLIA STIMULATOR

viruses
bacteria



dead cells/debris



CNS toxins
ABeta40/42

damaged neurons



ischemia

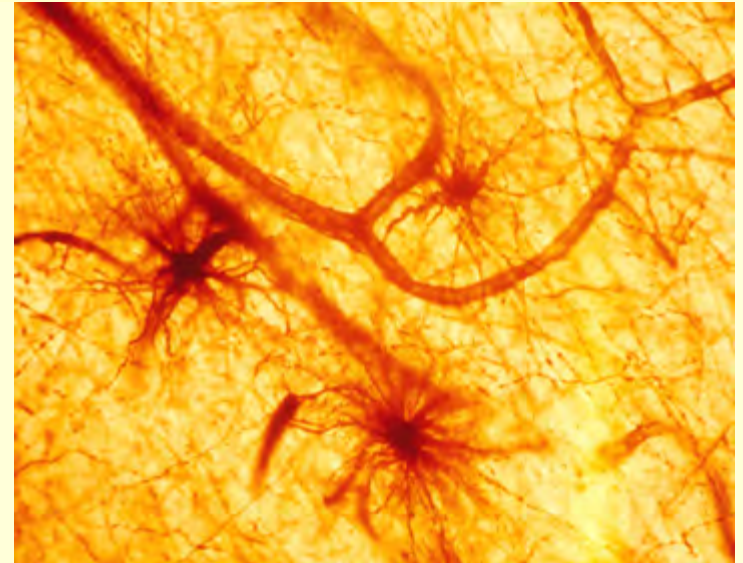
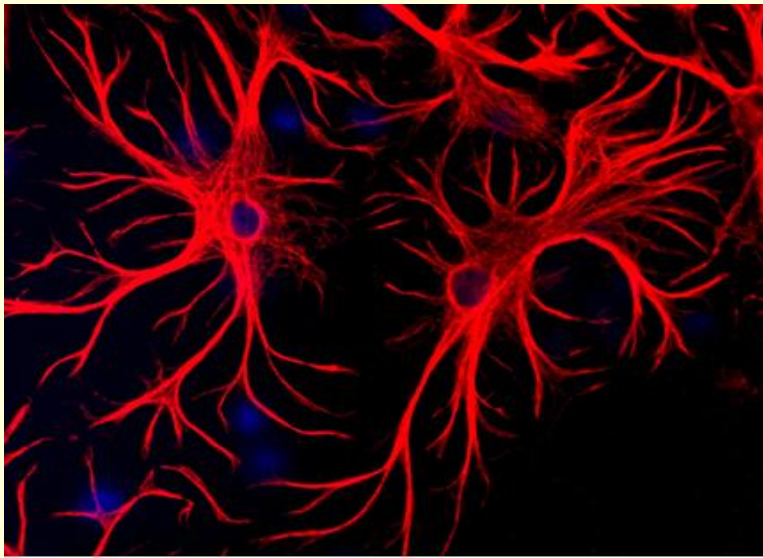
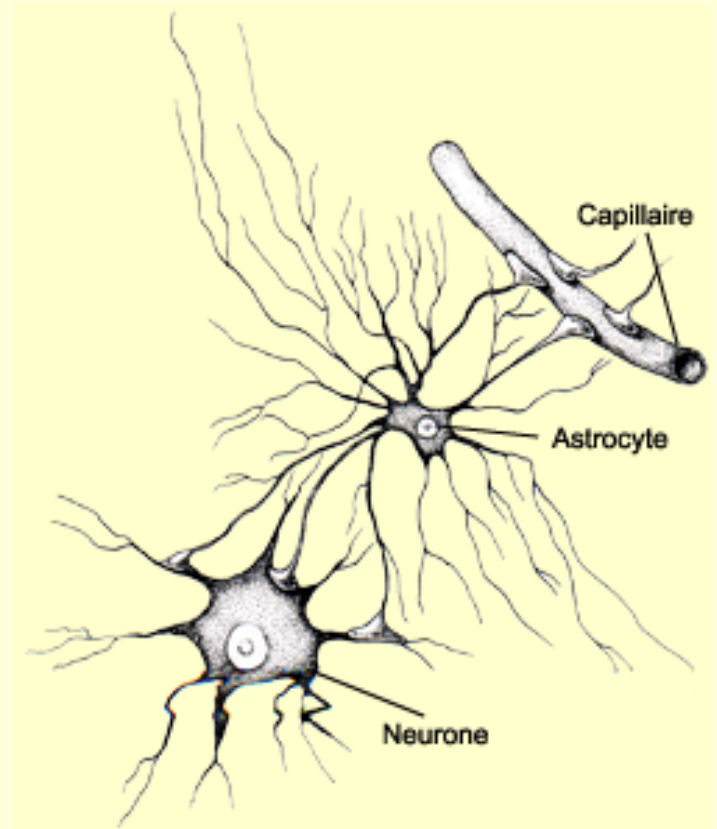


neuronal
degeneration

Astrocytes

On connaît depuis longtemps leur rôle de pourvoyeur du glucose nécessaires à l'activité nerveuse.

Grâce à leurs "pieds" apposés contre la paroi des capillaires sanguins cérébraux, le glucose peut pénétrer dans les astrocytes où il est partiellement métabolisé et retransmis aux neurones.



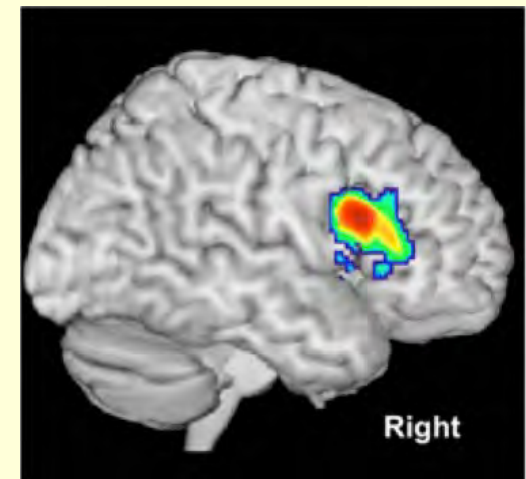
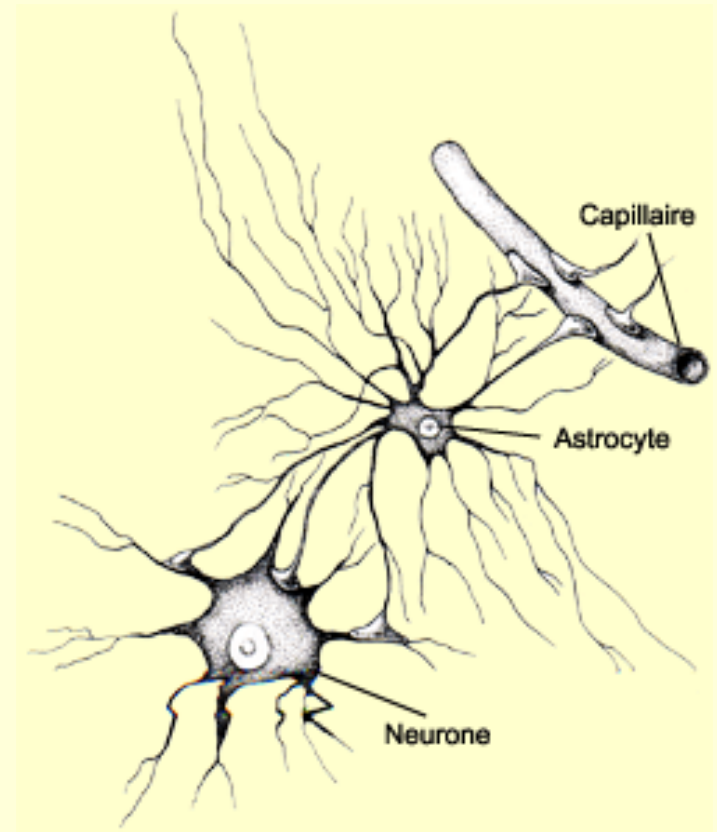
Astrocytes

On connaît depuis longtemps leur rôle de pourvoyeur du glucose nécessaires à l'activité nerveuse.

Grâce à leurs "pieds" apposés contre la paroi des capillaires sanguins cérébraux, le glucose peut pénétrer dans les astrocytes où il est partiellement métabolisé et retransmis aux neurones.

On sait qu'une activité neuronale plus intense dans une région du cerveau favorise un apport plus élevé de glucose **en activant le travail des astrocytes.**

C'est d'ailleurs le phénomène exploité par l'imagerie cérébrale...



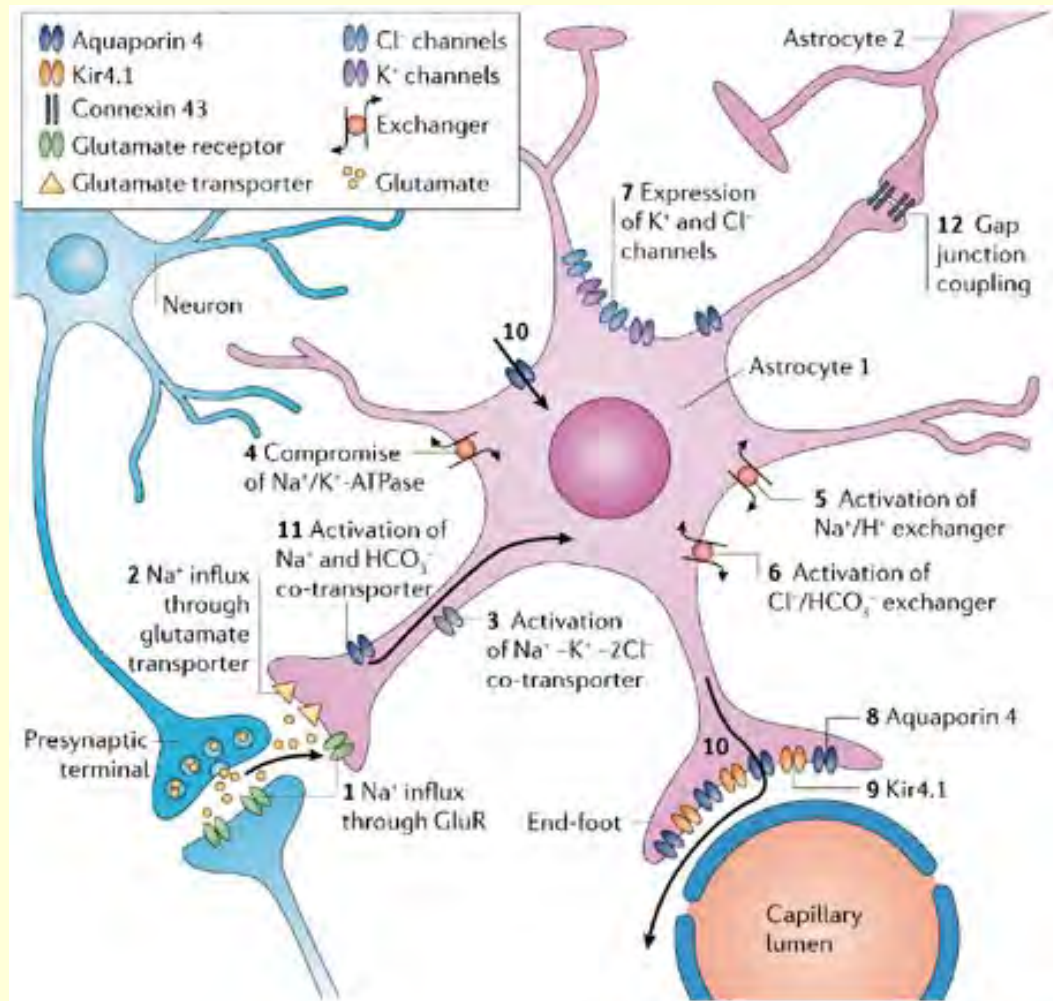
Glutamate Released from Glial Cells Synchronizes Neuronal Activity in the Hippocampus

María Cecilia Angulo, Andreï S. Kozlov, Serge Charpak, and Etienne Audinat. *The Journal of Neuroscience*,

4 August 2004.

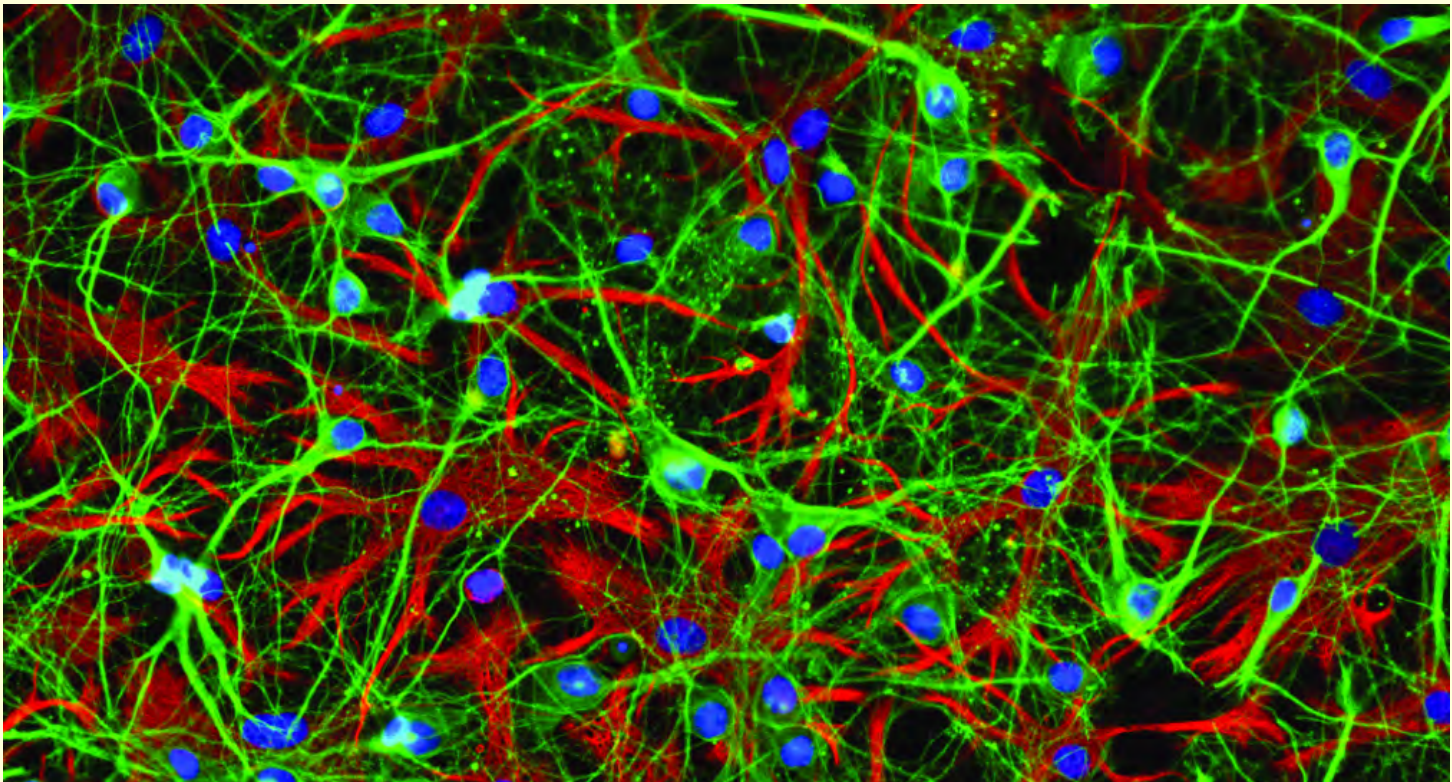
Cet article démontre que du **glutamate** relâché par des cellules gliales génère un courant transitoire

dans les neurones pyramidaux d'hippocampe de rats par l'entremise de **récepteurs NMDA**.



À cause de leur enchevêtrement avec de nombreux neurones :
possibilité pour les cellules gliales de contrôler simultanément
l'excitabilité de plusieurs neurones voisins.

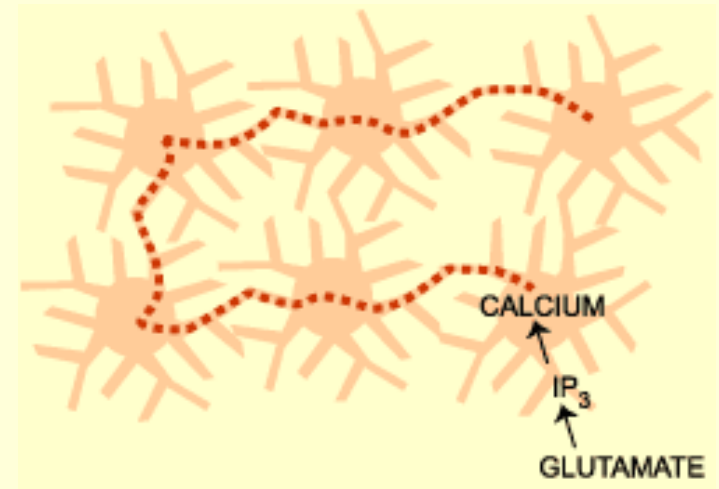
Et donc, selon ces auteurs, le glutamate relâché par les cellules gliales
contribue probablement à **synchroniser** l'activité neuronale dans
l'hippocampe.



Neurons and astrocytes isolated from rat hippocampus stained for DNA (blue), neuronal-specific β III-tubulin (green) and astrocyte-specific GFAP (red).

On sait aussi que les astrocytes sont **couplés** les uns aux autres par des "gap-jonctions" à travers lesquels peuvent circuler divers métabolites.

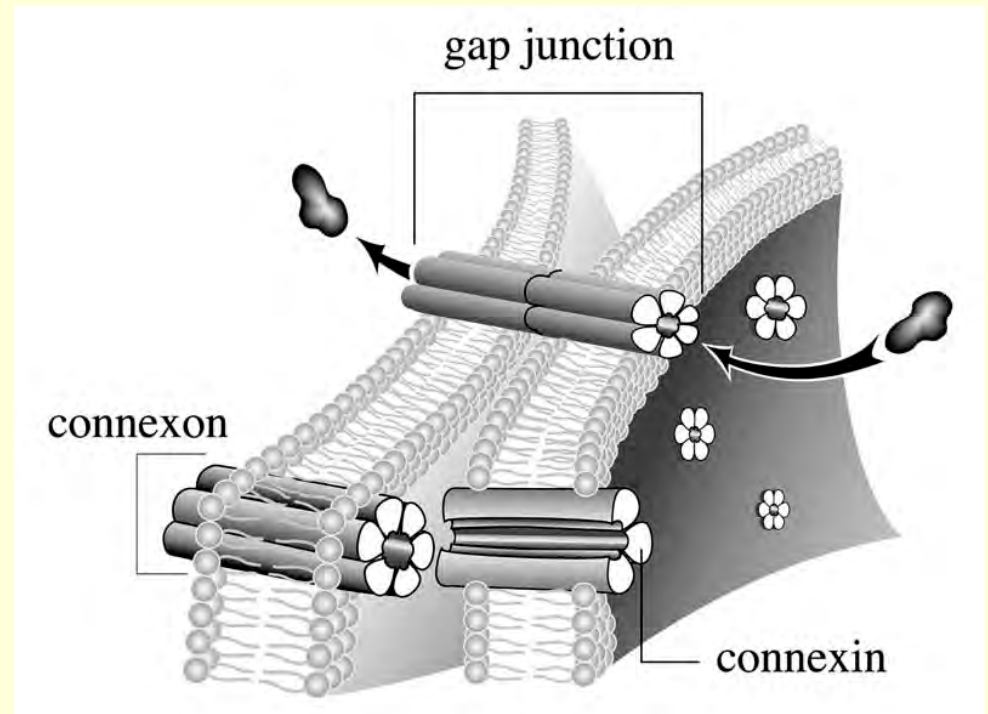
À travers ce réseau se propagent des **vagues d'ions calcium** dont l'effet régulateur pourrait se faire sentir dans un grand nombre de synapses entre neurones.



