

# Série de Travaux dirigés de Neurobiologie

## Question 1

Des chercheurs veulent étudier des cellules exprimant Iba, GLUT5, CD163, TLR2 et 4, nestin et CCR2. Pour Cela ils utilisent des souris à différents stades de développement. A votre avis à partir de quel stade vont-ils observé ce type cellulaire. *Expliquez votre réponse*

## Réponse 1

Les marqueurs, Iba, GLUT5, CD163, TLR2 et 4, nestin et CCR2, sont des marqueurs de surface, de ce fait afin que les chercheurs puissent étudier les cellules les exprimant, il est indispensable qu'ils utilisent la cryométrie en flux. En effet, cette technique est la seule permettant d'isoler une ou plusieurs populations cellulaires sur la bases des molécules qu'elles expriment et cela par l'utilisation de d'anticorps spécifiques.

De nombreux types cellulaires expriment les marqueurs cités, toutefois, la seule population cellulaire exprimant l'ensemble de ces marqueurs c'est les **cellules microgiales (microglies)**. En effet, il n'existe aucun marqueur unique permettant de distinguer les microglies des autres cellules, toutefois les microglies sont les seules à exprimer la composition Iba1, GLUT5, CD163, CCR2, nestin, TLR-2, TLR-4 **en plus de CD209b et CD34**.

Il est difficile de transposer avec exactitude le processus de maturation du système nerveux chez l'humain et chez l'animal et la souris particulier. Toutefois, il est possible de faire des projections et des rapprochements. En effet, ma gestation moyenne chez une souris est de 20 jours et chez l'humain, elle est de 40 semaines. Ainsi, un jour de gestation chez la souris, correspond à 02 semaines de gestation chez l'humain. Même si les microglies se forment dès la 5<sup>eme</sup> de gestation chez l'humain, toutefois, l'expression de certains marqueurs, comme Iba n'intervient au minimum entre la 10<sup>eme</sup> et 12<sup>eme</sup> semaine. Ainsi, la détection des microglies exprimant Iba ne peut être possible qu'à partir de la 10<sup>eme</sup> semaine de gestation chez l'humain, de ce fait chez la souris, cette expression n'est possible qu'à partir du 5<sup>eme</sup> jour de gestation.

## Question 2

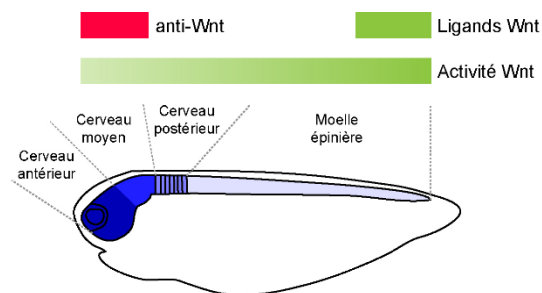
Lors du développement, le blocage de la voie Wnt au niveau cérébral aurait-il un impact sur le développement cérébral ? *Développez votre réponse*

## Réponse 2

La voie de signalisation *Wnt* ou plus communément appelée les voies **Wnt canoniques & Wnt non-canoniques**, est une voie très importante lors du développement et elle est aussi impliquée dans les processus oncogéniques notamment dans la progression des tumeurs du colon.

Dans le processus de neurogenèse, la voie de signalisation Wnt-en plus d'autres voies- joue un rôle crucial, dans notamment :

**-Régionalisation du système nerveux** : en d'autres termes le niveau d'activation de la voie Wnt est impliquée de façon importante dans la formation des différentes régions. En effet, l'expression de ligands postérieurement et d'antagonistes antérieurement permettait d'établir un gradient d'activité Wnt canonique décroissante le long de l'axe postéro-antérieur.



