Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 30 (1974)

Artikel: Rôle du transport axoplasmique dans la structure et la fonction synaptiques

Autor: Cuénod, M.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307975

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 01.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Institut für Hirnforschung der Universität Zürich

Rôle du transport axoplasmique dans la structure et la fonction synaptiques[1]

M. Cuénod

L'unité fonctionnelle du neurone avec son corps cellulaire, ses dendrites, son axone et ses terminaisons synaptiques implique l'existence de moyens de communication à l'intérieur de cette cellule complexe. Le corps cellulaire détient l'essentiel des éléments indispensables à la synthèse des protéines. L'axone et les terminaisons semblent en être dépourvus. On peut donc logiquement supposer l'existence d'un apport protéique, soit à partir du corps cellulaire, soit des cellules gliales environnantes. Les expériences cruciales de Weiss et Hiscoe (1948) ont montré que la ligature des fibres nerveuses entraîne une accumulation de matériel en amont, du côté du corps cellulaire, suggérant l'existence d'un flux axoplasmique proximo-distal. Ce transport axonal de matériel a été mis en évidence de manière directe par Droz et Leblond (1963) au moyen de l'autoradiographie: après injection d'acides aminés radioactifs, des protéines nouvellement synthétisées et radioactives peuvent être décelées d'abord au niveau du corps cellulaire, puis elles progressent le long de l'axone. Pour cette migration, deux vitesses principales ont été décrites: l'une rapide, de 50–500 mm par jour, suivant les neurones, l'autre lente, de l'ordre de 1–10 mm par jour.

1. Modèle expérimental: le système visuel du pigeon

Prenant comme modèle les cellules ganglionnaires de la rétine, utilisées tout d'abord par Taylor et Weiss (1965) chez le rat, puis par Grafstein (1967) et McEwen et Grafstein (1968) chez le poisson rouge et par Karlsson et Sjoestrand (1968) chez le lapin, nous avons cherché à déceler certaines caractéristiques du matériel transporté, sa localisation et ses relations avec la terminaison synaptique. Des précurseurs radioactifs des protéines ou des glycoprotéines ont été injectés dans l'humeur vitrée de l'œil chez le pigeon. Ils diffusent dans les cellules rétiniennes et sont incorporés aux macromolécules dont la synthèse a lieu pendant l'heure qui suit l'injection. Ces macromolécules nouvellement synthétisées sont ainsi radioactives et leur devenir peut être suivi soit par analyse biochimique, soit par localisation autoradiographique.

[1] Travail financé par le Fond national suisse de la recherche scientifique (No. 3.329.70 et 3.133.69) et par la Fondation Dr. Eric Slack-Gyr.

Ce modèle expérimental présente de nombreux avantages: 1. Le système visuel du pigeon est hautement développé et occupe une partie importante du cerveau. 2. En raison de la symétrie bilatérale des voies visuelles et de leur croisement complet au niveau du chiasma optique, ce modèle permet d'utiliser une rétine et des projections comme objet d'expérience alors que l'autre côté, chez le même individu, sert de contrôle. 3. Le précurseur peut être appliqué dans l'humeur vitrée, à proximité des cellules ganglionnaires et à distance de leurs terminaisons, situées dans le toit optique contralatéral. 4. L'organisation stratifiée du toit optique permet une identification relativement facile des couches contenant les terminaisons du nerf optique. 5. Le toit optique se prête aux techniques de fractionnement de tissus décrites pour le système nerveux central des mammifères (GRAY et WHITTAKER, 1962), permettant en particulier l'isolement de fractions riches en synaptosomes ou en vésicules synaptiques.