Vidéo de 10 sec. :

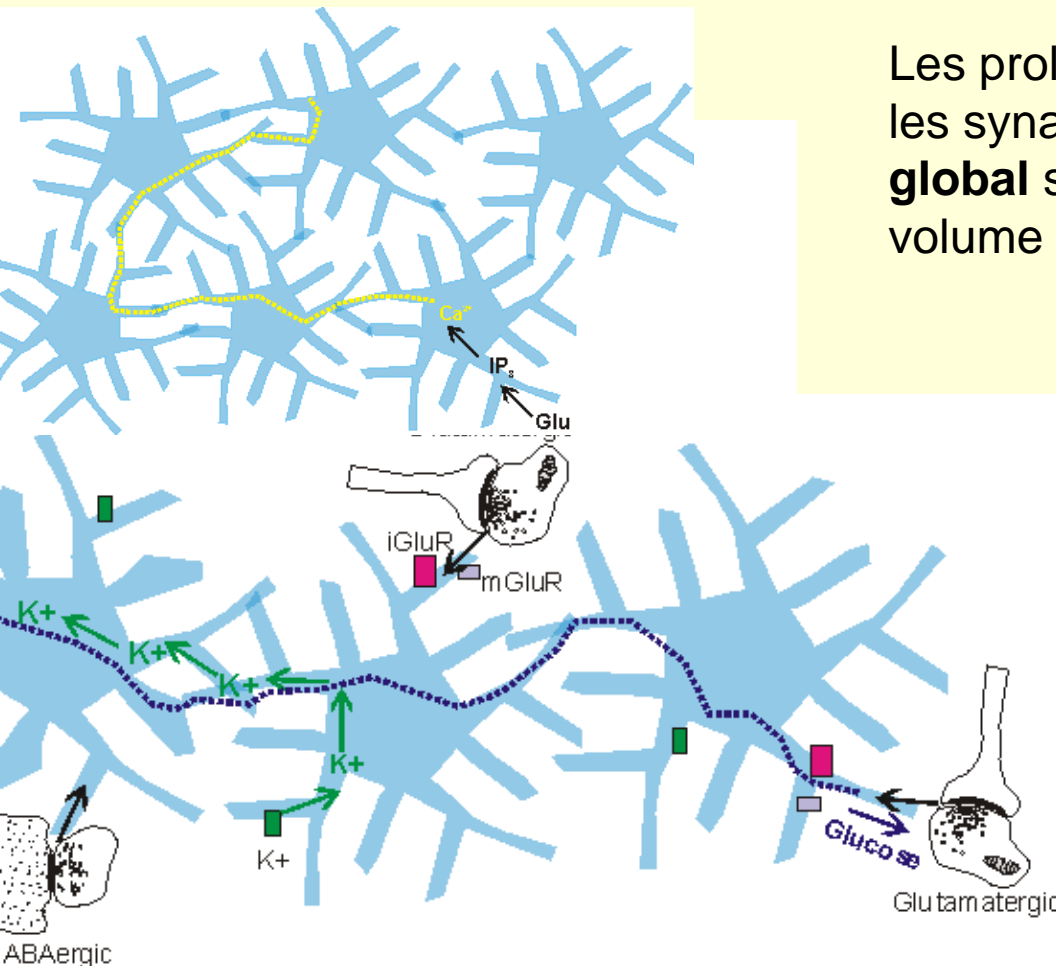
« This video captures the waves of calcium ions passing between rat astrocytes as they engage in non-electrical communication. »

<http://www.nature.com/news/neuroscience-map-the-other-brain-1.13654>

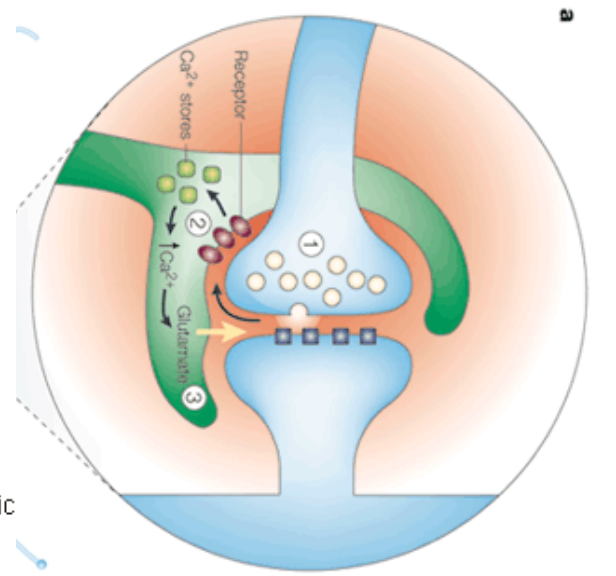


Emerging role for astroglial networks in information processing: from synapse to behavior,

Trends in Neurosciences, July 2013



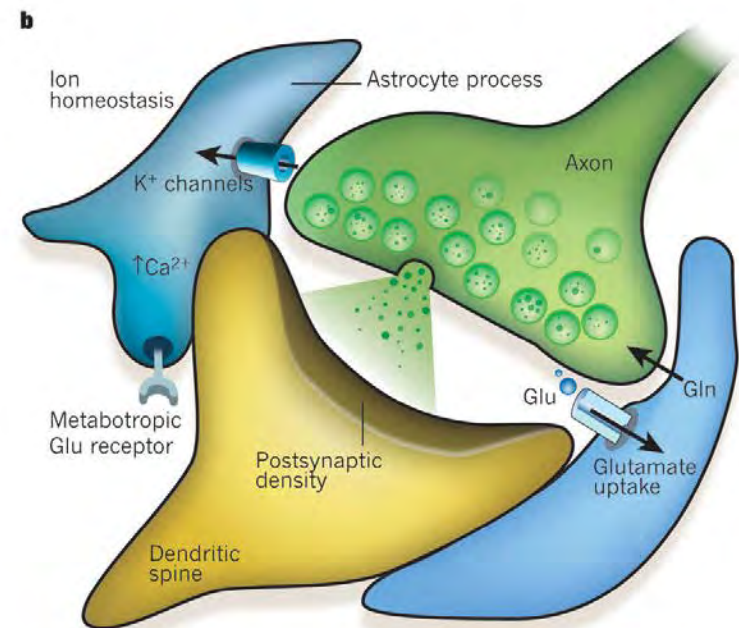
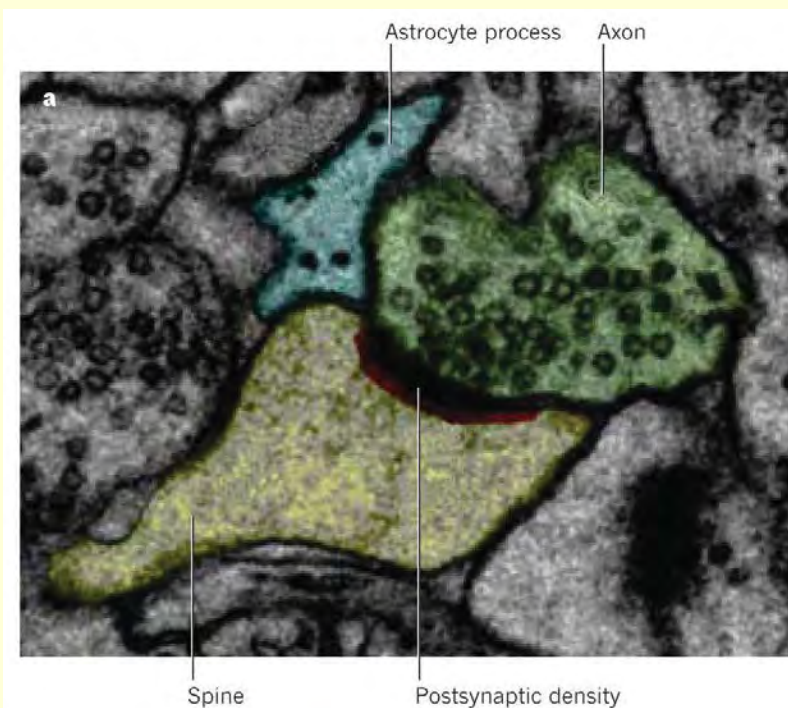
Les prolongements astrocytaires qui entourent les synapses pourraient **exercer un contrôle global** sur la concentration ionique et le volume aqueux dans les fentes synaptiques.



Tripartite synapses : astrocytes process and control synaptic information,

Trends in Neuroscience, Perea G,
Navarrete M, Araque A. **2009**

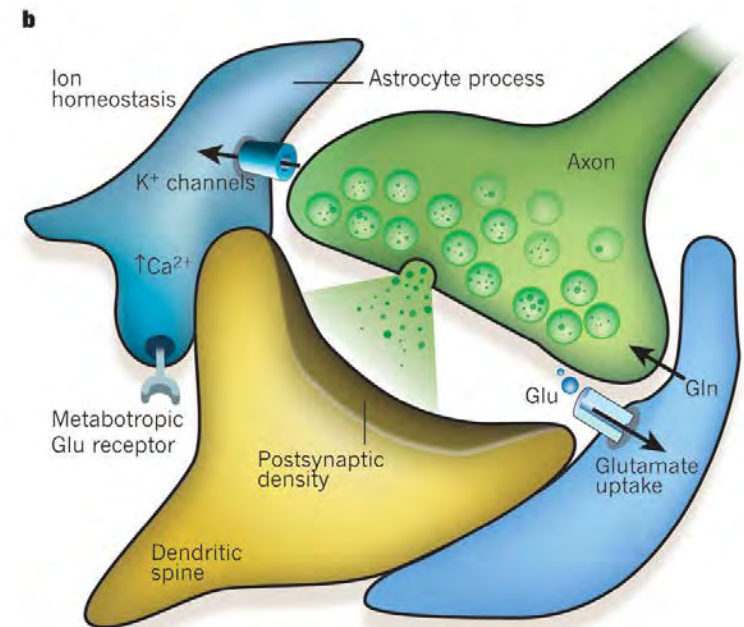
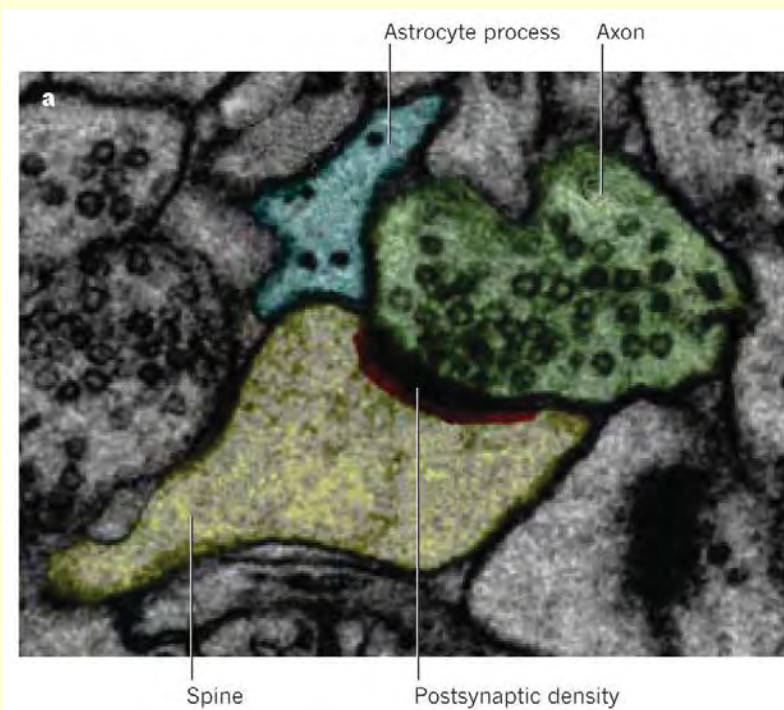
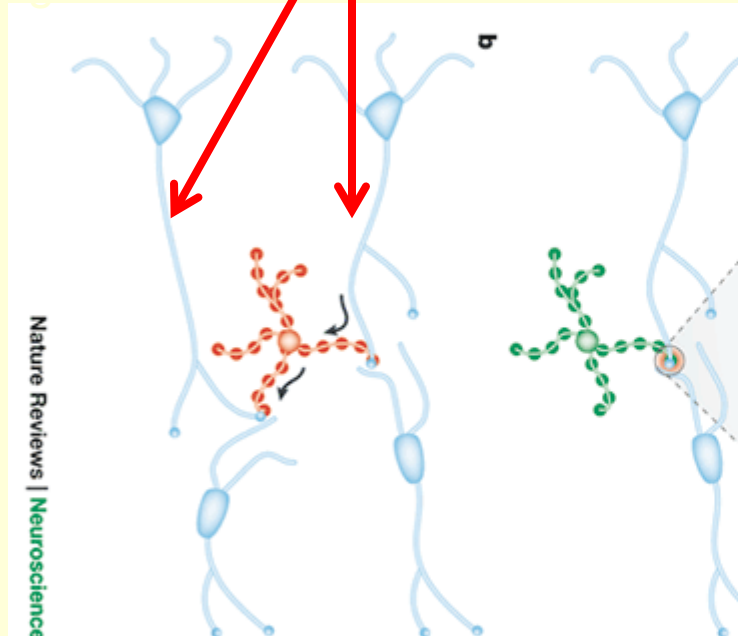
“**One human astrocyte**
(an intricate, bush-like cell)
can encompass, and therefore
influence, **two million**
synapses⁹.”



Tripartite synapses : astrocytes process and control synaptic information,

Trends in Neuroscience, Perea G,
Navarrete M, Araque A. **2009**

Idée (qui va revenir avec les oligodendrocytes)
qu'une cellule gliale (ici l'astrocyte)
peut influencer **plusieurs** circuits
de neurones.



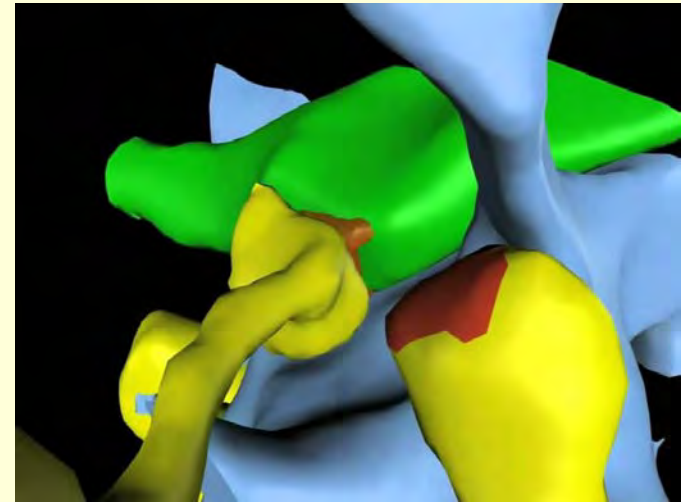
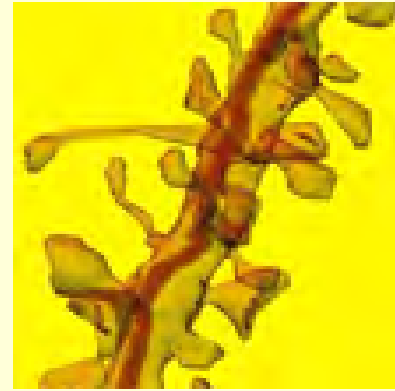
Richesse et complexité structurale du neurone

Waltz through hippocampal neuropil

Reconstruction of a block of hippocampus from a rat approximately 5 micrometers on a side from serial section transmission electron microscopy in the lab of Kristen Harris at the University of Texas at Austin in collaboration with Terry Sejnowski at the Salk Institute and Mary Kennedy at Caltech.

Voir le court segment du vidéo où l'on ajoute en bleu les **cellules gliales** (0:45 à 2:00):

<http://www.youtube.com/watch?v=FZT6c0V8fW4>



Ultrastructural Analysis of Hippocampal Neuropil from the Connectomics Perspective

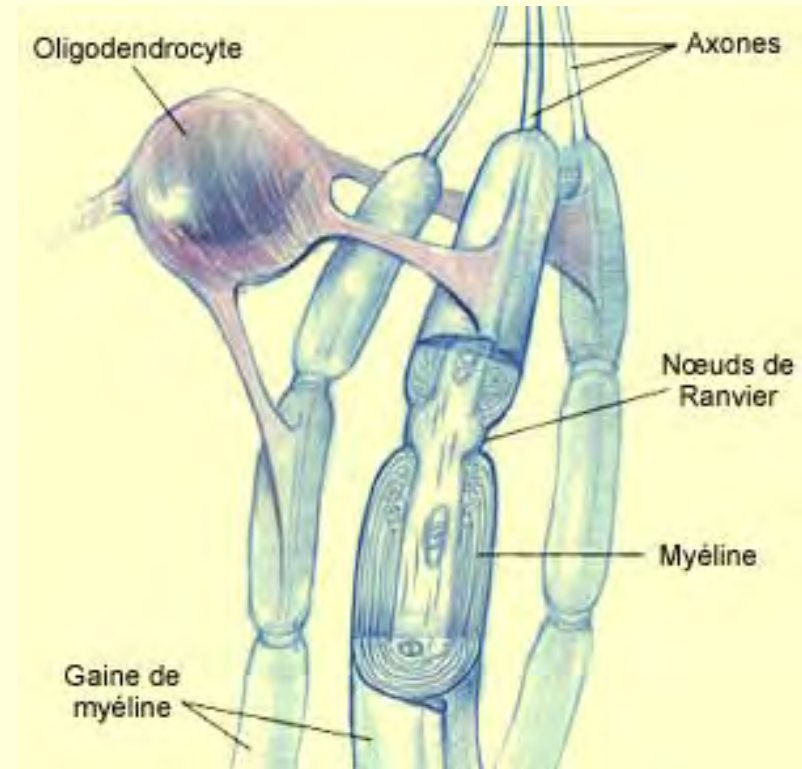
Neuron, Volume 67, Issue 6, p1009–1020, 23 September **2010**

<http://www.cell.com/neuron/abstract/S0896-6273%2810%2900624-0>

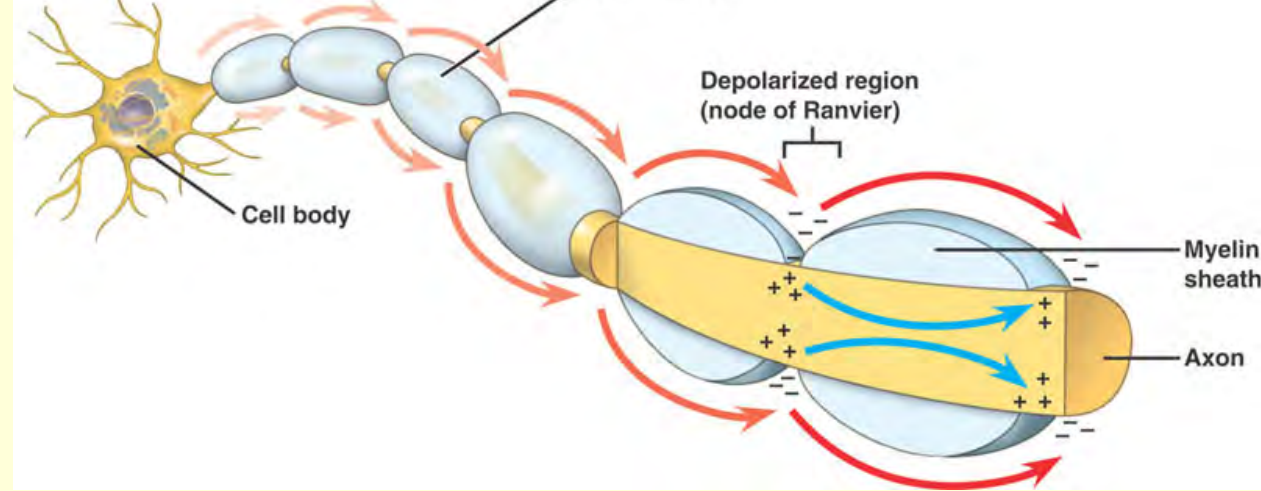
Oligodendrocyte

Certaines cellules gliales appelées oligodendrocytes s'enroulent autour de l'axone et forment une gaine isolante, un peu comme celle qui recouvrent les fils électriques.

Cette gaine faite d'une substance grasse appelée myéline permet à l'influx nerveux de **voyager plus vite dans l'axone.**



La gaine de myéline ne couvre cependant pas entièrement l'axone et en laisse de petites sections à découvert. Ces petits bouts d'axone exposés s'appellent les **nœuds de Ranvier**.



La gaine de myéline accélère la conduction nerveuse parce que le potentiel d'action **saute** littéralement d'un nœud de Ranvier à l'autre : ce n'est qu'à cet endroit que les échanges ioniques générant le potentiel d'action peuvent avoir lieu.

On parle alors de **conduction saltatoire** (qui " saute " d'un nœud à l'autre) par opposition à la propagation continue beaucoup plus lente qui survient dans les axones non myélinisés.

C'est comme si l'on enroulait du ruban adhésif autour d'un boyau d'arrosage rempli de trous pour augmenter la pression de l'eau.

À quelle vitesse voyage l'influx nerveux ?

Type de fibre nerveuse	Information véhiculée	Gaine de myéline	Diamètre (en micro-mètres)	Vitesse de conduction (en m/s)
A-alpha	Proprioception	myélinisée	13 - 20	80 - 120
A-beta	Toucher	myélinisée	6 - 12	35 - 90
A-delta	Douleur (mécanique et thermique)	myélinisée	1 - 5	5 - 40
C	Douleur (mécanique, thermique et chimique)	non-myélinisée	0.2 - 1.5	0.5 - 2



300 à
400 km/h



120 à
300 km/h



40 à
120 km/h



2 à
7 km/h

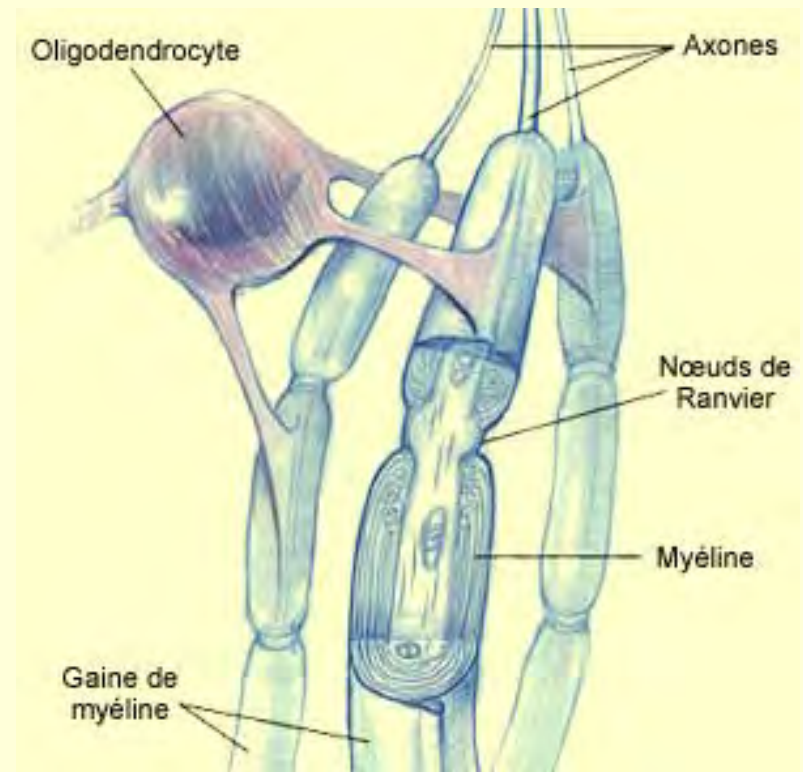
L'électricité ou la **lumière** voyage environ 1 millions de fois plus vite que l'influx nerveux !

Spiking and nonspiking classes of oligodendrocyte precursor glia in CNS white matter.

Ragnhildur Káradóttir et al., Nature Neuroscience 11, 450 - 456 (2008)

Des **oligodendrocytes**, qui reçoivent des input synaptiques d'axones, peuvent **produire des potentiels d'action !**

En quoi est-ce si extraordinaire ?