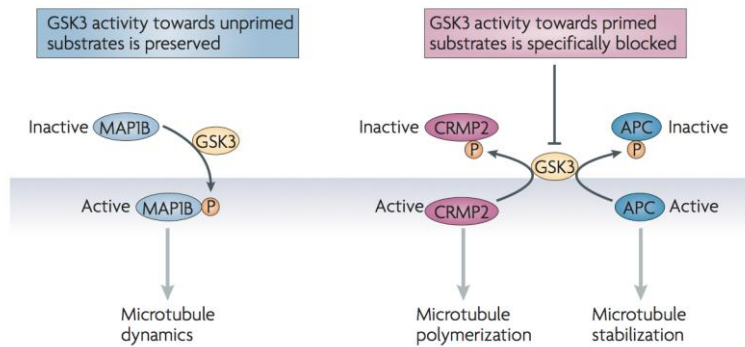
La partie la plus antérieure de l'embryon des vertébrés se forme par inhibition active de la voie Wnt et que, par conséquent, l'activation de la voie abolit l'antérieur.

Chez l'humain (et l'ensemble des vertébrés), le corps s'allonge au cours de la vie embryonnaire par addition d'éléments dans la partie postérieure. C'est ce qu'on appelle la *croissance ou élongation postérieure*. Cette phase d'allongement est plus tardive au cours de la vie embryonnaire et a lieu après les deux phases mentionnées plus haut, la détermination des feuillettes germinaux et la régionalisation antéro-postérieure. Là encore la voie Wnt est impliquée et promeut la formation de structures additionnelles, donc postérieures. De manière frappante, l'élongation postérieure existe chez les vertébrés et chez les insectes et fait intervenir les mêmes acteurs moléculaires, dont la voie Wnt.

**-Régulation du cytosquelette** La voie Wnt peut modifier le cytosquelette cellulaire indépendamment de toute activité transcriptionnelle dans le noyau en passant par la voie

canonique. Cette régulation touche non seulement la stabilité des microtubules mais également l'architecture de l'ensemble du réseau sous-cortical d'actine.

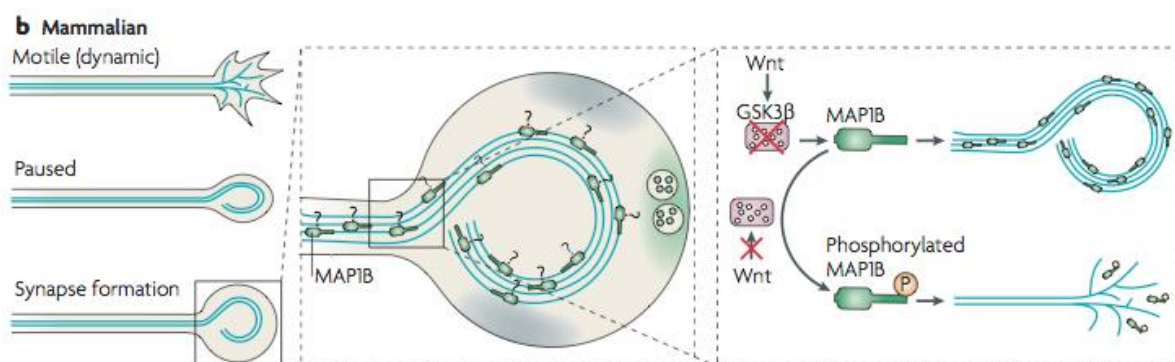
Ainsi, la régulation de la stabilité des microtubules est fondamentale pour le bon alignement du fuseau mitotique, la migration cellulaire, la polarisation ou bien encore le contrôle de l'arborisation terminale des axones et des dendrites.



Dans le cervelet, protéines Wnts jouent un rôle de guidage, de signal rétrograde émis par les neurones cibles avant la formation de la synapse. Les cônes de croissance axonaux sont composés de microtubules et d'organites dans leurs parties centrales et d'une région riche en actine hautement dynamique en périphérie.

La régulation fine de la signalisation Wnt favorise l'augmentation du diamètre des cônes de croissance ainsi que la formation de boucles de microtubules préalables à la formation des synapses.

A la périphérie du cône de croissance, l'absence de Wnt favorise la dynamique et l'instabilité des microtubules permettant ainsi l'arborisation axonale.



**-Rôle dans la myélinisation ( cette partie a été traitée dans le cours)**

### Question 3

A votre avis, une personne présentant une désorganisation anatomique au niveau du Tegmentum, aura-t-elle des dysfonctionnements au niveau de certains neurotransmetteurs ?