2. *Flux axoplasmiques rapide et lent*

Après avoir injecté de la leucine tritiée dans l'œil du pigeon, il est possible de suivre l'activité des protéines dans les voies visuelles à des temps variant de quelques heures à quelques mois en la mesurant soit sous forme de grains par unité de surface, en autoradiographie optique (SCHONBACH et CUÉNOD 1971), soit sous forme d'activité spécifique comptée en scintillation (désintégration par minute par mg de protéines) (CUÉNOD et SCHONBACH 1971). Les résultats obtenus par ces deux méthodes sont semblables et seront décrits ici de manière synthétique (Fig. 1). Après un délai de quelques heures, une première vague de radioactivité est observée dans les fibres optiques, puis dans le toit optique; elle atteint son maximum en 12–24 h, puis décline. Elle est suivie par une deuxième vague qui gagne les fibres de la bandelette en environ 7 jours et le toit optique en 14 jours. Ces deux vagues correspondent respectivement aux transports rapide et lent.

La radioactivité de la première vague se trouve presque exclusivement dans les fractions particulaires du toit optique et non dans les protéines solubles, observation qui concorde avec celle de nombreux auteurs (BARONDES 1969, ELAM et AGRANOFF 1971, KARLSSON et SJOESTRAND 1971, KIDWAY et OCHS 1969, MCEWEN et GRAFSTEIN 1968, OCHS 1972, SJOESTRAND 1970). Parmi les fractions particulaires, celles enrichies de synaptosomes et en microsomes ont l'activité spécifique la plus élevée, surpassant en particulier les fibres de la bandelette optique. En autoradiographie, la plus grande concentration de grains se trouve dans les couches superficielles du toit optique, limitée aux couches contenant les arborisations terminales des fibres optiques, sans envahir la profondeur. Cette limite nette des grains dans les éléments présynaptiques semble dépendre du précurseur utilisé. Le marquage des fibres du ganglion au moyen de lysine tritiée n'a permis à DROZ et coll. (1973) de déceler aucun passage transsynaptique de radioactivité. En revanche, à la suite de l'introduction de la proline tritiée par ELAM et AGRANOFF (1971) comme traceur favorable dans le système visuel, plusieurs auteurs ont observé l'existence de grains recouvrant des structures considérées comme postsynaptiques par l'anatomie classique (GRAFSTEIN 1971, NEALE et coll. 1972, MEIER et coll. 1974). Il est actuellement difficile de décider s'il

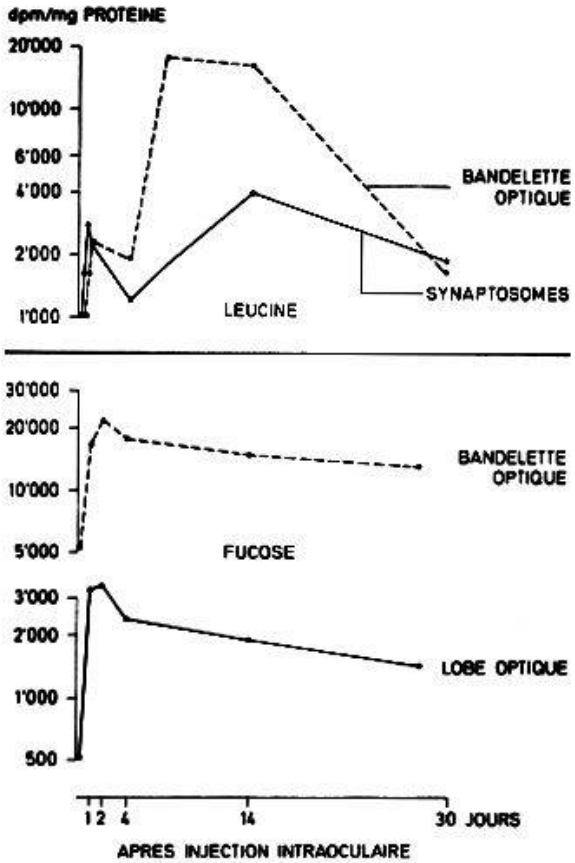

Fig. 1. – Evolution temporelle de l'activité spécifique des protéines et des glycoprotéines dans les voies visuelles du pigeon après l'injection intraoculaire de ^{3}H-leucine (30 μCi) ou de ^{3}H-fucose (50 μCi). A noter la présence de deux vagues, correspondant aux deux vitesses de migration, dans les protéines (leucine, en haut) et d'une seule vague, correspondant à la migration rapide, dans les glycoprotéines (fucose, en bas) (d'après Cuénod et Schonbach 1971 et Marko et Cuénod 1973).

s'agit d'un transfert de polypeptides marqués comme tels, ou de proline tritiée, résultant du catabolisme présynaptique des macromolécules marquées et susceptible d'être à nouveau incorporée du côté postsynaptique.