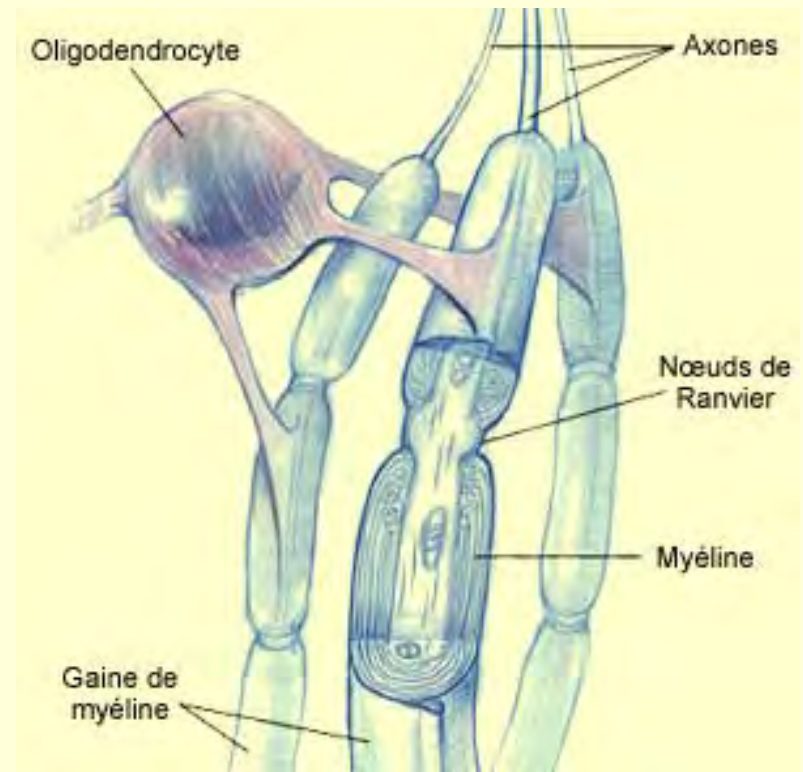


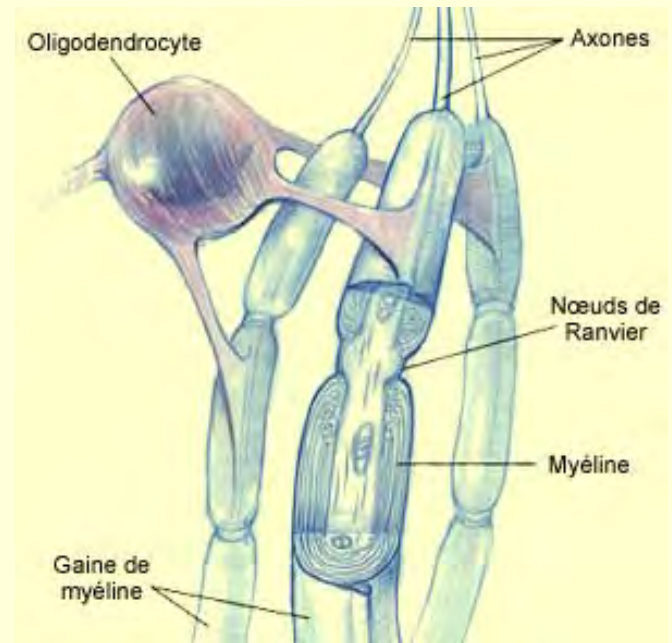
Spiking and nonspiking classes of oligodendrocyte precursor glia in CNS white matter.

Ragnhildur Káradóttir et al., Nature Neuroscience 11, 450 - 456 (2008)

Parce que par définition, l'incapacité des cellules gliales à produire des potentiels d'action est l'une des principales choses **supposées les distinguer des neurones !**

Et ce n'est pas tout...





Oligodendrocytes Changing the Rules:

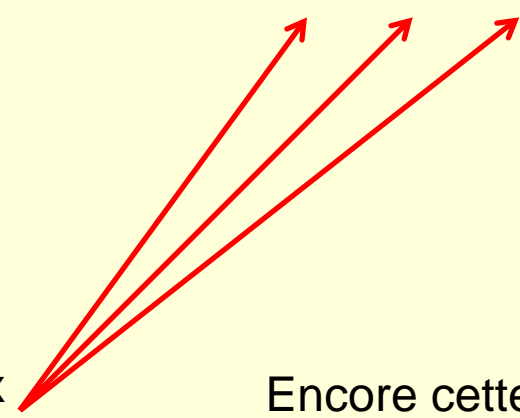
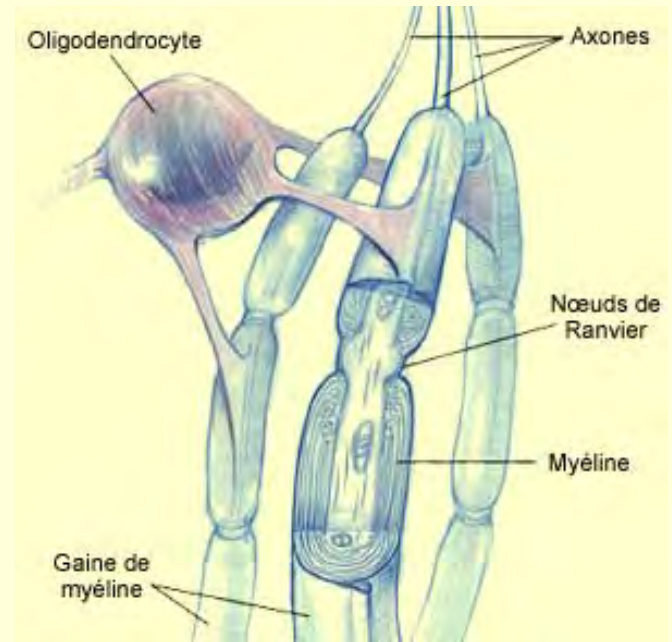
Action Potentials in Glia and Oligodendrocytes Controlling Action Potentials,

R. Douglas Fields, Neuroscientist. **2008** December; 14(6): 540–543.

Les oligodendrocytes de l'hippocampe de rat sont non seulement dépolarisés par l'activité des neurones qu'ils isolent avec leur gaine de myéline,

mais quand ils le sont (dépolarisés), ils **favorisent la conduction nerveuse sur ces axones.**

Cela suggère donc un rôle dynamique de la gaine de myéline dans la régulation de l'influx nerveux qui permettrait la **synchronisation** des différents neurones isolés par un même oligodendrocyte.



Encore cette intimité des cellules gliales avec les neurones et cette idée de synchronisation de leur activité...

Bref :

THE
OTHER BRAIN



From Dementia to Schizophrenia,
How New Discoveries about the
Brain Are Revolutionizing Medicine
and Science

R. DOUGLAS FIELDS, Ph.D.

“**Most neuroscientists are still extremely** “neuron-centric,” thinking almost exclusively in terms of neuronal activity when explaining brain function, while ignoring glia..”

- Mo Costandi,
scientific writer

"It's very obvious that we have to redefine our approach to the brain, and to stop dividing it into neurons and glia.“

- Alexei Verkhratsky,
neurophysiologist,
University of Manchester

Comment expliquer la **méconnaissance** générale que l'on observe encore à propos des cellules gliales et du rôle important qu'elles semblent jouer dans la communication cérébrale ?

Mapping the Other Brain,

by R. Douglas Fields

http://worldsciencefestival.com/videos/world_science_festival_mapping_the_other_brain_by_douglas_fields

Pour Douglas Fields, les cellules gliales ont été négligées pour 3 raisons :

(1) Les neurobiologistes sont **encore formés selon la théorie du neurone** qui veut que toute l'intégration de l'information dans le cerveau se fait par la communication entre les neurones;

(2) Les neurophysiologistes utilisent des électrodes qui ne sont **pas les bons outils** pour observer la communication entre les cellules gliales qui ne communiquent généralement pas par des influx nerveux.

La communication entre les cellules gliales ne fut révélée que dans les années 1980 quand de nouvelles techniques ont permis **de visualiser les flux d'ions calcium** en utilisant des marqueurs fluorescents du calcium.

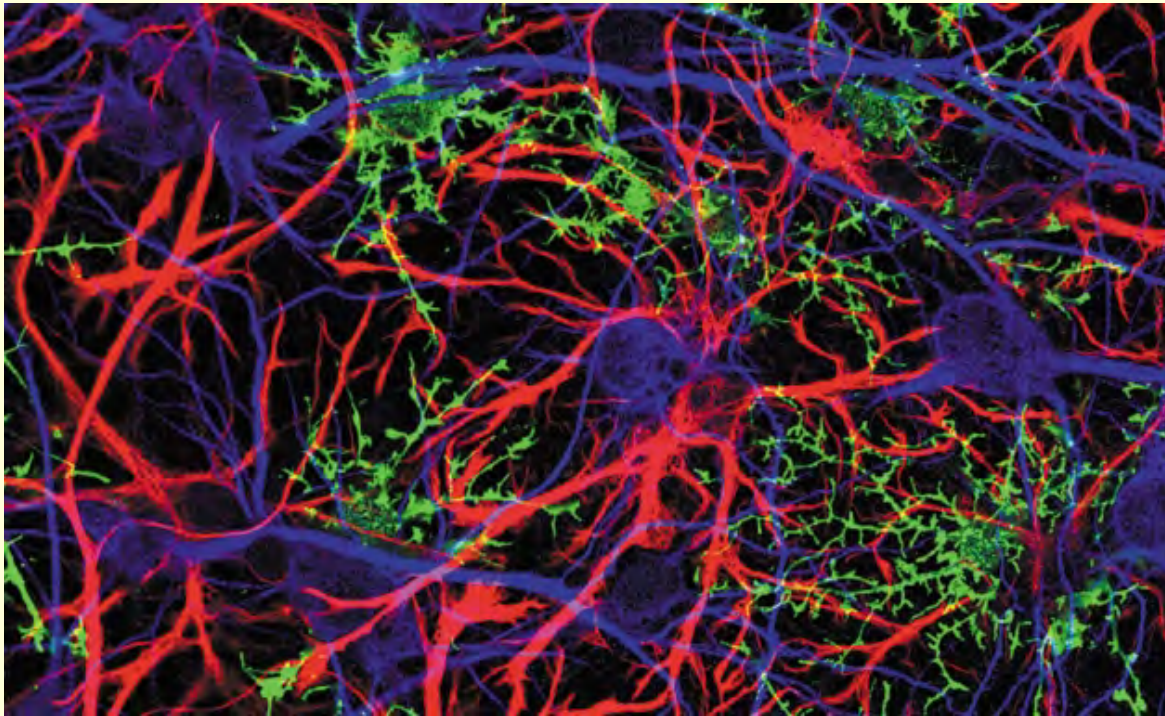
(3) L'aspect "business" de la science : les recherches sur les cellules gliales n'étant pas perçues comme importantes, elles étaient **peu subventionnées ni publiées dans les revues importantes** car pas jugées d'un grand intérêt. D'où un cercel vicieux qui les maintenaient relativement méconnues.



(3) L'aspect "business" de la science : les recherches sur les cellules gliales n'étant pas perçues comme importantes, elles étaient **peu subventionnées ni publiées dans les revues importantes** car pas jugées d'un grand intérêt. D'où un cercel vicieux qui les maintenaient relativement méconnues.

“When experts on neuronal plasticity and computational neuroscience came together with glial experts at a workshop in February (2013) [...], **our unanimous conclusion was that neurons working alone provide only a partial explanation for complex cognitive processes**, such as the formation of memories.

The complex branching structure of glial cells and their relatively slow chemical (as opposed to electrical) signalling in fact make them **better suited than neurons to certain cognitive processes**. [...] which take place over hours, days and weeks, not in milliseconds or seconds.”

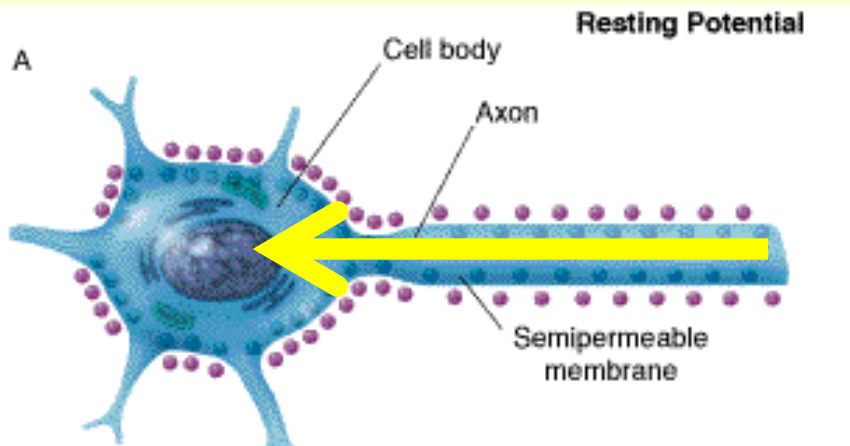


Astrocytes (red) and immature **oligodendrocytes** (green), types of glial cell, intertwine with **neurons** (blue) from the brain's hippocampus.

<http://www.nature.com/news/neuroscience-map-the-other-brain-1.13654>

Nature, September **2013**

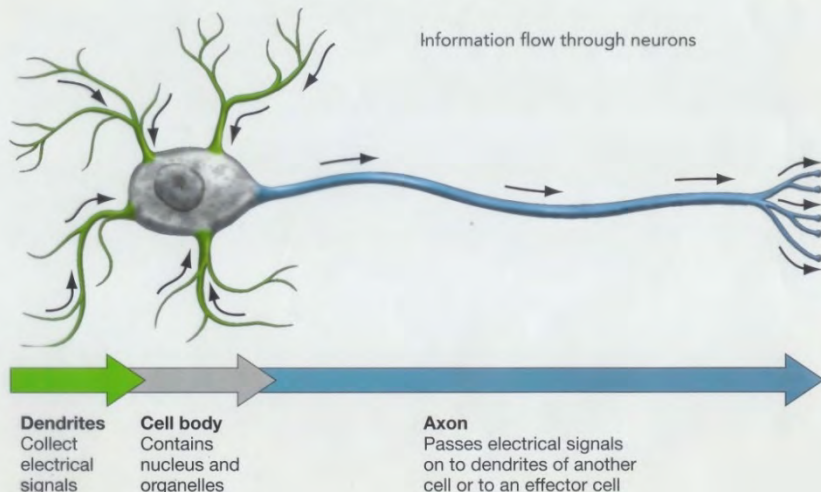
Des couplages électriques donnent lieu à des potentiels d'action antidromiques.



T-862

Figure 42.2b
How Does Information Flow in a Neuron?

Information flow through neurons



La « théorie du neurone » :

1) **Le neurone** est l'unité structurelle et fonctionnelle de base du système nerveux;

2) Les neurones sont des cellules discrètes qui ne sont **pas reliées en continu entre elles**;

3) Un neurone est composé de 3 parties : les **dendrites**, le **corps cellulaire** et l'**axone**;

4) L'information circule le long d'un neurone **dans une direction** (des dendrites à l'axone, via le corps cellulaire).

Neuron. **2001** Sep 13;31(5):831-40.

Axo-axonal coupling.

A novel mechanism for ultrafast neuronal communication.

Schmitz D, et al.

Information processing in the axon.

Dominique Debanne. Nature Reviews Neuroscience 5, 304-316

(April **2004**)

« the functional capabilities of axons are much **more diverse than traditionally thought.** »

Electrotonic Coupling between Pyramidal Neurons in the Neocortex

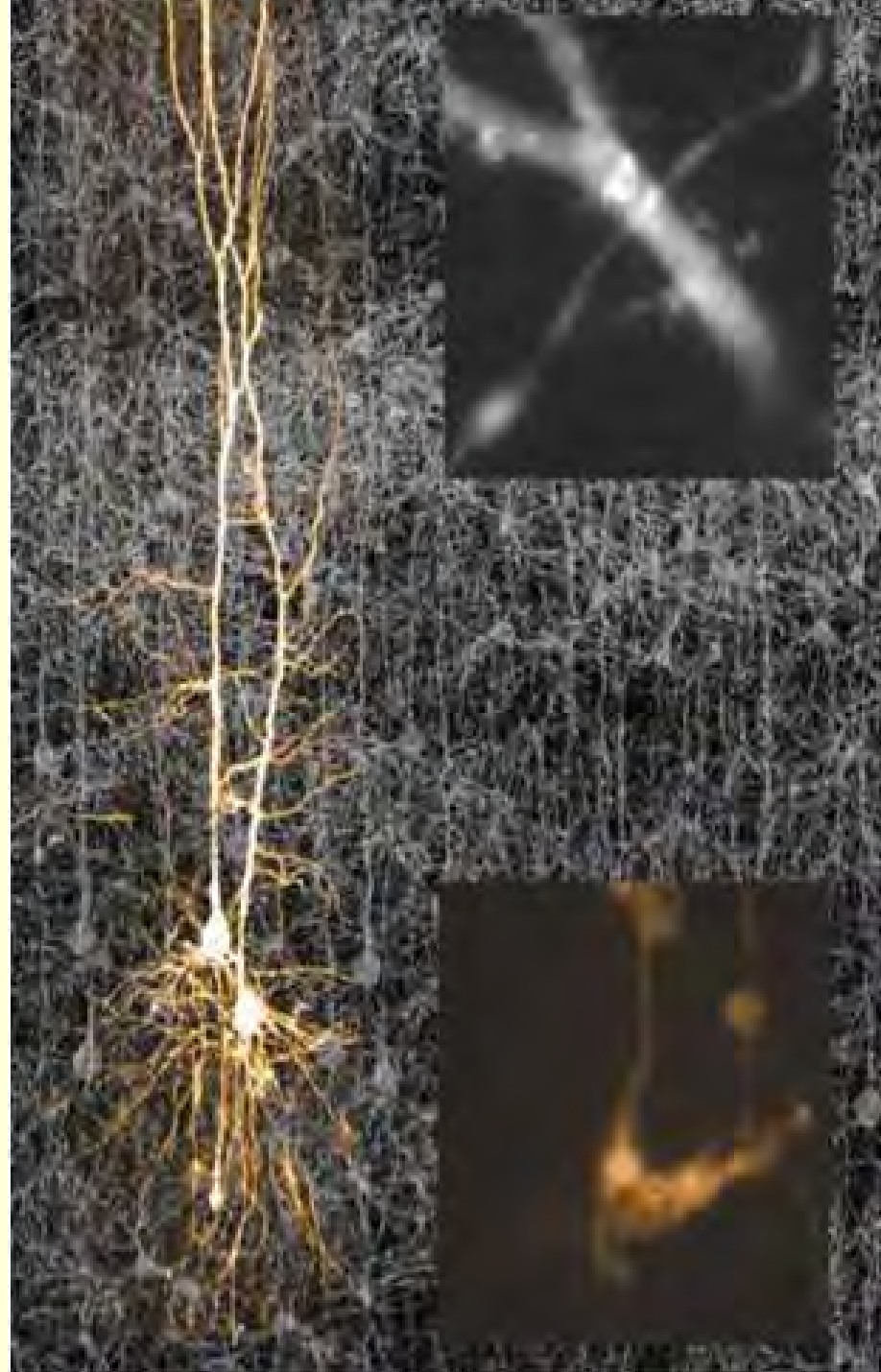
Yun Wang mail, et al., April 26, 2010

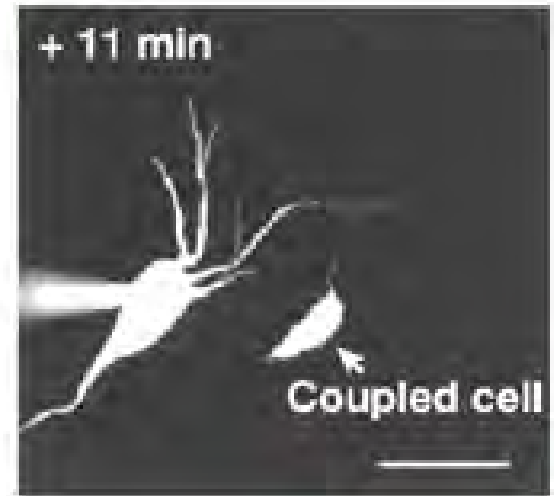
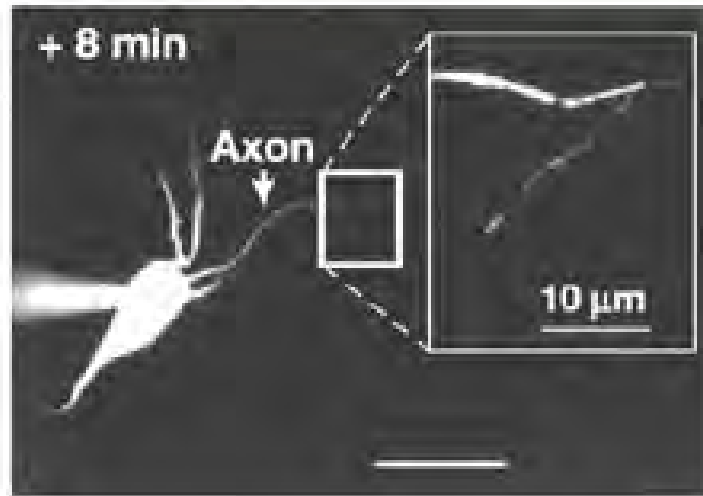
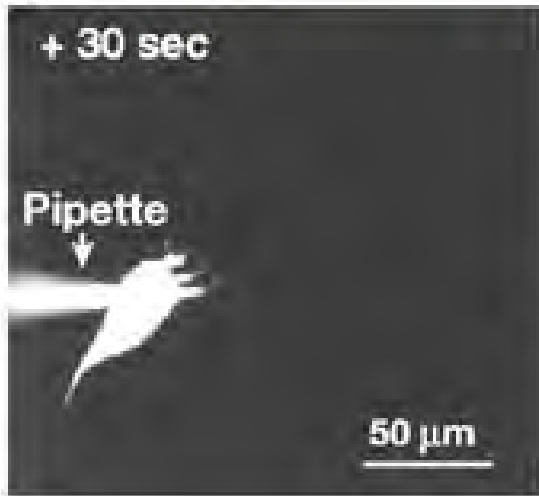
Couplages électriques enregistrés
entre des **neurones pyramidaux**

dans le **cortex préfrontal médian**
et dans le **cortex visuel**
du rat et du furet.

Potentiels d'action parfaitement
synchronisés entre
les neurones pyramidaux couplés.

Suggère un rôle dans la
synchronisation neuronale
dans le cortex...



b

Nature Reviews | **Neuroscience**

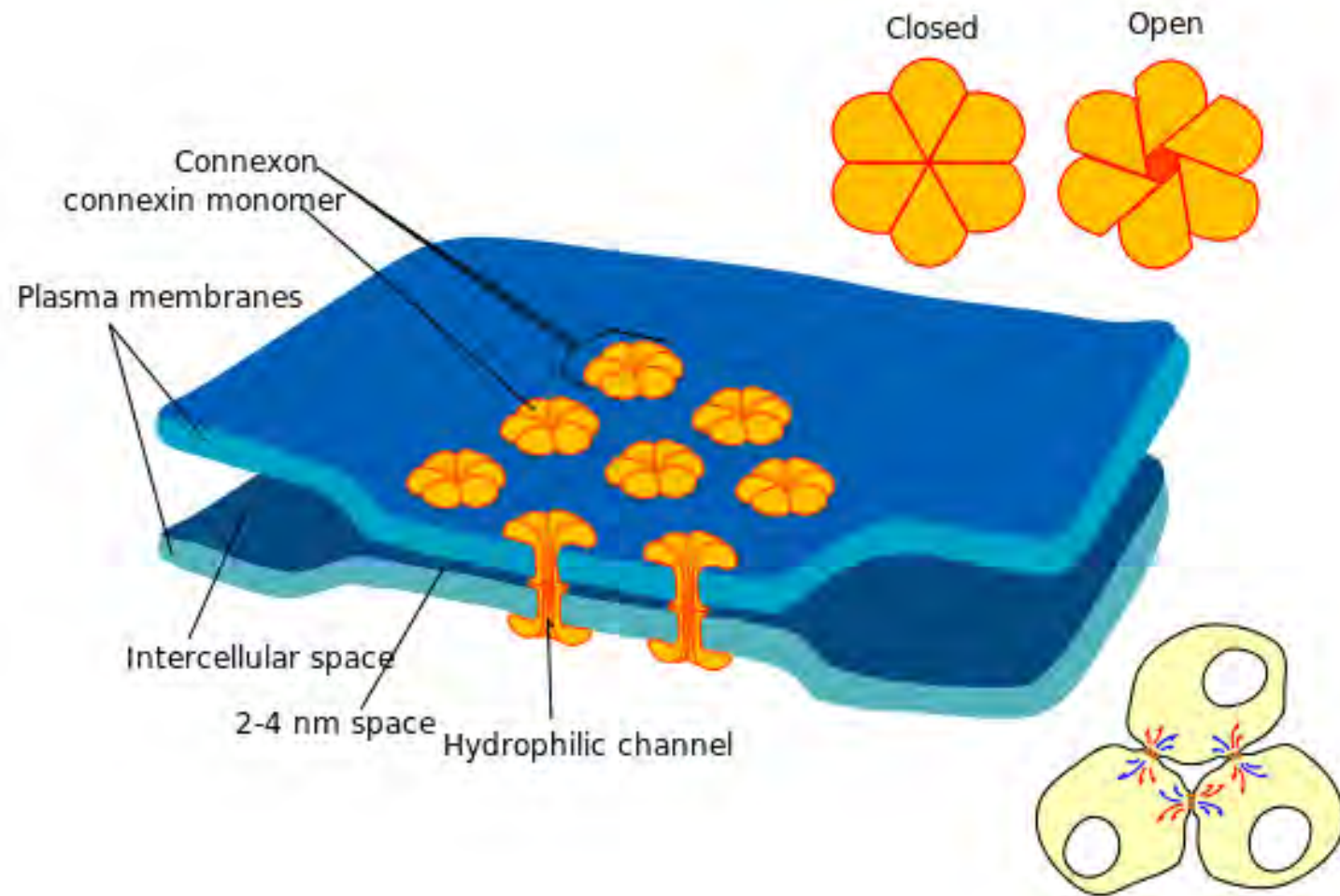
Données anatomiques :

Information processing in the axon.