*Développez votre réponse*

### Réponse 3

Oui, une désorganisation anatomique au niveau du tegmentum peut entraîner des dysfonctionnements au niveau de plusieurs neurotransmetteurs. Partie du mésencéphale, le tegmentum, situé dans le tronc cérébral, est une région complexe qui contient divers noyaux et voies neuronales impliqués dans la régulation de fonctions motrices, sensorielles, et d'éveil. Les principales voies de neurotransmetteurs présentes dans le tegmentum incluent la dopamine, la sérotonine, et la noradrénaline, ainsi que l'acétylcholine.

Voici les principaux impacts sur les neurotransmetteurs :

1. **Dopamine** : Le tegmentum contient le *locus coeruleus* et la *substance noire*, qui produisent de la dopamine. Une atteinte dans cette région peut provoquer des troubles dopaminergiques, influençant les fonctions motrices et le système de récompense. Cela peut être associé à des maladies comme la maladie de Parkinson et à des troubles de la motivation ou de l'humeur.
2. **Sérotonine** : Le tegmentum contient également des noyaux du raphé, responsables de la production de sérotonine. Une désorganisation de cette région peut affecter les niveaux de sérotonine, influençant l'humeur, le sommeil et l'anxiété, et pouvant contribuer à des troubles dépressifs et anxieux.
3. **Noradrénaline** : Le *locus coeruleus*, situé dans le tegmentum, produit la noradrénaline, essentielle pour l'attention, l'éveil et la réponse au stress. Une perturbation dans cette région peut mener à des troubles de l'attention et une réponse altérée au stress.
4. **Acétylcholine** : Le tegmentum joue également un rôle dans la libération d'acétylcholine, importante pour les fonctions d'éveil et d'attention. Des perturbations peuvent alors induire des dysfonctions cognitives.
5. **GABA et Glutamate** : Ces neurotransmetteurs inhibiteurs et excitateurs sont aussi présents dans le tegmentum. Des perturbations peuvent alors affecter l'équilibre entre

excitation et inhibition neuronale, contribuant à des problèmes de régulation émotionnelle et motrice.

En somme, une désorganisation au niveau du tegmentum peut avoir des conséquences importantes sur le fonctionnement des neurotransmetteurs, affectant ainsi de multiples systèmes et processus cérébraux, avec des répercussions potentielles sur le comportement, l'humeur, et les capacités cognitives et motrices.

#### Question4

Pourquoi les scientifiques considèrent que les cellules de Schwann sont un élément important dans la transmission nerveuse ? Développez votre réponse

#### Réponse 4

Les cellules de Schwann sont essentielles dans la transmission nerveuse parce qu'elles jouent un rôle crucial dans la formation de la gaine de myéline autour des axones des neurones situés dans le système nerveux périphérique. La myéline est une substance isolante qui permet une transmission rapide et efficace des impulsions nerveuses. Voici pourquoi ces cellules sont si importantes :

1. **Isolation et Accélération de la Transmission Nerveuse** : La myéline formée par les cellules de Schwann agit comme un isolant autour de l'axone, permettant une conduction de l'influx nerveux beaucoup plus rapide. Elle permet la conduction saltatoire, où l'influx nerveux saute d'un nœud de Ranvier (zone non myélinisée) à l'autre, augmentant considérablement la vitesse de transmission. Sans cette myéline, l'influx nerveux devrait se déplacer de manière continue, ce qui prendrait beaucoup plus de temps.
2. **Protection des Axones** : Les cellules de Schwann enveloppent et protègent les axones. Elles assurent leur stabilité structurale et les défendent contre les dommages mécaniques. Cette protection est particulièrement cruciale dans le système nerveux périphérique, où les fibres nerveuses sont plus exposées aux traumatismes physiques.
3. **Régénération des Nerfs** : En cas de lésion nerveuse, les cellules de Schwann jouent un rôle essentiel dans la réparation et la régénération des axones endommagés. Elles libèrent des facteurs de croissance qui encouragent la régénération axonale et guident les axones vers leurs cibles. Cette capacité à favoriser la réparation est l'une des raisons

pour lesquelles les nerfs périphériques peuvent se régénérer plus efficacement que les neurones du système nerveux central.