La radioactivité de la deuxième vague, correspondant au flux axoplasmique lent, se trouve de manière prépondérante dans les protéines solubles et microsomales, bien que les fractions synaptosomales et myéliniques soient également marquées. La concentration de radioactivité est beaucoup plus élevée dans les fibres que dans les zones de terminaison. Si l'on compare les activités spécifiques ou les concentrations de grains dans la première et la deuxième vague, on constate que, dans les fibres optiques, elles sont 8 à 10 fois plus élevées dans la deuxième, tandis que pour les synaptosomes comme dans les couches riches en terminaisons, elles sont du même ordre de grandeur, voire moins élevées dans la deuxième vague.

Ces observations ont suggéré que le matériel transporté rapidement, responsable de la première vague, est principalement destiné à la terminaison où il s'accumule après avoir passé en transit par l'axone. Le matériel transporté lentement, formant la deuxième vague, servirait, lui, principalement

au renouvellement d'éléments axonaux, bien qu'une partie gagne également la terminaison.

3. Localisation en microscopie électronique

Cette hypothèse a été très largement confirmée par l'analyse autoradiographique au niveau de la microscopie électronique. Elle a montré que la radioactivité transportée par le flux rapide, 12 h après injection intraoculaire de ^{3}H-leucine, recouvre principalement les terminaisons synaptiques, présumées optiques, qui contiennent 67% des grains bien qu'elles ne représentent qu'un cinquième de la surface totale examinée (Fig. 2 et 4): les axones, eux, contiennent 18% des grains pour un septième de la surface. Dans les sections transversales des axones, les grains ont tendance à se trouver à la périphérie, souvent en relation avec l'axolemme, les mitochondries ou des segments de réticulum endoplasmique lisse; dans les terminaisons, ils recouvrent les zones riches en vésicules synaptiques, les mitochondries et le réticulum endoplasmique lisse (Schonbach et coll. 1971). Cette distribution de la radioactivité, impliquant les fractions particulaires d'une part, et le réticulum endoplasmique et les vésicules synaptiques d'autre part, nous a amené à suggérer qu'une partie au moins du matériel transporté rapidement pourrait soit constituer les tuyaux de réticulum endoplasmique lisse présent dans l'axone, soit utiliser ces structures comme canal (Schonbach et coll. 1971, Cuénod et coll. 1972 a). Ces éléments pourraient contribuer à la formation tant des vésicules synaptiques, comme l'avait suggéré Palay (1958), que des membranes axonales et synaptiques, ainsi que nous le verrons plus loin.

Plus tard, 7 ou 14 jours après l'injection de leucine tritiée, la concentration de grains est plus élevée dans les zones contenant des axones que dans celles contenant des terminaisons (Fig. 2). Dans les axones, les grains paraissent former une colonne, dans l'axoplasme, en particulier au-dessus des neurotubules et des neurofilaments, ainsi que des mitochondries. Au cours des jours ils évoluent d'une position à prédominance axoplasmique vers une position à prédominance axolemmale, suggérant l'existence d'un segment de colonne radioactive à progression lente, laissant derrière lui des protéines qui vont renouveler la membrane axonale (Fig. 3). Dans les terminaisons, les grains recouvrent les zones riches en vésicules synaptiques, les mitochondries et les membranes axonales et synaptiques, démontrant la participation du transport axoplasmique lent au renouvellement des structures de la terminaison (Schonbach et coll. 1973). Il est toutefois difficile, après 7 ou 14 jours, de distinguer la radioactivité transportée par le flux lent de celle à migration rapide, mais incorporée dans des protéines à renouvellement lent.