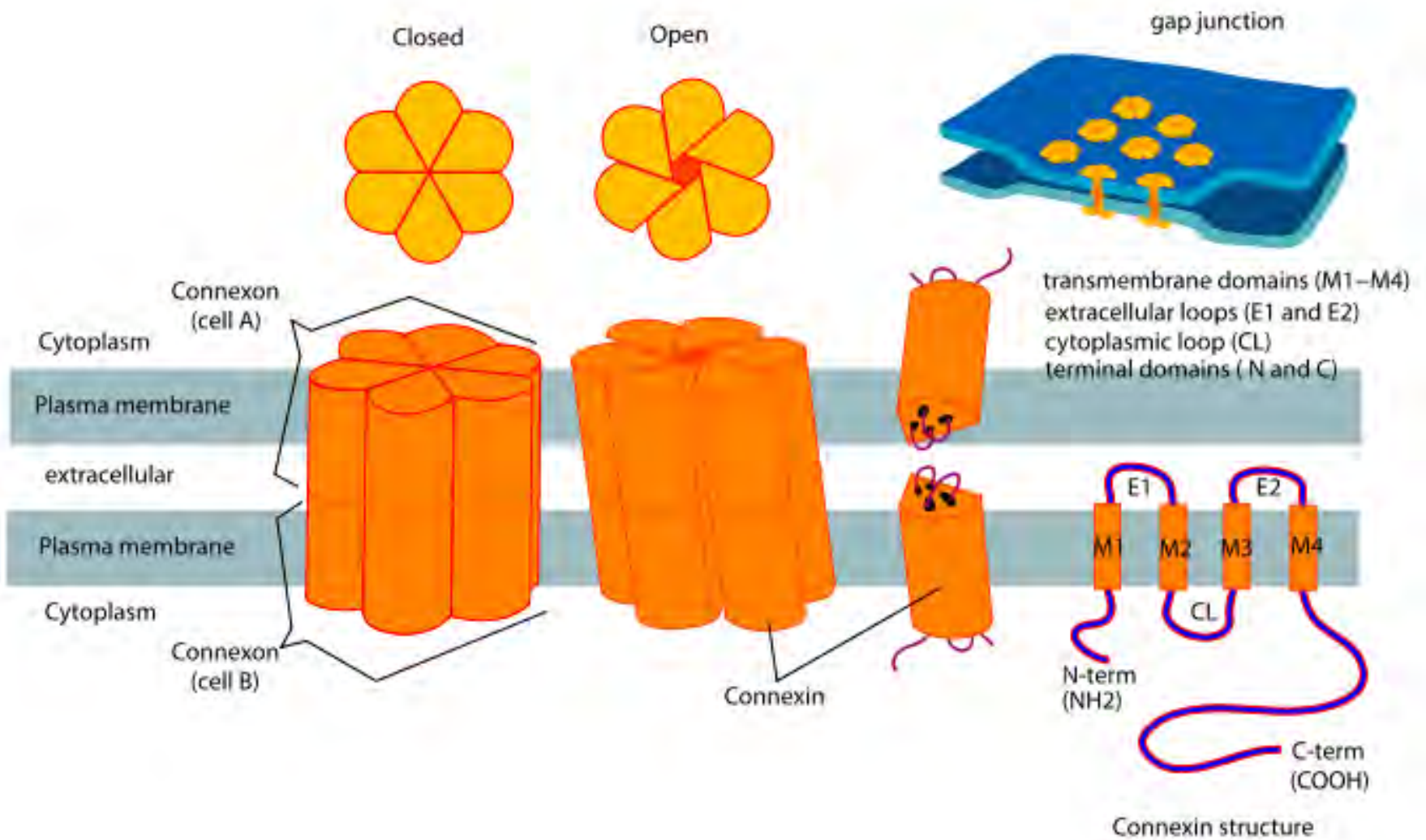
Dominique Debanne

Nature Reviews Neuroscience 5, 304-316

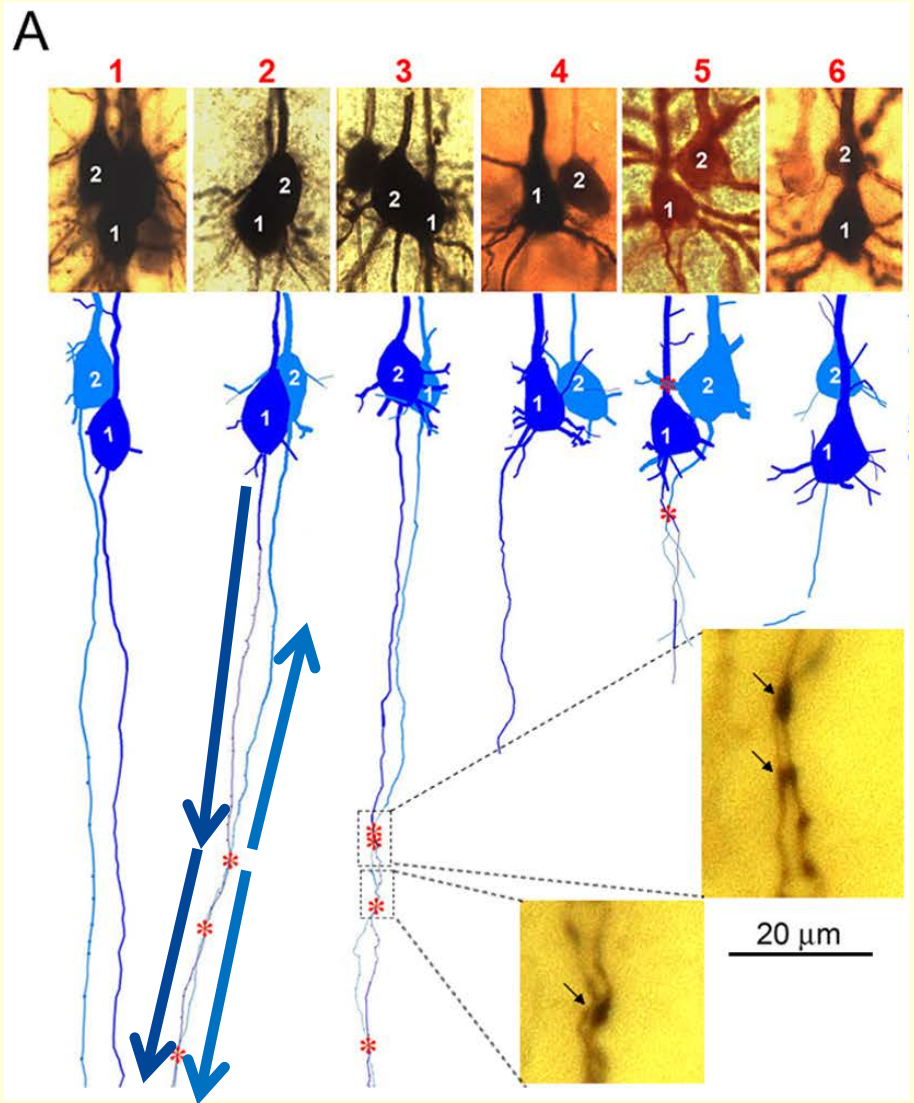
(April **2004**)



The gap junction is very small, 3 nanometers, (synapses that use neurotransmitters usually are 20 to 40 nanometers) and is very fast and bidirectional.



Two **connexin** six part molecules, one from each cell, form the channel.



Gap junctions create gaps that connect animal cells.

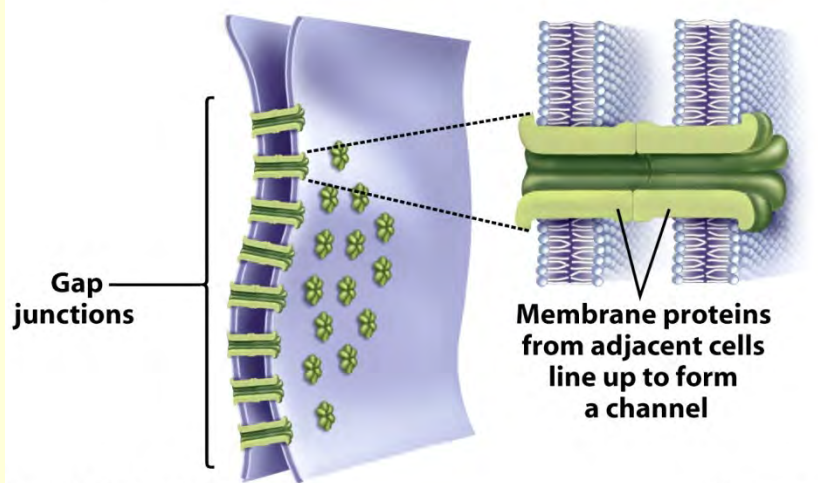
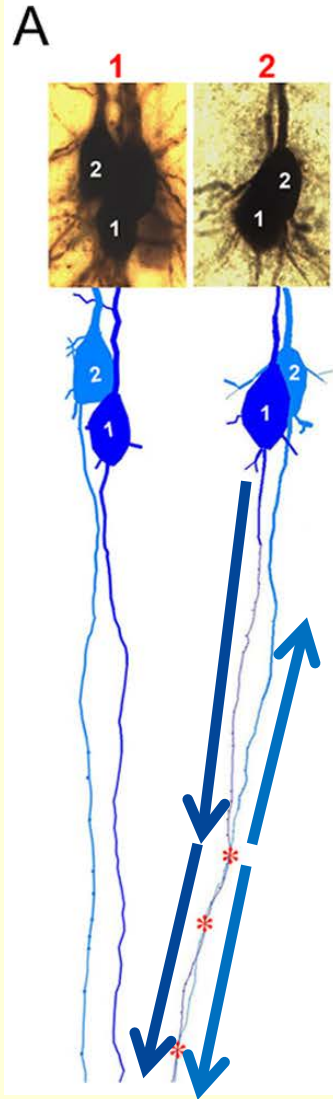
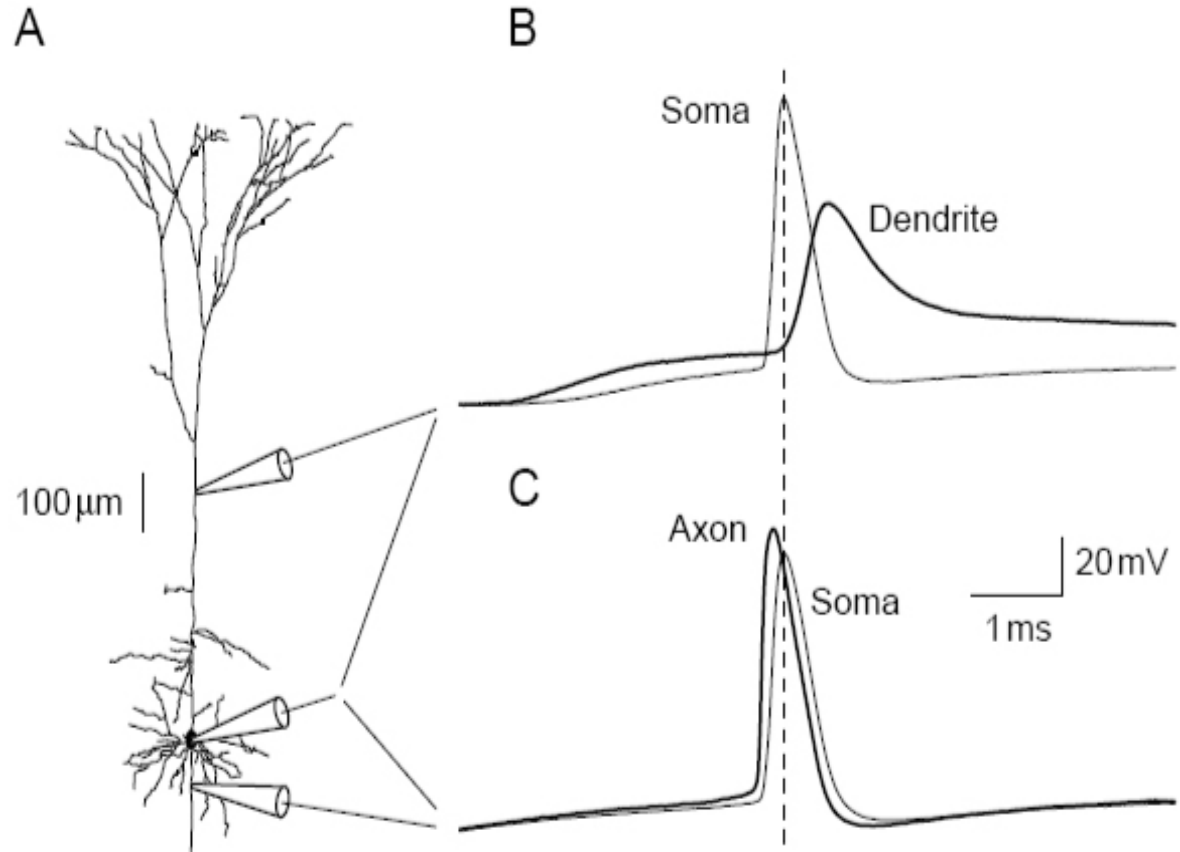


Figure 8-13b part 2 Biological Science, 2/e

On connaissait le phénomène depuis longtemps...



Spike is first recorded in the Axon than the soma and later in the



Le “coming out” de la synapse électrique

<http://www.blog-lecerveau.org/blog/2014/05/05/le-coming-out-de-la-synapse-electrique/>

Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses

Alberto E. Pereda

Nature Reviews Neuroscience 15, 250–263 (2014)

<http://www.nature.com/nrn/journal/v15/n4/full/nrn3708.html>

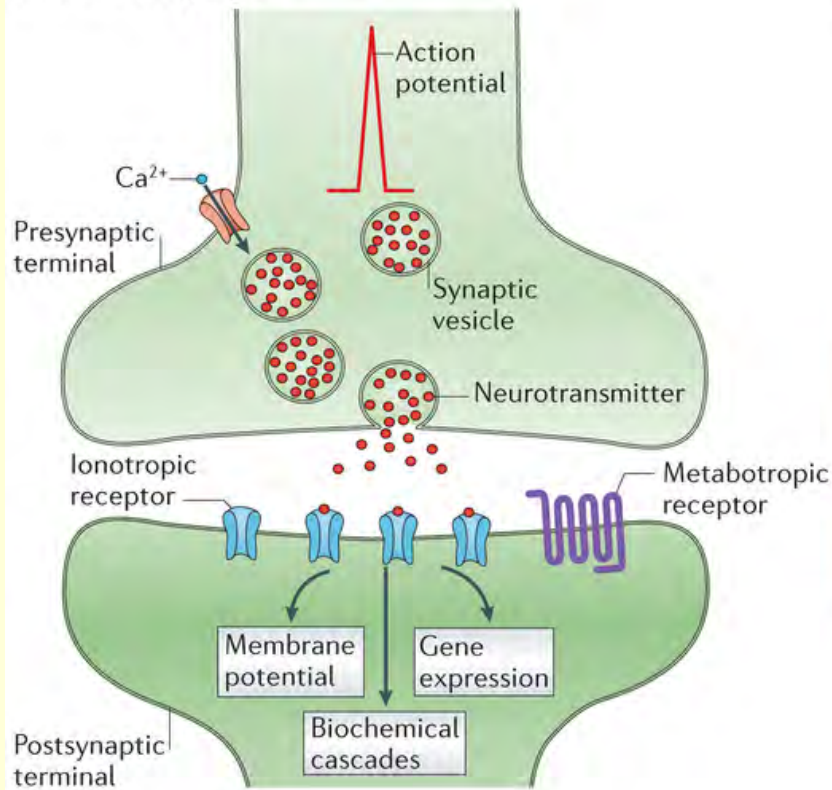
Un article parue dans la revue Nature Reviews Neuroscience en mars 2014 rapporte que les synapses électriques sont beaucoup **plus répandues** que ce que l’on croyait dans le cerveau humain.

Les synapses chimiques et électriques **interagiraient énormément**, que ce soit durant le développement de notre système nerveux que dans le cerveau humain adulte.

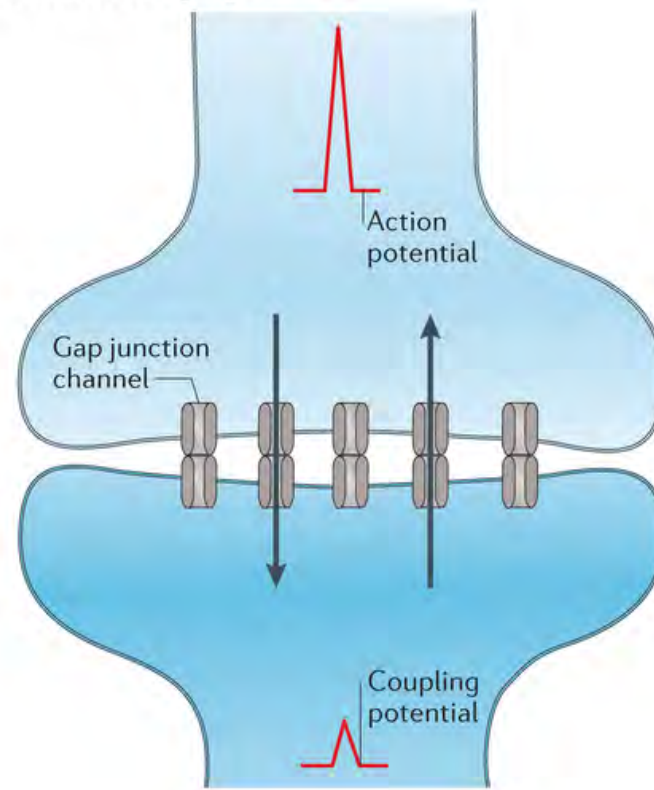
De plus, la synapse électrique atteindrait des niveaux de **complexité** et de **plasticité** tout à fait comparable à la synapse chimique.

Rappelons que ces connexions bidirectionnelles des synapses électriques étaient traditionnellement décrites comme rapides mais **rigides**, contrairement à la synapse chimique.

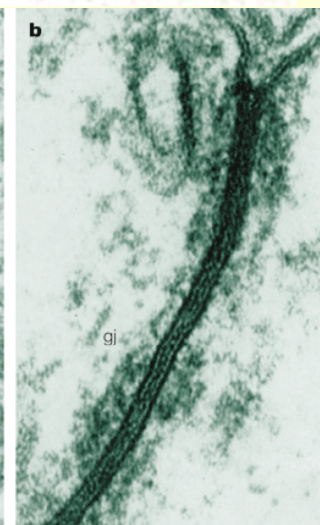
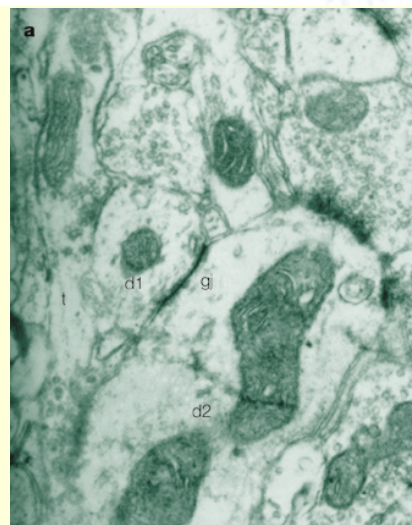
a Chemical synapse



b Electrical synapse



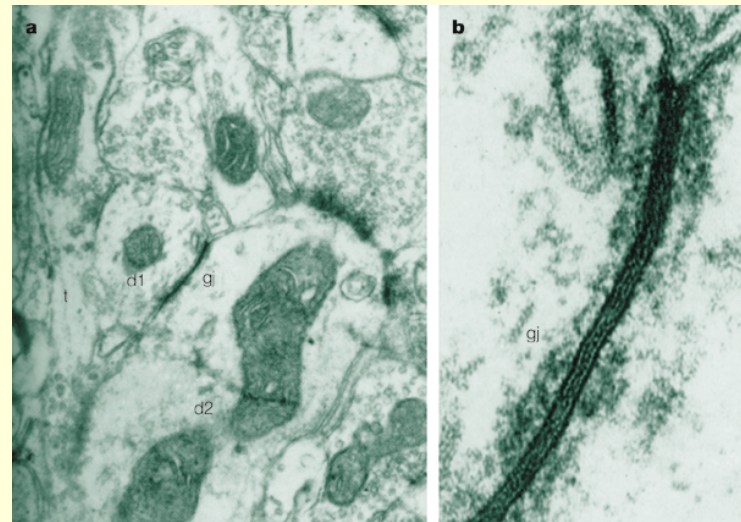
Nature Reviews | **Neuroscience**



Synchronisation :

Les synapses électriques permettraient d'abord à de nombreux neurones de **synchroniser leur activité** en répartissant les excitations reçues par un neurone à ses voisins connectés par des synapses électriques.