4. **Rôle dans les Maladies Neurologiques** : Les cellules de Schwann sont impliquées dans certaines pathologies, comme la maladie de Charcot-Marie-Tooth et les neuropathies périphériques démyélinisantes. Leur dysfonctionnement peut mener à une perte de myéline, réduisant ainsi la vitesse de conduction nerveuse et entraînant des symptômes comme une faiblesse musculaire et une perte de sensation.

En somme, les cellules de Schwann sont indispensables pour la rapidité, l'efficacité et la réparation de la transmission nerveuse. Sans elles, le système nerveux périphérique perdrait une grande partie de sa capacité à transmettre efficacement les informations, ce qui pourrait entraîner des dysfonctionnements moteurs et sensoriels.

Les cellules de Schwann jouent plusieurs rôles moléculaires cruciaux dans le système nerveux périphérique, au-delà de leur fonction structurale de myélinisation. Elles interviennent dans des processus moléculaires complexes pour assurer la transmission nerveuse rapide, la protection des axones, la régénération, et le maintien de l'homéostasie. Voici quelques-uns de leurs rôles moléculaires les plus importants :

1. **Synthèse de Myéline** : Les cellules de Schwann produisent les lipides et les protéines nécessaires pour la formation de la gaine de myéline, notamment les protéines **P0**, **MBP** (myelin basic protein) et **PMP22** (peripheral myelin protein 22). Ces protéines myéliniques structurent la gaine et permettent de lier les couches de membrane autour de l'axone, formant un isolant efficace.
2. **Expression des Protéines d'Adhésion Cellulaire** : Les cellules de Schwann expriment des protéines d'adhésion comme **N-CAM** et **L1**, qui sont impliquées dans la liaison avec les axones et le maintien de l'interaction entre les cellules de Schwann et les neurones. Ces molécules d'adhésion permettent de stabiliser les contacts entre la myéline et l'axone, essentiels pour une bonne transmission de l'influx nerveux.
3. **Rôle dans la Conduction Saltatoire** : Les cellules de Schwann contrôlent la formation des **nœuds de Ranvier** en régulant l'expression des canaux ioniques dans les zones non myélinisées de l'axone. Ces nœuds sont enrichis en **canaux sodiques** ( $\text{Na}^+$ ) et **canaux potassiques** ( $\text{K}^+$ ), qui permettent la propagation rapide des potentiels d'action en sautant d'un nœud à l'autre, une caractéristique clé de la conduction saltatoire.

4. **Libération de Facteurs de Croissance et de Molécules de Signalisation** : En cas de lésion nerveuse, les cellules de Schwann sécrètent des facteurs de croissance comme le **NGF** (nerve growth factor) et le **BDNF** (brain-derived neurotrophic factor), qui favorisent la survie des neurones et la régénération axonale. Ces facteurs attirent les axones endommagés et encouragent leur repousse vers leurs cibles. Elles expriment également des molécules comme **c-Jun** et **neureguline-1**, qui régulent la dédifférenciation et la prolifération des cellules de Schwann, facilitant la réparation.
5. **Rôle dans l'Immunité et la Réponse Inflammatoire** : Les cellules de Schwann participent aussi à la réponse immunitaire en sécrétant des cytokines et des chimiokines pour attirer les cellules immunitaires vers la zone endommagée. Elles expriment aussi des récepteurs pour les molécules immunitaires, ce qui leur permet de réagir aux signaux inflammatoires et de nettoyer les débris axonaux après une lésion. (IL-1 $\beta$ / IL-6/ TNF- $\alpha$  ; IL-10/ IL-12/ TGF- $\beta$  ; CCL2)
6. **Maintien de l'Homéostasie Axonale** : Les cellules de Schwann assurent l'équilibre ionique et métabolique autour des axones. Elles fournissent des nutriments et des supports métaboliques à travers des échanges de lactate et de pyruvate avec les axones, ce qui aide les neurones à maintenir leur activité, même en cas de stress métabolique.

En résumé, les cellules de Schwann sont des acteurs moléculaires essentiels dans le système nerveux périphérique, intervenant à plusieurs niveaux pour assurer non seulement la transmission rapide de l'influx nerveux, mais aussi la protection, la réparation, et le maintien des axones et de l'environnement cellulaire.