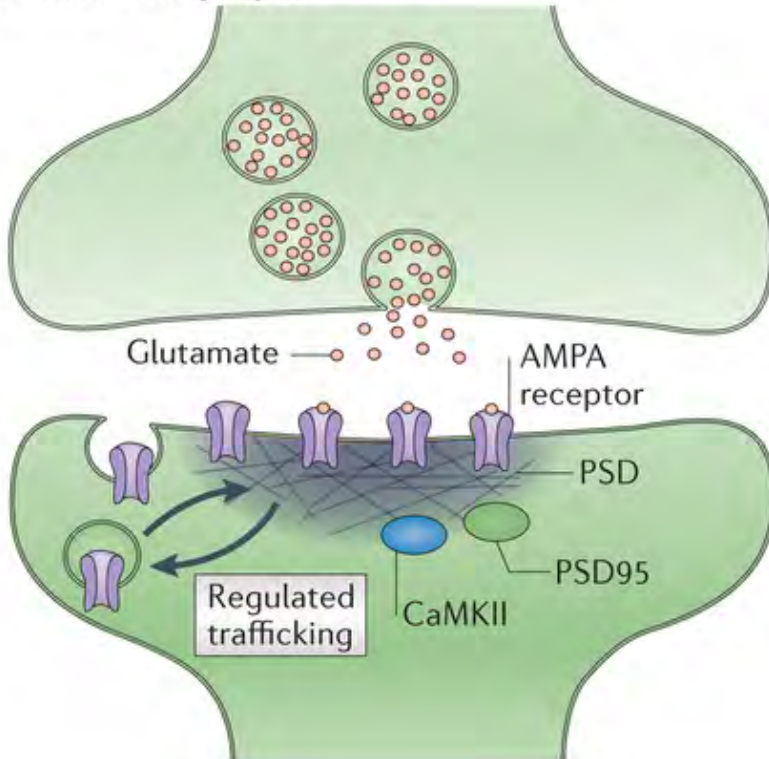
(synchronisation neuronale à laquelle on attribue plusieurs fonctions fondamentales dans notre cerveau, on verra ça **cet après-midi**)



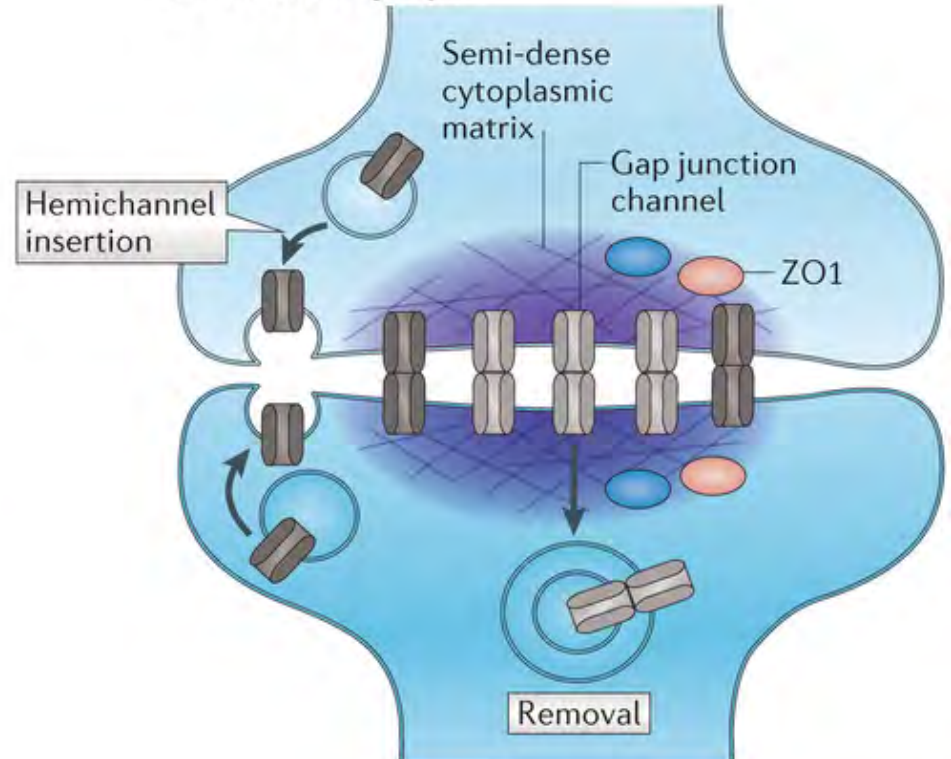
Plasticité :

De la même manière qu'un récepteur à un neurotransmetteur peut être modifié pour renforcer une synapse chimique, les molécules de **connexine** qui forment les synapses électriques peuvent être altérées afin d'en augmenter ou d'en diminuer la porosité, donc la facilité avec laquelle les petites molécules chargées peuvent la traverser

a Chemical synapse

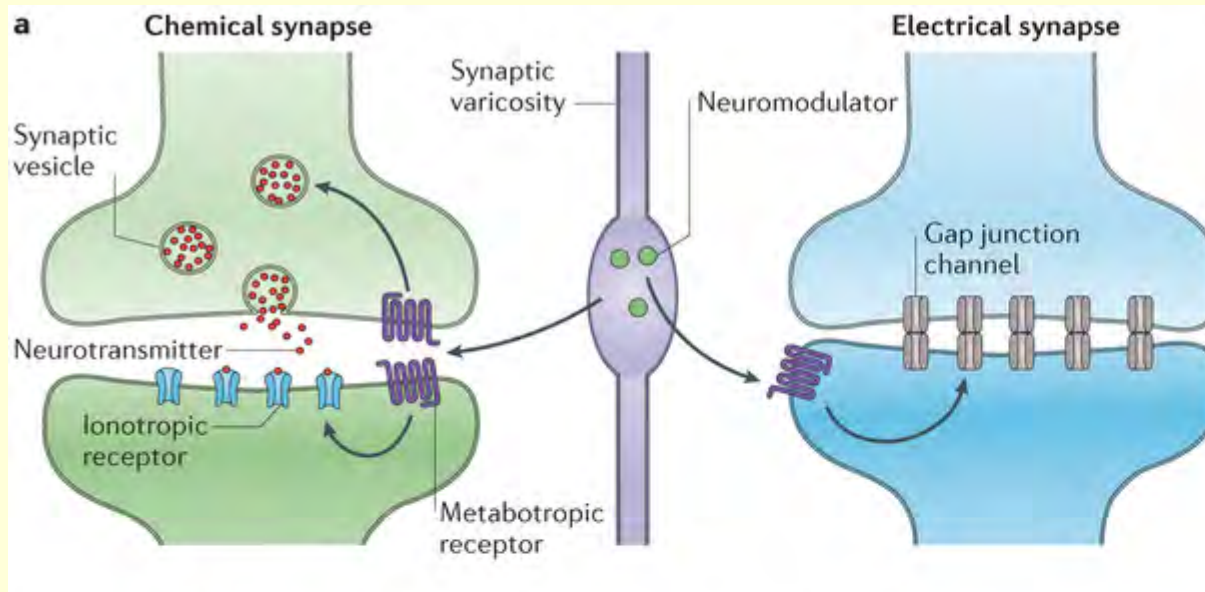


b Electrical synapse



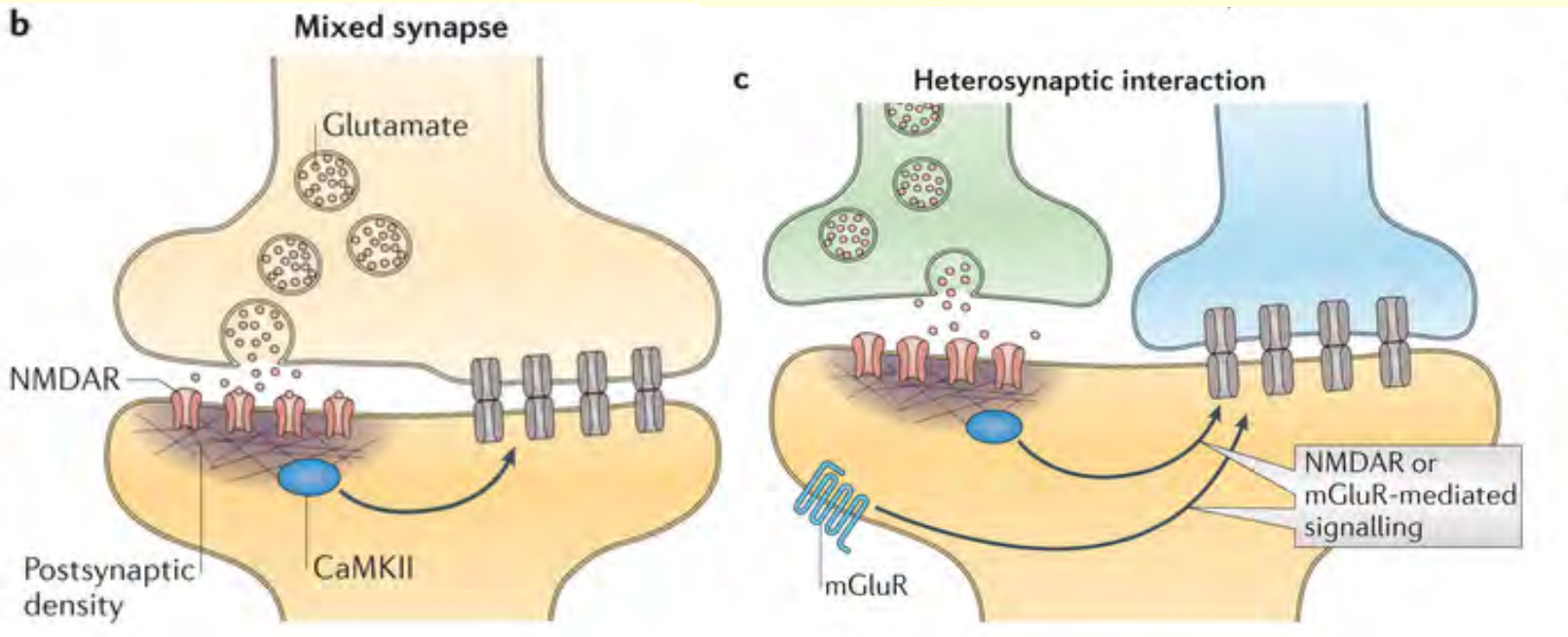
Neuromodulation :

Il existe même des **substances modulatrices des connexines**, comme la **dopamine**, émise par d'autres neurones à une certaine distance de la synapse électrique et qui, en se fixant sur des récepteurs spécifiques, vont activer des réactions biochimiques capables de modifier l'efficacité de la synapse électrique.

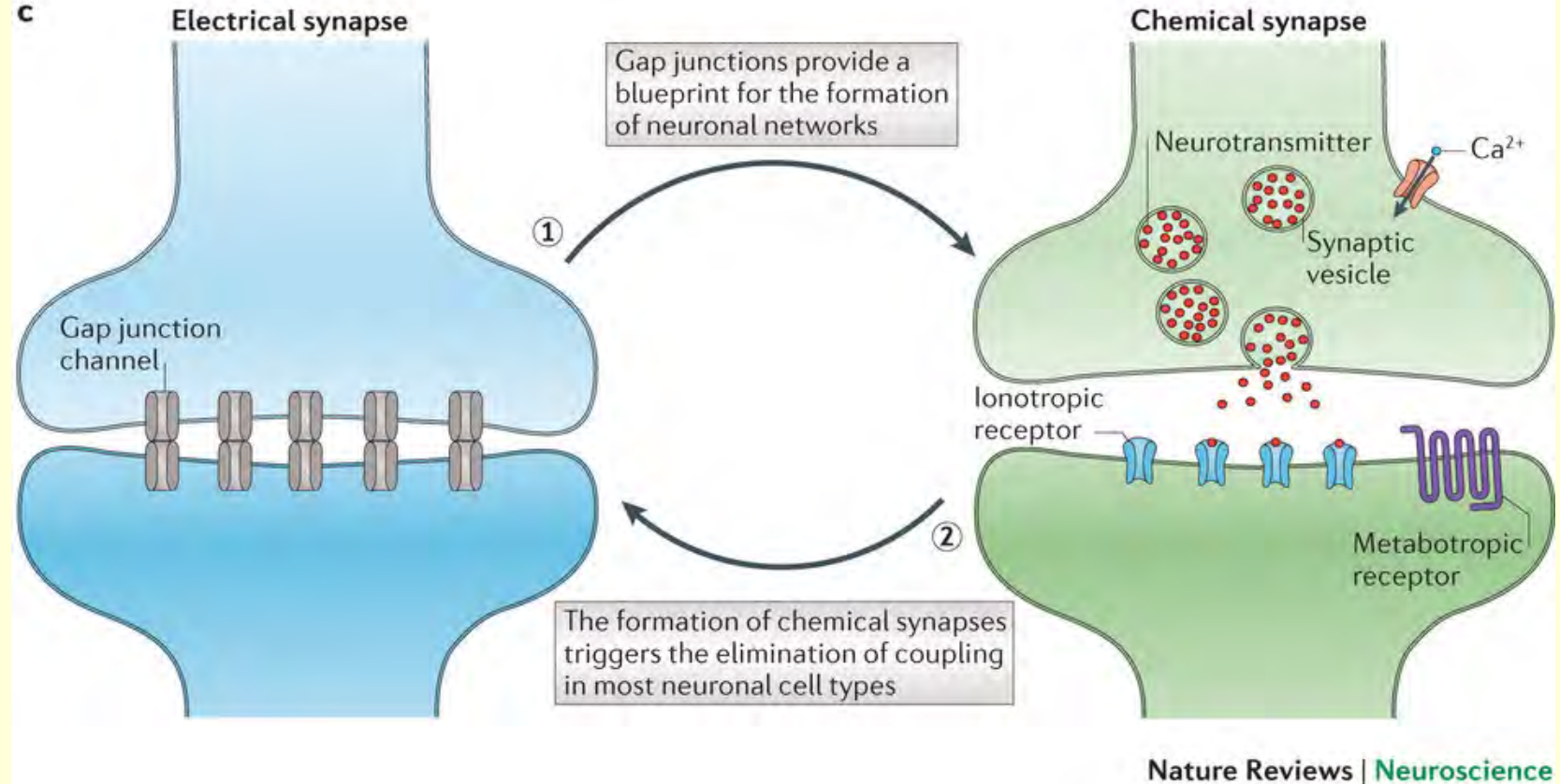


Synapses mixtes :

Le tableau se complique encore avec la découverte de **synapses « mixtes »** avec une composante chimique et une composante électrique dans la même région synaptique.

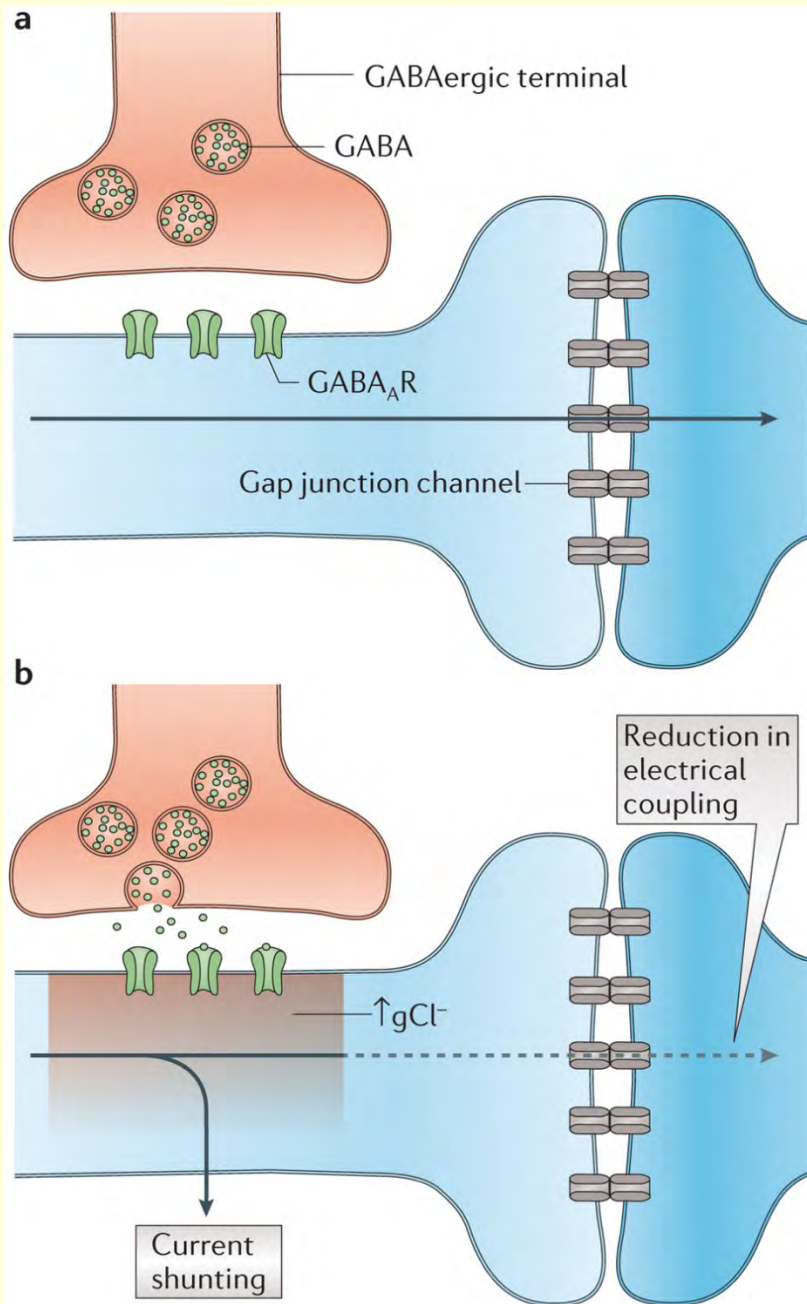


Ou mixtes
hétérosynaptiques.



Développement :

Sans parler de l'interaction entre les synapses électriques et chimique **durant le développement embryonnaire**, où l'activité électrique dans les réseaux de neurones due aux premières permet progressivement aux synapses chimiques de se mettre en place.

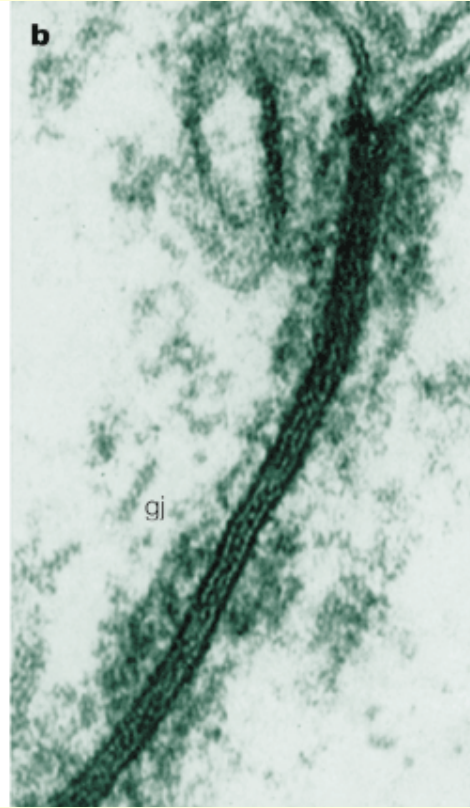
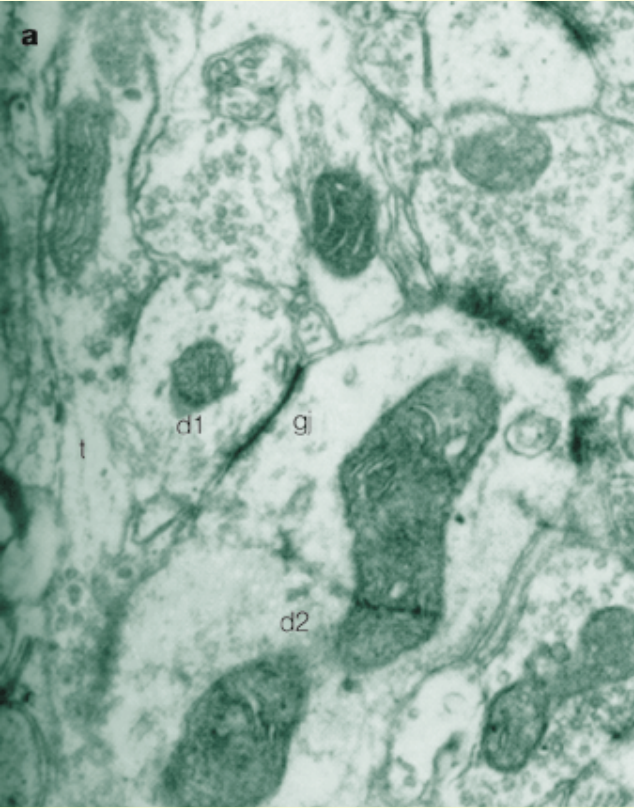


Et finalement, le dernier mais non le moindre...

Interneurone au GABA :

Le lien intime entre les interneurones au GABA et les synapses électrique où les premiers viennent court-circuiter l'influx nerveux afférent ce qui réduit l'efficacité du couplage électrique.

On en arrive en bout de ligne à une conception beaucoup moins tranchée entre les deux types de synapse **qui semblent indissociablement liées.**

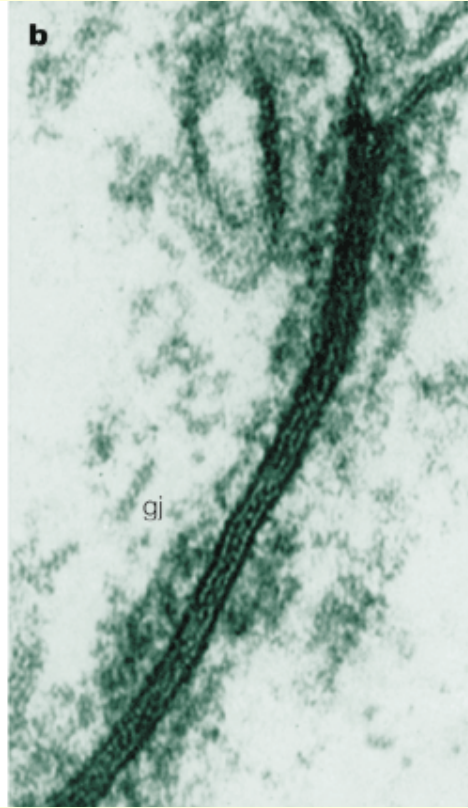
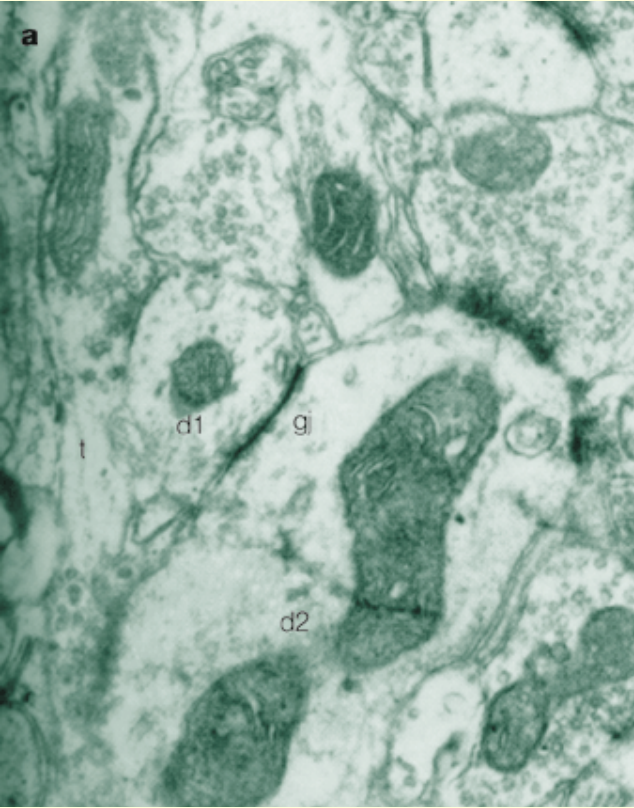


Sans compter les observations montrant que les neurones inhibiteurs de plusieurs régions du cerveau sont fortement **inter-connectés les uns aux autres par des synapses électriques.**

Electrical synapses between Gaba-Releasing **interneurons**

Mario Galarreta & Shaul Hestrin, Nature Reviews Neuroscience 2, 425-433

(June **2001**) http://www.nature.com/nrn/journal/v2/n6/full/nrn0601_425a.html



Sans compter les observations montrant que les neurones inhibiteurs de plusieurs régions du cerveau sont fortement **inter-connectés les uns aux autres par des synapses électriques.**

Ces observations suggèrent que ces couplages électriques ont un rôle fonctionnel important et constituent une caractéristique fondamentale des circuits inhibiteurs locaux des interneurons au GABA.

Electrical synapses between Gaba-Releasing interneurons

Mario Galarreta & Shaul Hestrin, Nature Reviews Neuroscience 2, 425-433

(June 2001) http://www.nature.com/nrn/journal/v2/n6/full/nrn0601_425a.html

3^e heure

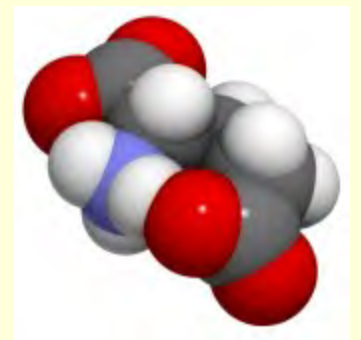
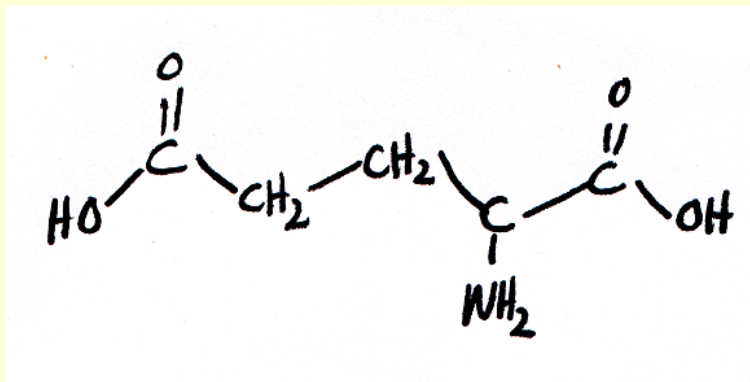
- La théorie du neurone
 - Ce qu'on peut garder
 - Tout ce qu'on sait maintenant qui lui manque...

Le récepteur NMDA du glutamate

Le récepteur NMDA du glutamate

“**Glutamate**, while not as widely recognized in the popular press as many other better-known neurotransmitters, is actually, by far, **the predominant neurotransmitter** in the brain.

Glutamate is used by up to **50% to 80% of all neurons** and 80% of all synapses in the brain use glutamate (many synapses use multiple neurotransmitters)”



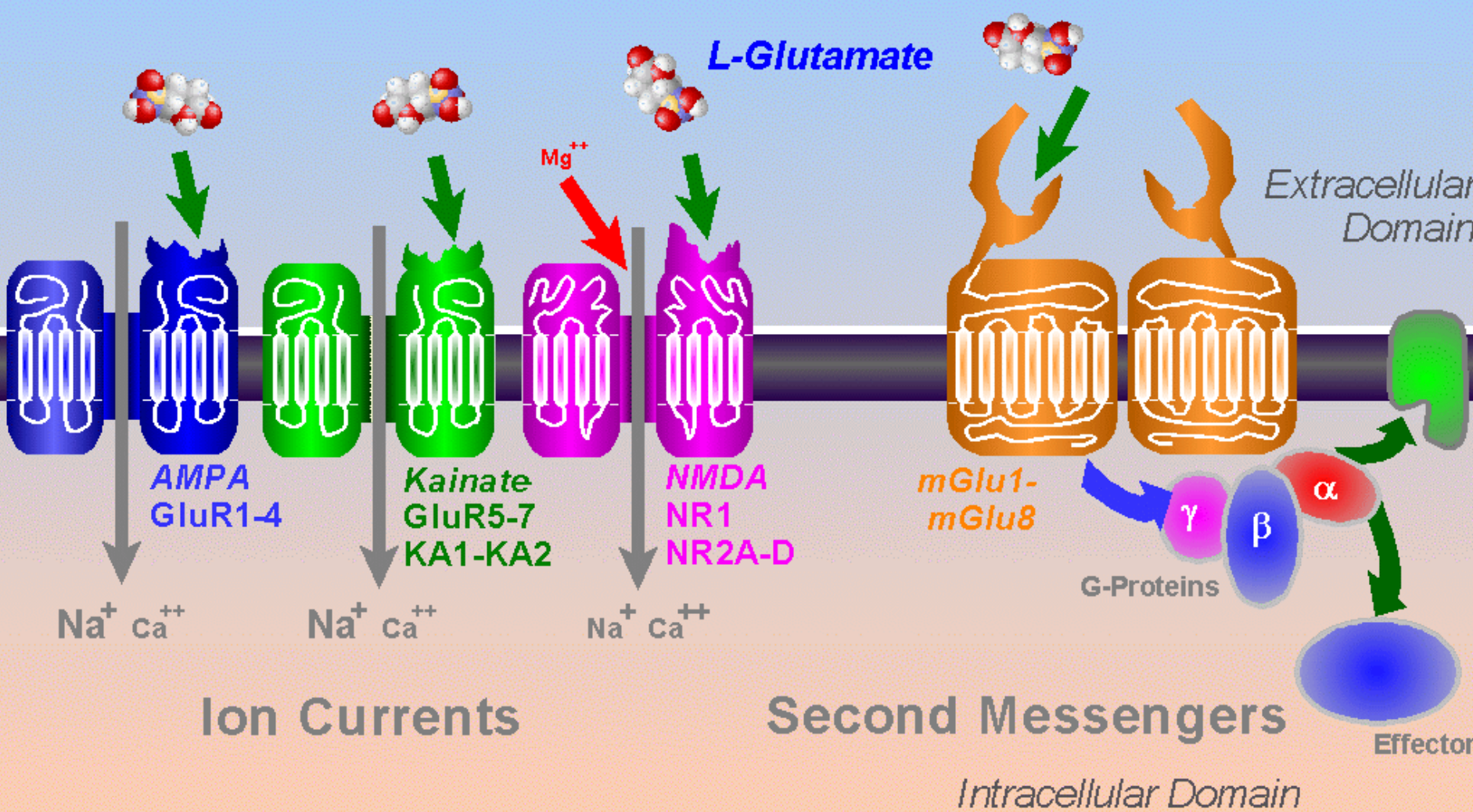
Another Form of Neuroplasticity by Switching Glutamate NMDA Subunits

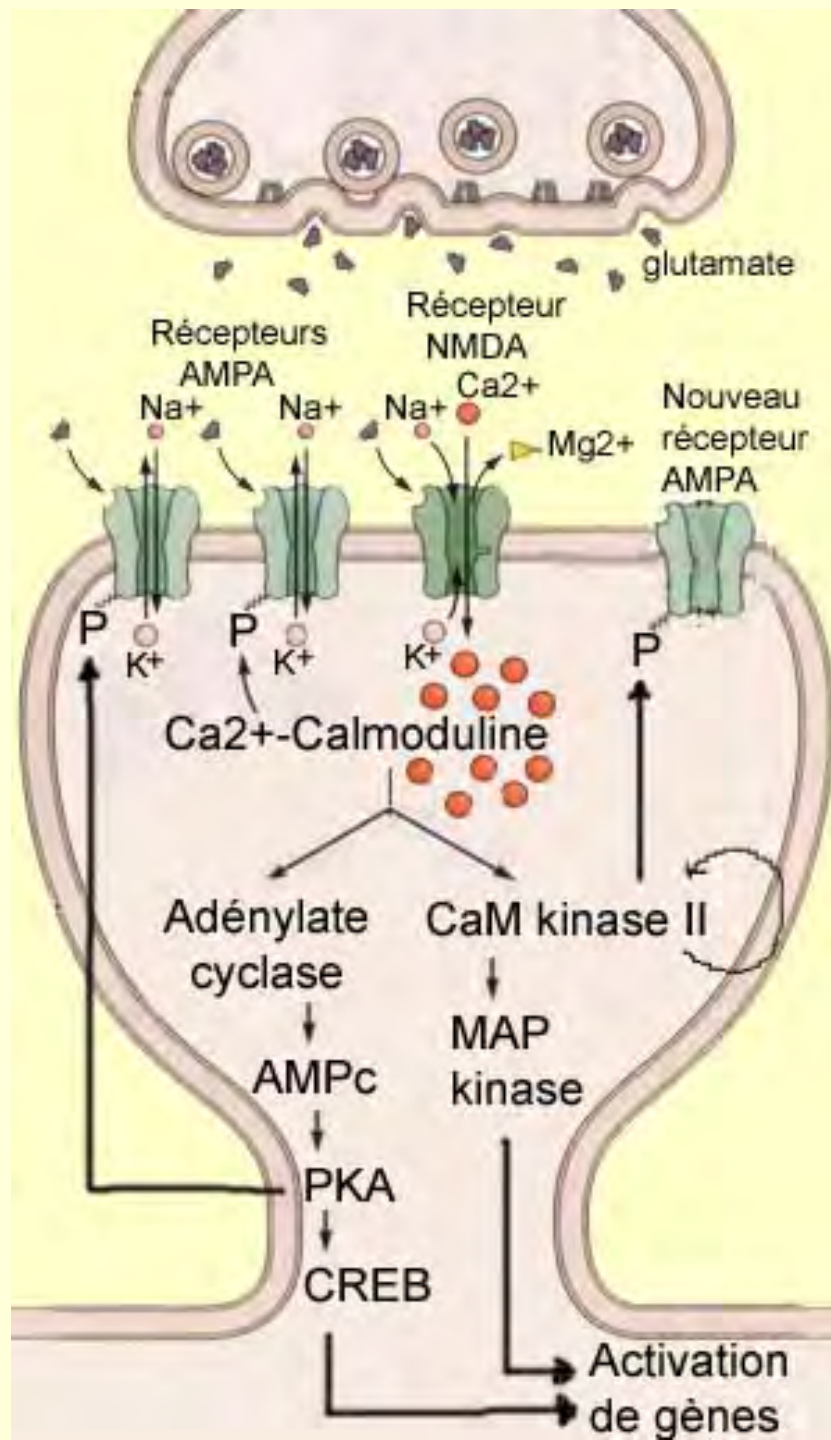
July 14, **2013** (le résumé de l'article suivant)

<http://jonlieffmd.com/blog/another-form-of-neuroplasticity-by-switching-glutamate-nmda-subunits>

IONOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS

METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS





Channel blockers



Memantine

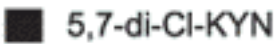


Mg²⁺

Antagonists



AP5



5,7-di-Cl-KYN

Agonists

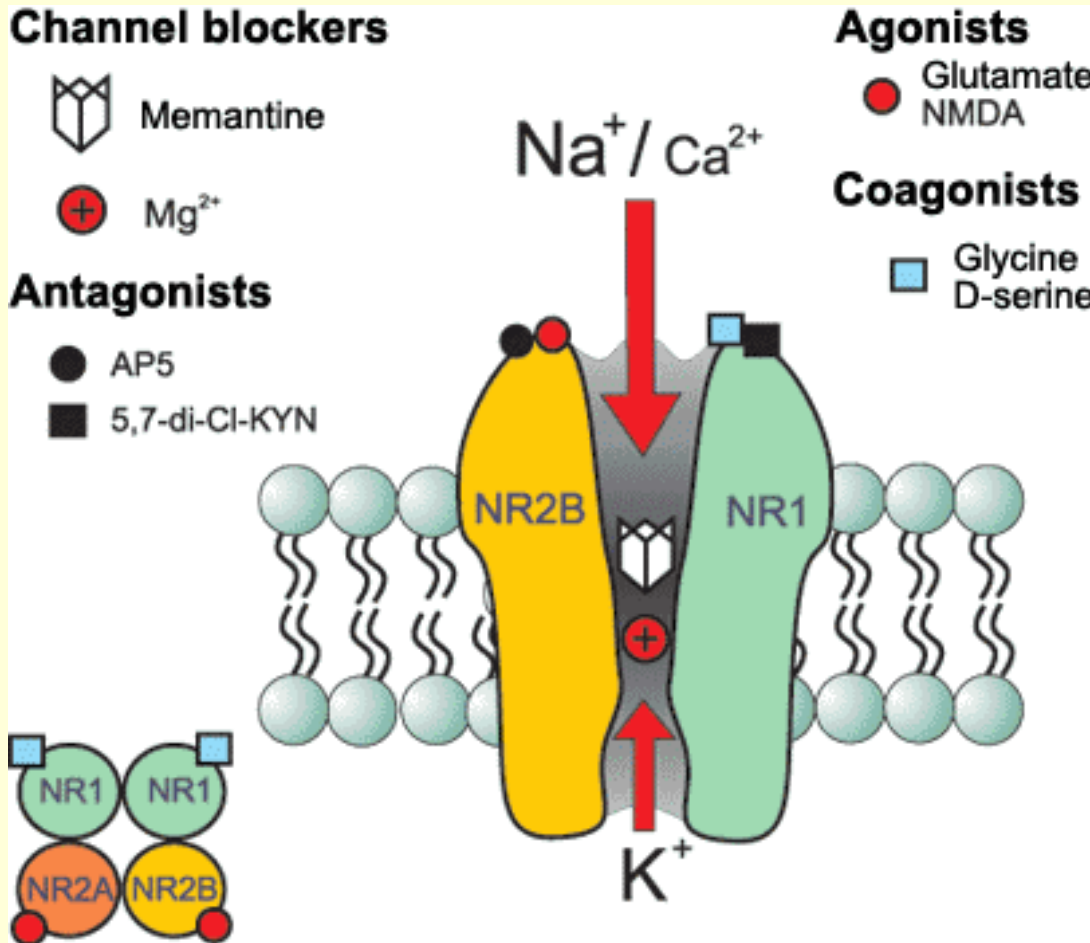


Glutamate
NMDA

Coagonists



Glycine
D-serine



Récepteur NMDA au glutamate

Le récepteur NMDA a plusieurs caractéristiques uniques :

- Il est normalement **bloqué par un atome de magnésium** qui doit être enlevé pour que le canal s'ouvre;
- Après l'enlèvement de l'atome de magnésium, la **quantité de calcium** qui va pénétrer dans le neurone va être déterminante pour la **plasticité** de la synapse;
- L'ouverture du canal NMDA est **à la fois** influencé par un **neurotransmetteur** et la **différence de voltage** entre l'intérieur du neurone et l'extérieur.

NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease

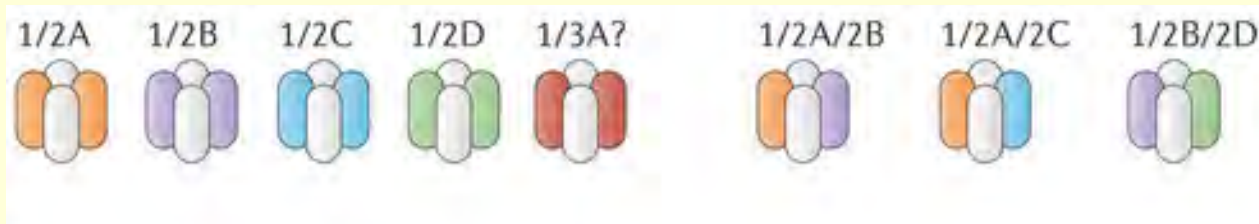
Pierre Paoletti, Camilla Bellone & Qiang Zhou

Nature Reviews Neuroscience 14, 383–400 (2013)

<http://www.nature.com/nrn/journal/v14/n6/full/nrn3504.html>

On savait que les récepteur NMDA forment des complexes de 4 sous-unités homologues.

Ce que cet article va montrer, c'est que **la composition** du récepteur NMDA est elle-même **plastique** à cause de la combinatoire de différentes sous-unités, ce qui donne lieu à un grand **nombre de sous-types de récepteurs possibles**.

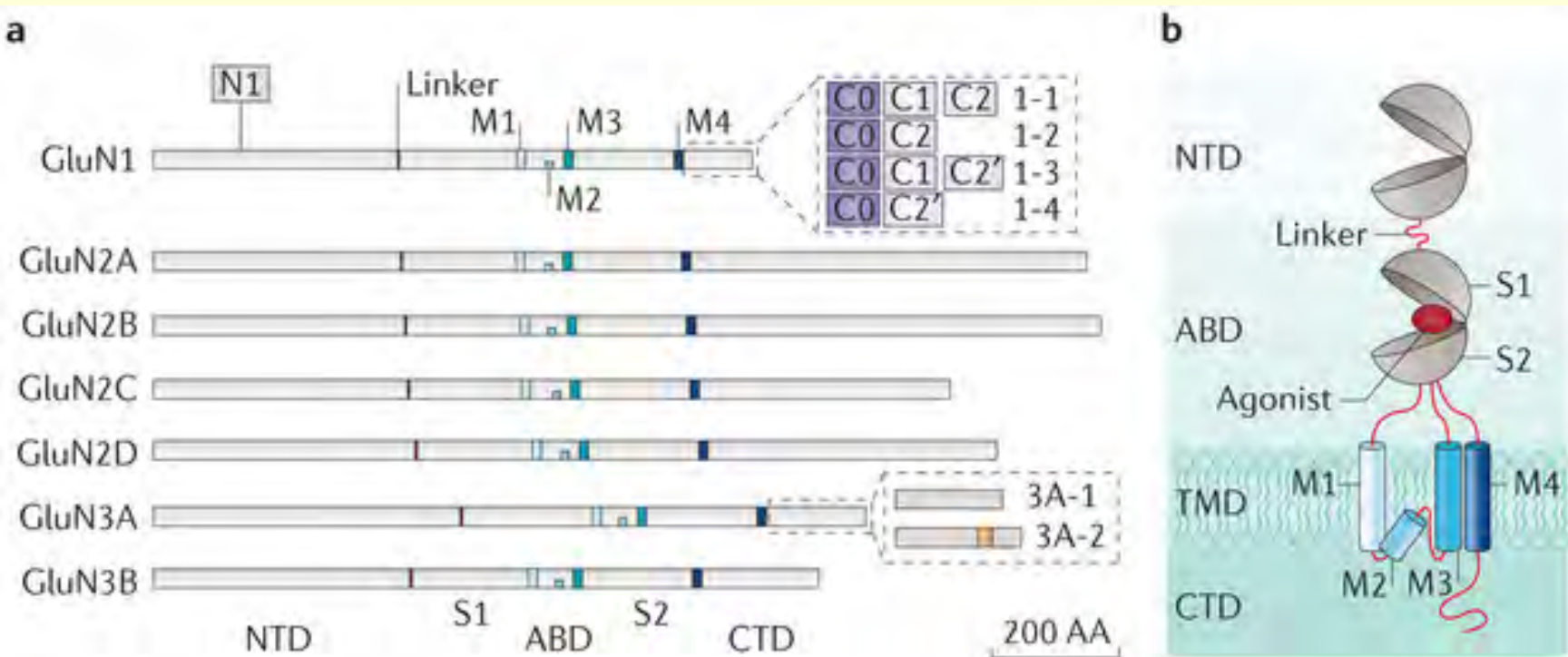


Cette étude explore donc les effets de la composition des différentes sous-unités sur un récepteur.

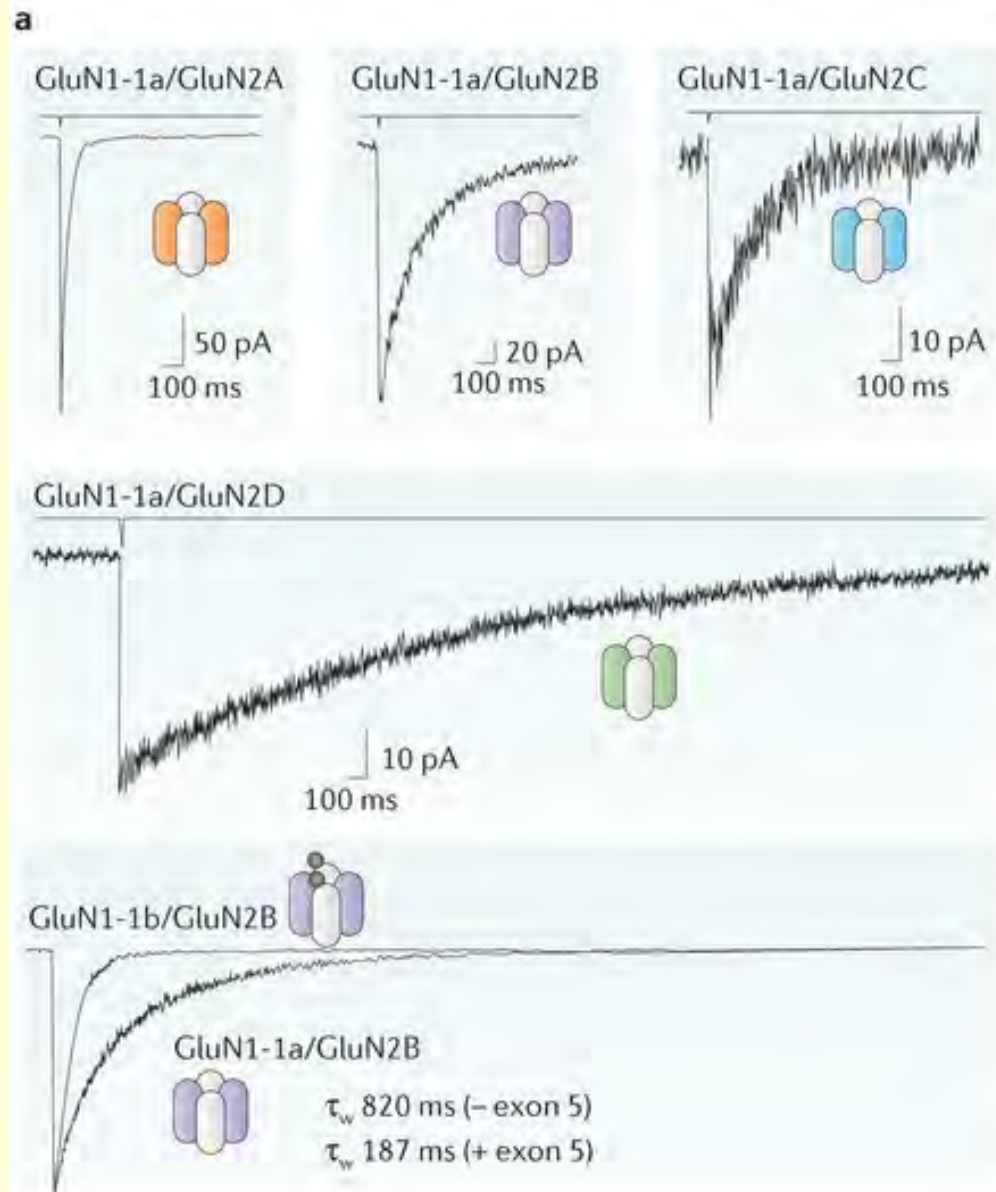
D'abord au niveau **structurel** :

a) 7 sous-unités ont été identifiées

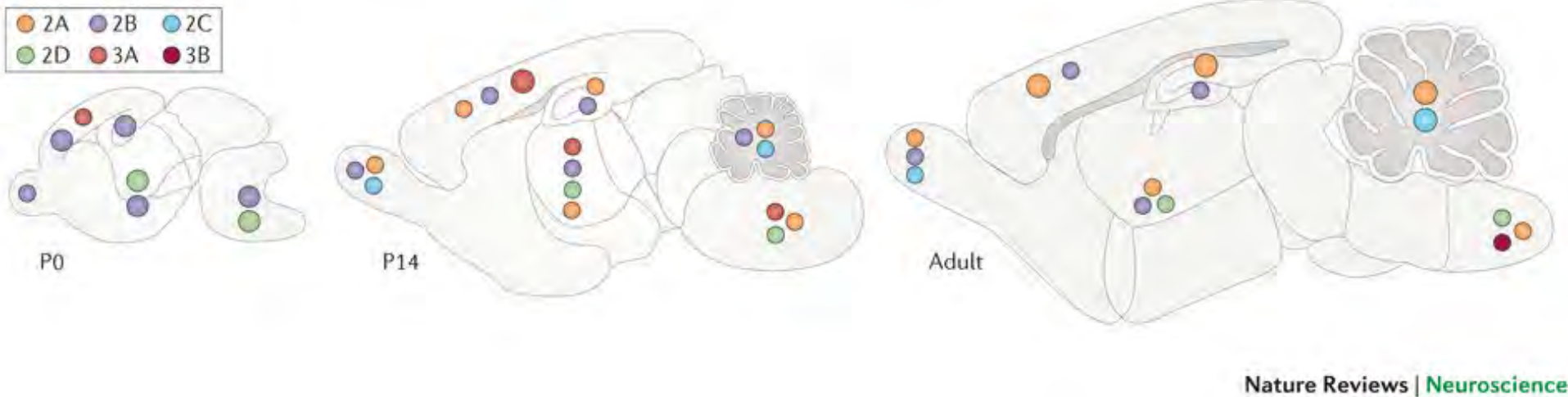
b) Toutes les sous-unités partagent une même architecture modulaire faite de 4 domaines distincts



Ensuite au niveau des **propriétés biophysiques** du récepteur (par exemple la durée d'ouverture suite à la fixation du glutamate).



Au niveau de leur **distribution** dans le cerveau durant le développement :



Distribution des différents sous-types de récepteur NMDA dans le cerveau de la souris à la naissance (P0), à 14 jours (P14) et à l'âge adulte.

On commence à peine à comprendre le langage des sous-unités du récepteur NMDA.

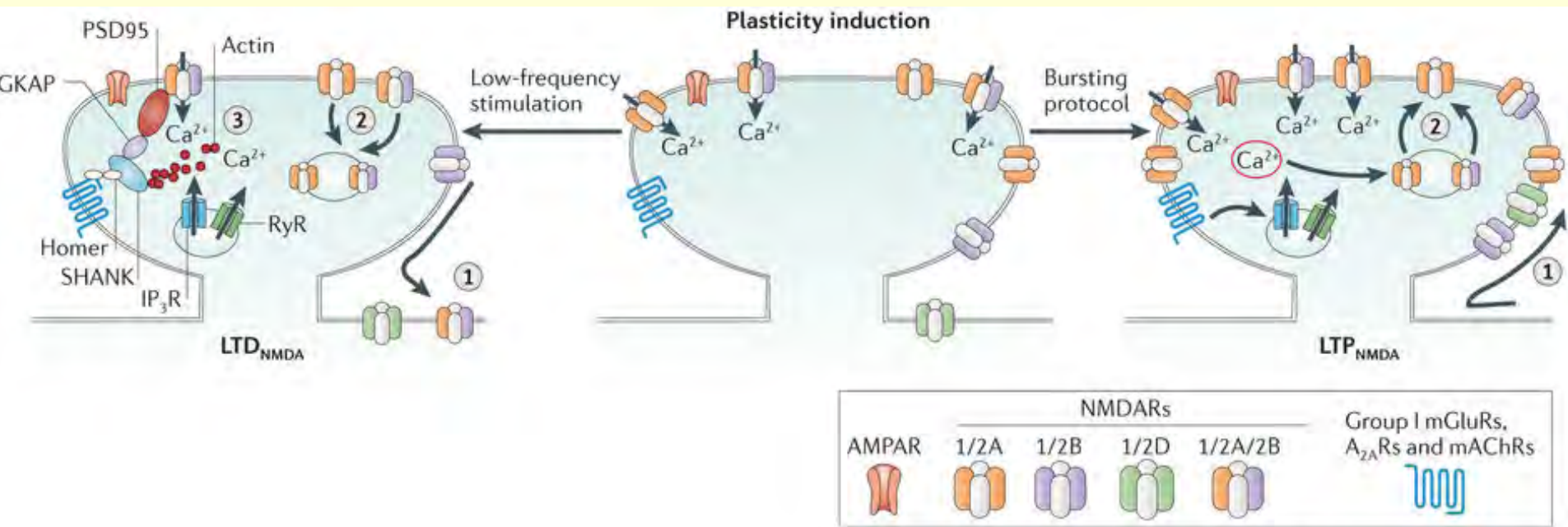
On estime que la composition **N1/N2A/N2B** est dominante dans l'hippocampe et le cortex avec possiblement **15 à 50%** du nombre total de récepteurs. Mais il y a d'autres double ou triple composition...

N2A est très importante pour la potentialisation à long-terme à la connexion **CA3-CA1** dans l'hippocampe.

N2B semble au contraire produire de la dépression à long-terme, mais dans certains cas, pas toujours...

Il y a aussi une grande différence de composition selon que le récepteur est sur un neurone ou une **cellule gliale**...

Et finalement il y a cette **nouvelle forme de plasticité** ou les sous-unités semblent mobiles et capables d'être échangées d'un récepteur à l'autre.



La cellule semble savoir comment ajuster la structure de ses propres composantes moléculaire en fonction de l'activité dans un circuits beaucoup plus large dont l'activité fluctue à l'échelle de la milliseconde...

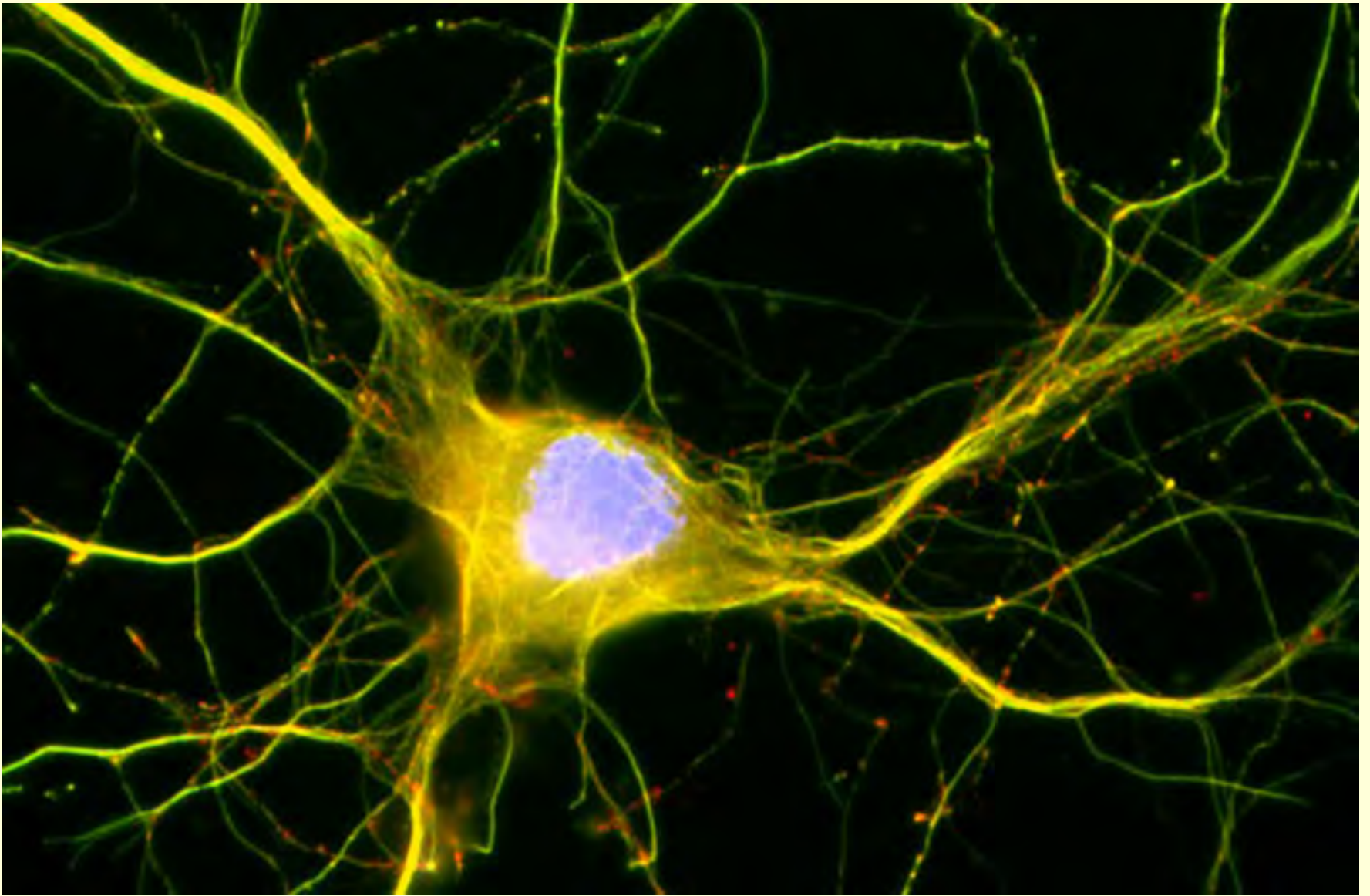
Petit extra, si on a le temps...

Pour ce qui est du niveau le plus petit auquel on peut zoomer en neuroscience :

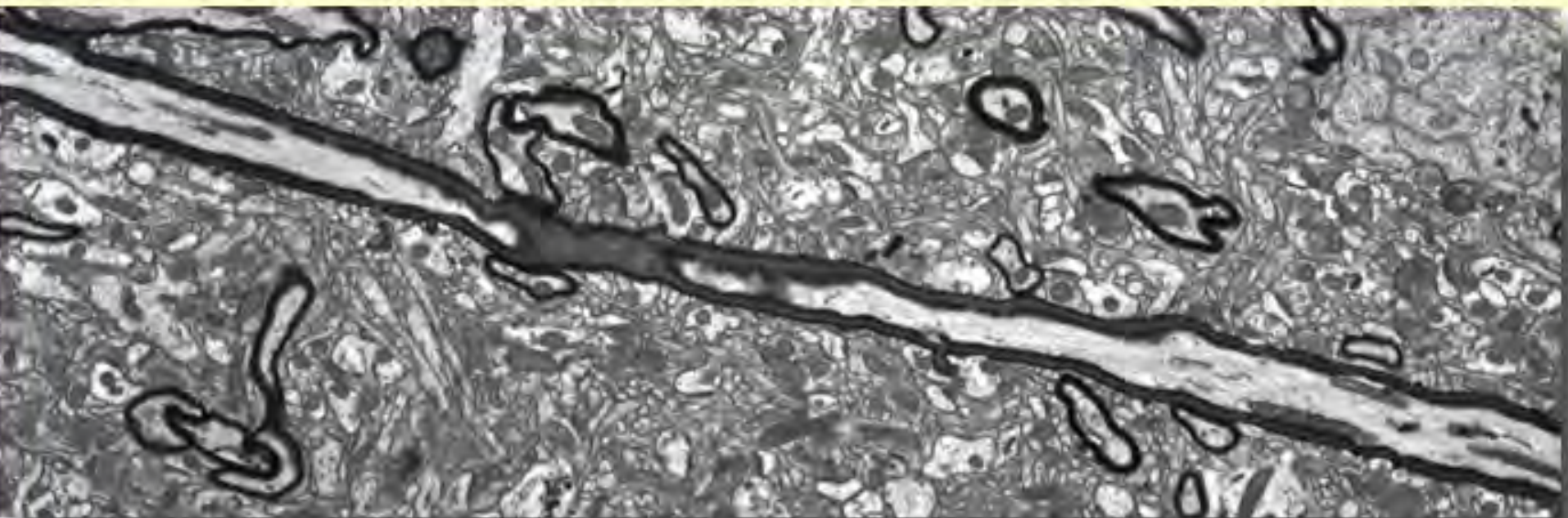
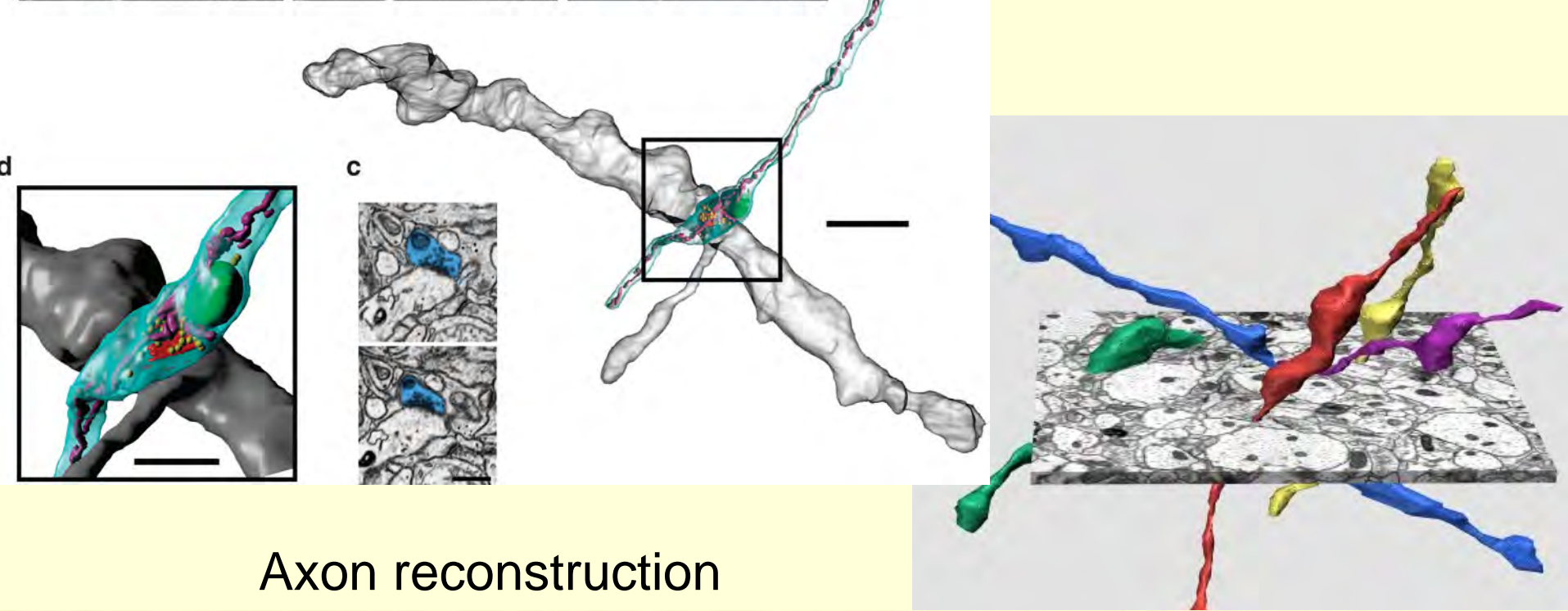
peut-on descendre encore ?

Oui, avec cet exemple récent :

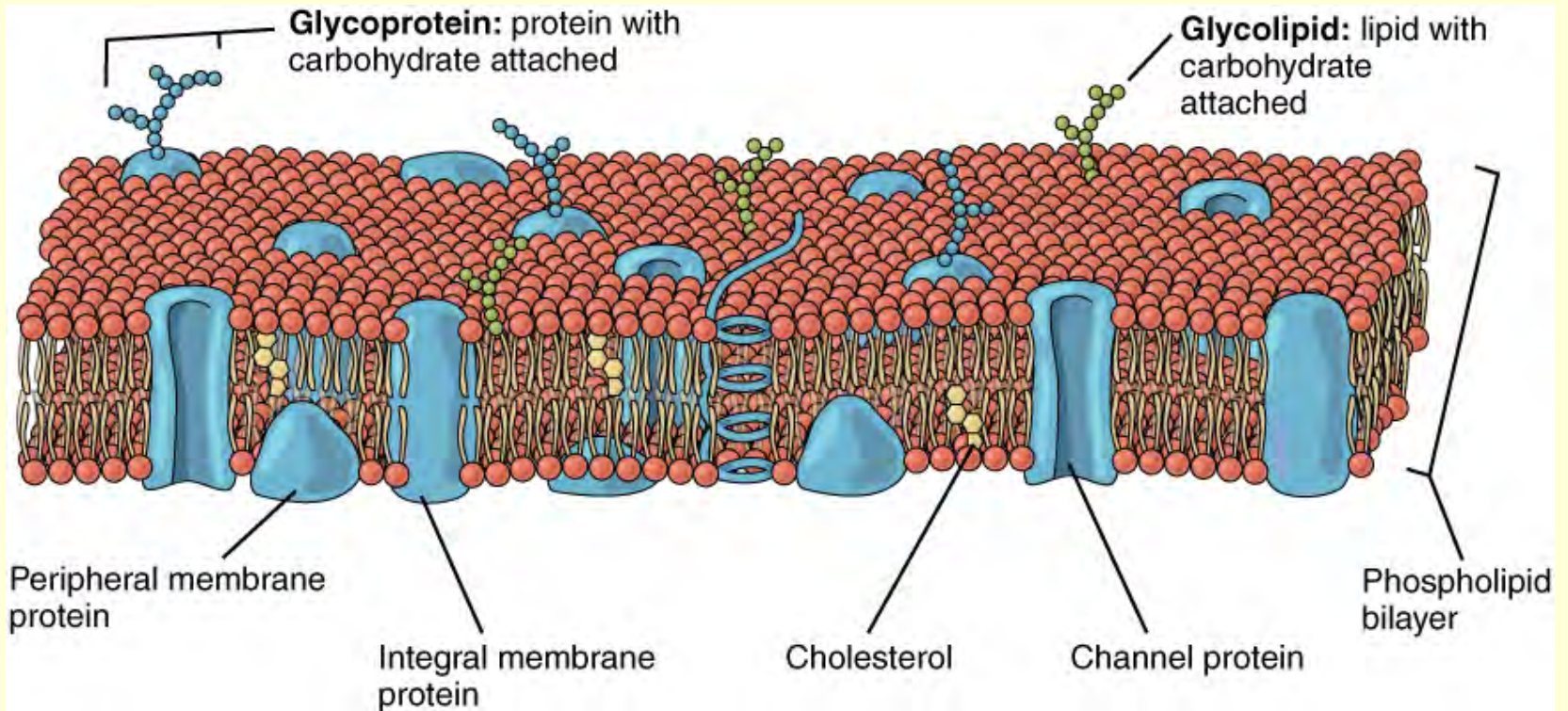
La pompe Na/K

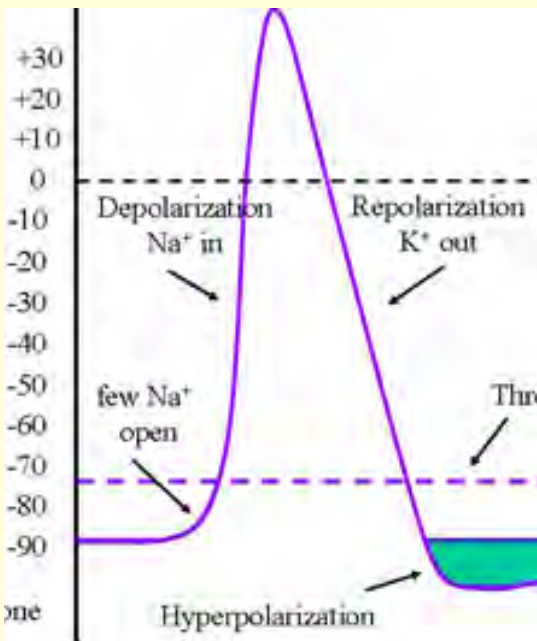


Hippocampal neuron.
Acetylated (green) and tyrosinated (red) tubulin.



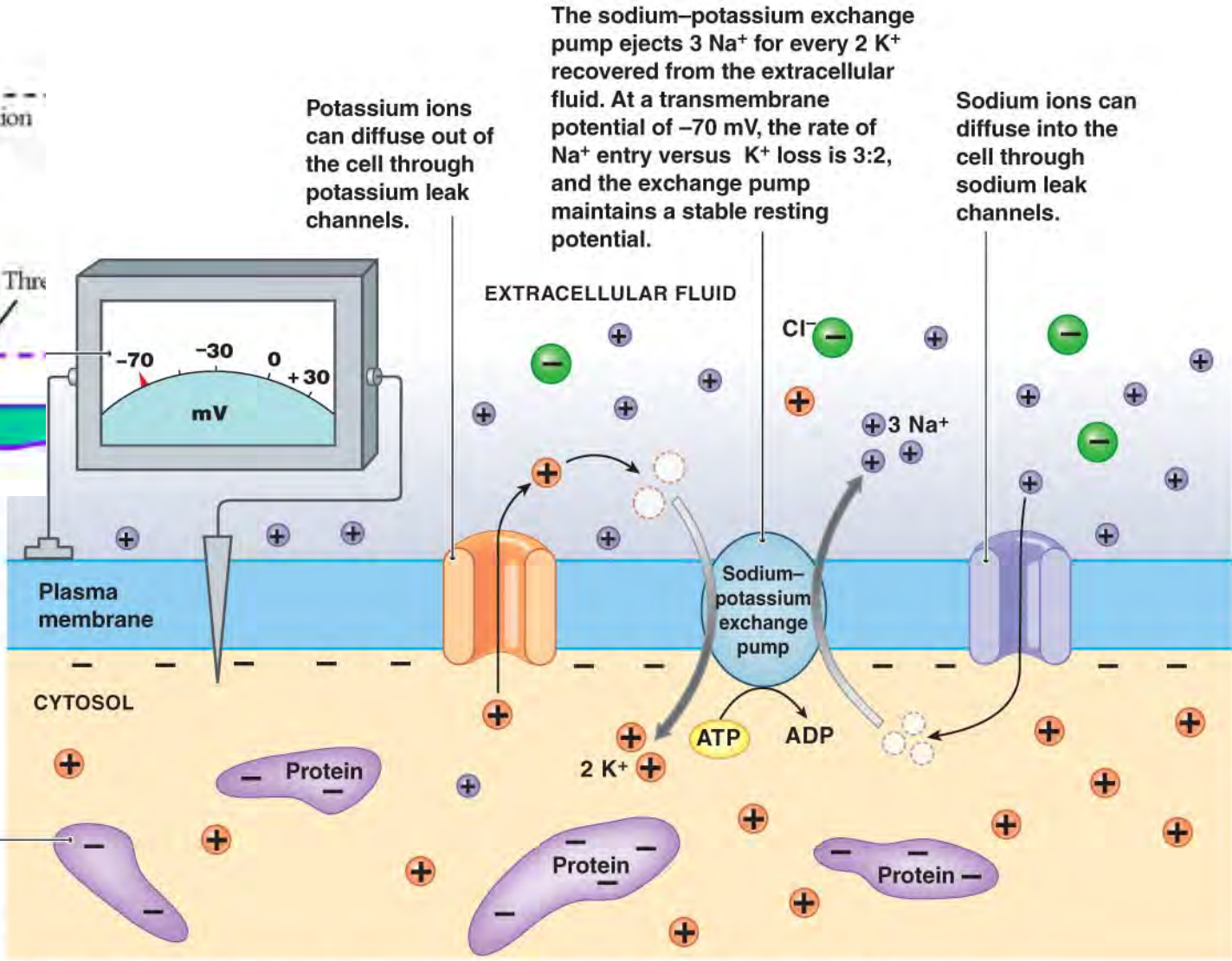
la pompe au sodium/potassium





Resting membrane potential value is usually expressed as -70 mV (or -70 millivolts—thousandths of a volt) with the minus sign indicating that the interior is negatively charged.

The cytosol contains an abundance of negatively charged proteins, whereas the extracellular fluid contains relatively few. These proteins cannot cross the plasma membrane.

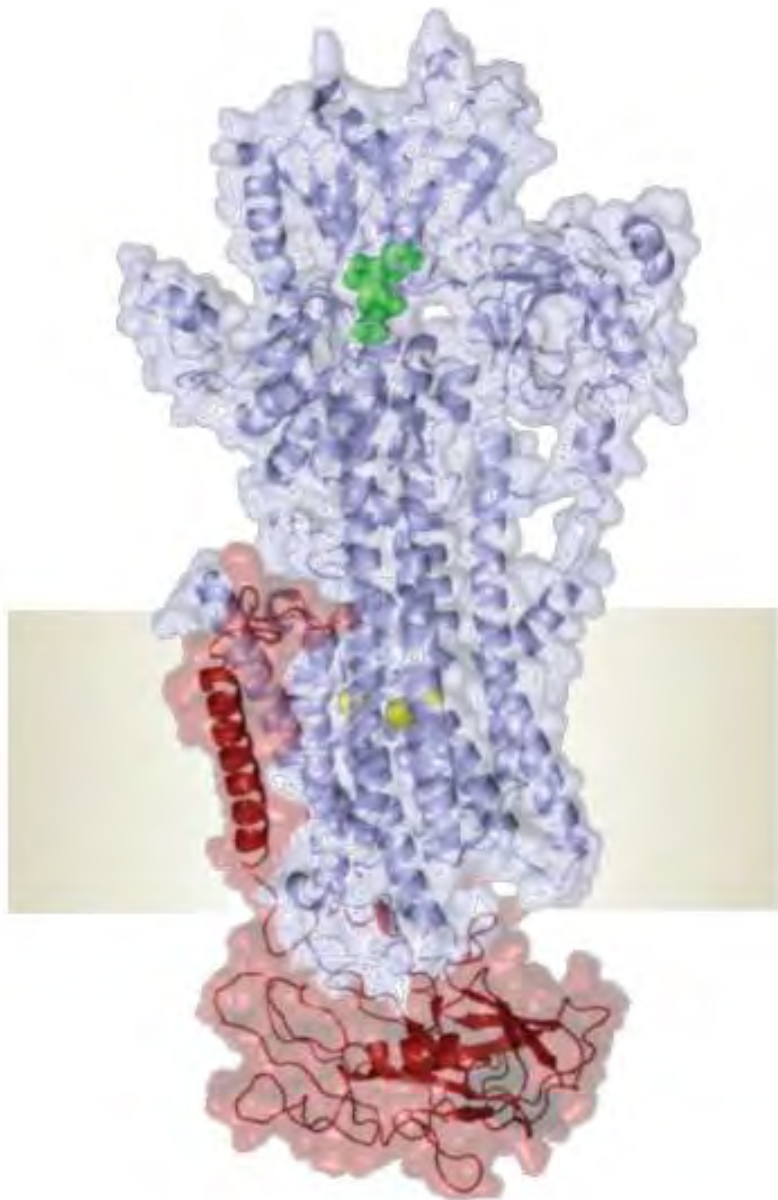


Potassium ions can diffuse out of the cell through potassium leak channels.

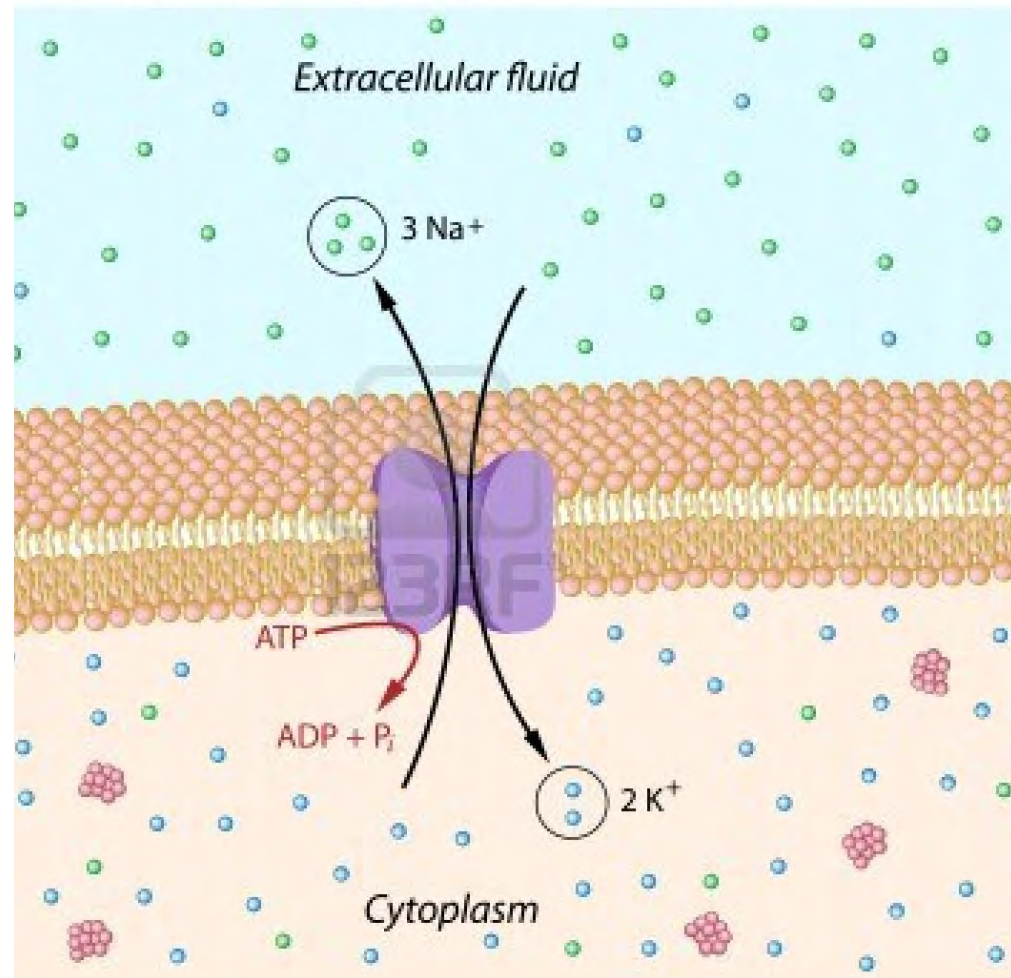
The sodium-potassium exchange pump ejects 3 Na^+ for every 2 K^+ recovered from the extracellular fluid. At a transmembrane potential of -70 mV, the rate of Na^+ entry versus K^+ loss is 3:2, and the exchange pump maintains a stable resting potential.

Sodium ions can diffuse into the cell through sodium leak channels.

An overview of the events responsible for the normal resting potential of a neuron



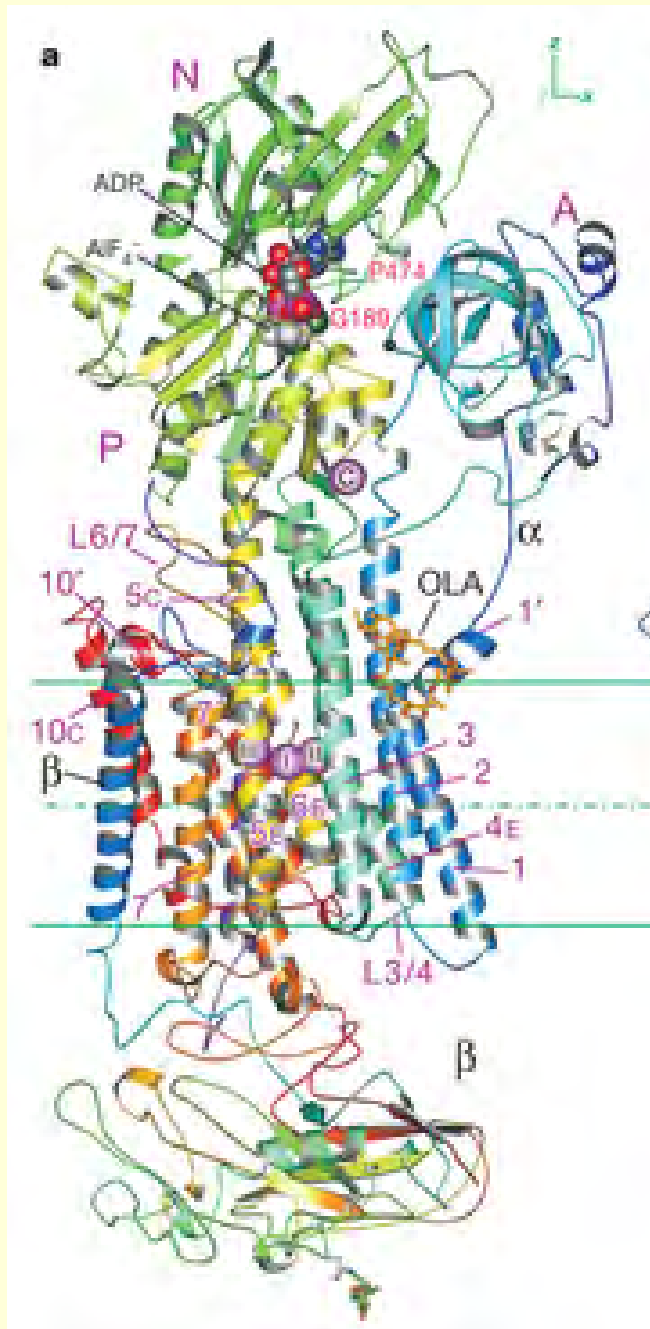
Ionic Basis of the Resting Membrane Potential



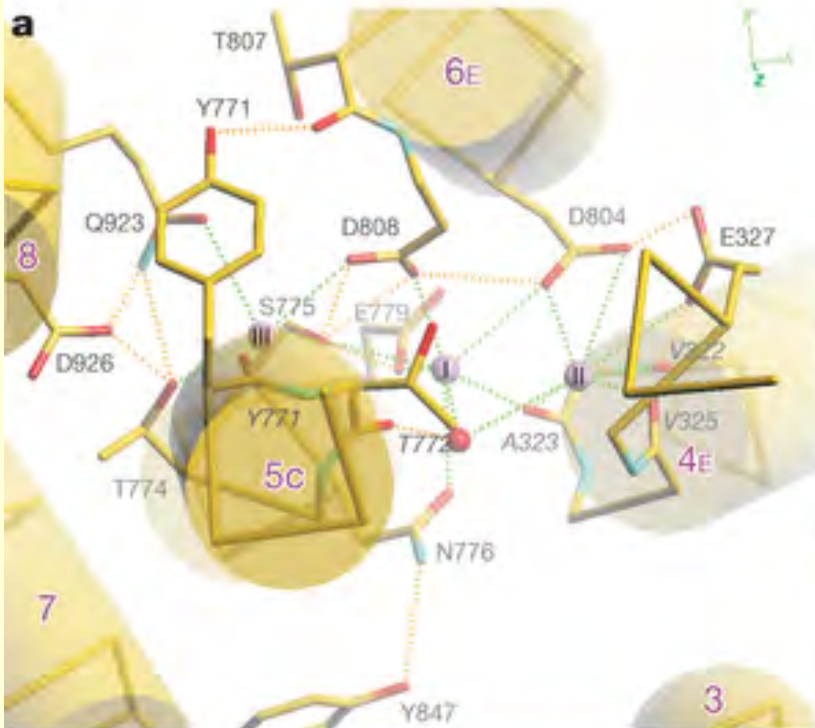
a⁺

○ = K⁺

⊕ = Large anion



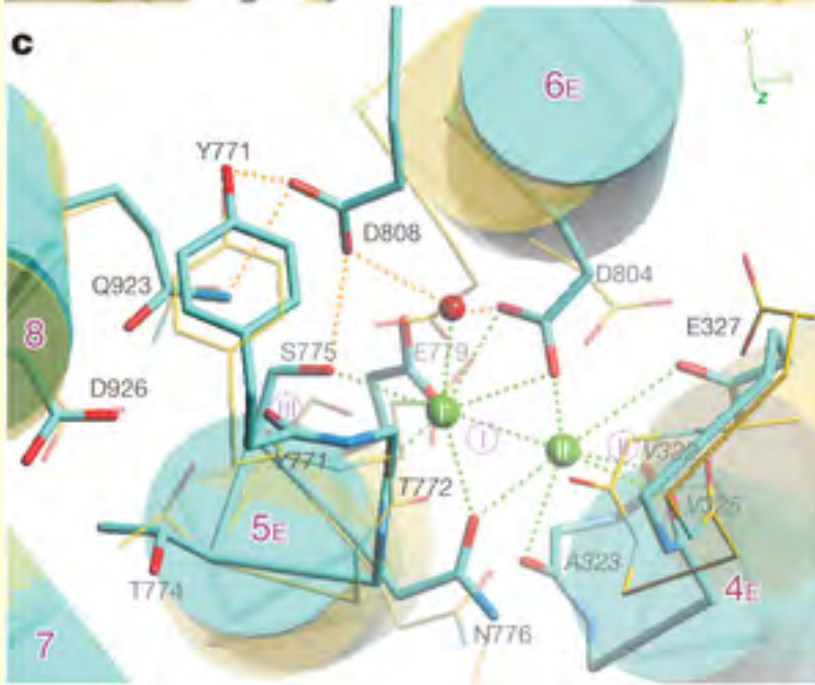
C'est seulement en **2009**,
que sa structure globale
a pu être observée.

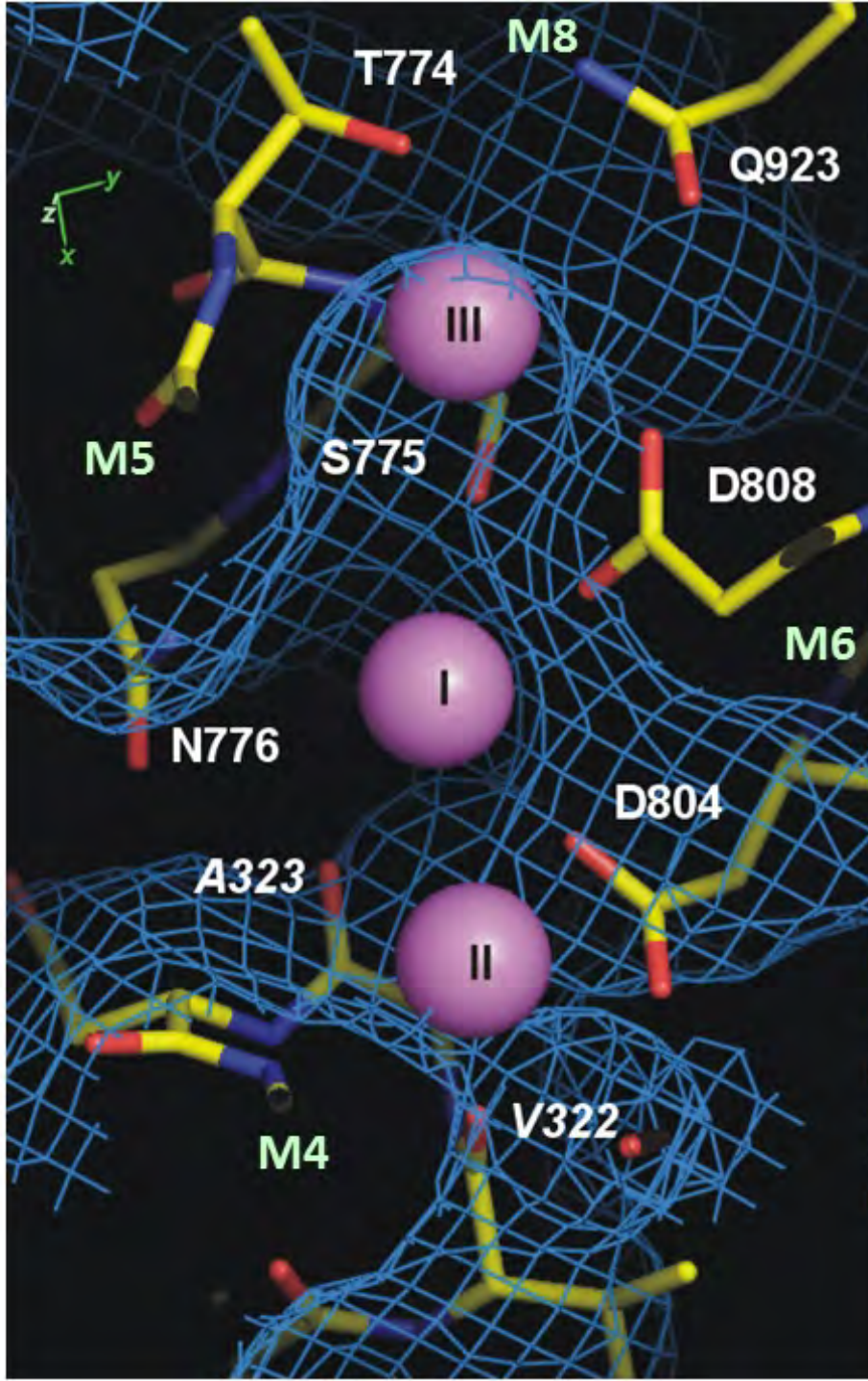


Mais on s'était toujours demandé comment la pompe faisait pour prendre des ions sodium dans la première phase de son travail, et des ions potassium dans la deuxième, **sans se tromper.**

Dans un articles publié dans ***Nature*** en octobre **2013** Kanai *et al.* ont pu démontrer que la clé réside dans le fait que

la pompe **change de conformation entre ces deux étapes.**





Par exemple, dans la première conformation, elle possède une cavité comportant **trois logements** qui ont exactement la taille d'ions sodium.

Mais ces logements sont **trop petits** pour accepter des ions potassium.

Ce réglage très précis permet à la pompe de **discriminer** entre les deux sortes d'ions.

Et de créer ainsi le potentiel de repos qui rendra possible les potentiel d'action.

Et à partir de là, le cerveau pourra commencer à penser...

**...et nous à aller vers la 3^e heure
pour commencer à remonter
les niveaux en parlant
« d'intégration neuronale » !**

Références pour ce cours :

Le cerveau à tous les niveaux

Récepteur à l'Ach :

http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_06/d_06_m/d_06_m_mou/d_06_m_mou.html#2

Récepteur au GABA :

http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_04/d_04_m/d_04_m_peu/d_04_m_peu.html#2

La douleur chronique dans ses derniers retranchements

<http://www.lapresse.ca/le-soleil/actualites/dossiers/percees-scientifiques-2013/201312/30/01-4724786-la-douleur-chronique-dans-ses-derniers-retranchements.php>

Another Form of Neuroplasticity by Switching Glutamate NMDA Subunits

<http://jonlieffmd.com/blog/another-form-of-neuroplasticity-by-switching-glutamate-nmda-subunits>

Brain Changes for Sculpted, Efficient Memory

<http://knowingneurons.com/2013/01/28/brain-changes-for-sculpted-efficient-memory/>

Références pour ce cours :

Le cerveau à tous les niveaux

Du simple au complexe :

- Anatomie des niveaux d'organisation

- Fonction des niveaux d'organisation

Good brain, bad brain: basics

<https://www.futurelearn.com/courses/good-brain-bad-brain-basics>

Neurons: A Curious Collection of Shapes and Sizes

<http://www.brainfacts.org/brain-basics/neuroanatomy/articles/2012/neurons-a-curious-collection-of-shapes-and-sizes/>

Electrical Synapses Are Critical for Chemical Synapse Function

<http://jonlieffmd.com/blog/electrical-synapses-are-critical-for-chemical-synapse-function>

Neuroscience: Map the other brain

<http://www.nature.com/news/neuroscience-map-the-other-brain-1.13654>