Il reste certain que l'autoradiographie en microscopie électronique a apporté la preuve que les protéines à migration axonale rapide aboutissent effectivement dans les terminaisons où elles sont plus abondantes que dans les axones. Elle a montré qu'une partie du matériel transporté lentement gagne également la terminaison. Elle a suggéré la participation du matériel transporté, principalement rapidement, au renouvellement de structures spéci-

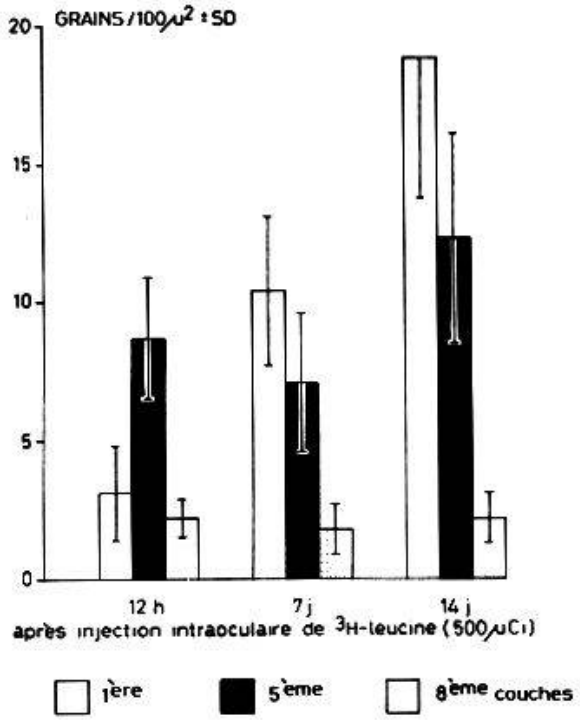

Fig. 2. – Concentration des grains, en microscopie électronique, dans le toit optique à différents temps après injection intraoculaire du ^{3}H-leucine (500 μCi). La 1ère couche contient les fibres optiques, le 5ème est riche en terminaisons optiques et la 8ème ne contient pas d'éléments d'origine rétinienne (d'après SCHONBACH et coll. 1971, 1973).

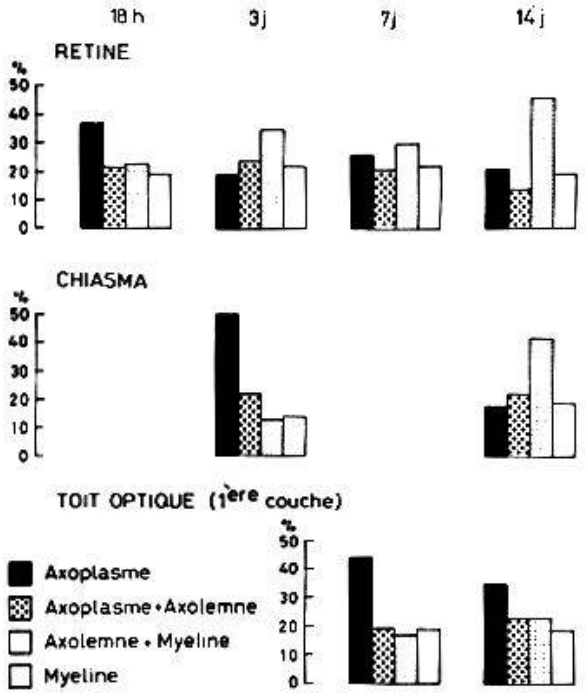

Fig. 3. – Distribution des grains, en microscopie électronique, sur les axones et leur gaine de myéline 18 heures, 3, 7 et 14 jours après injection intraoculaire de ^{3}H-leucine (500 μCi). Les nombres de grains par 100 μ^2 sont, pour la rétine, 66.5 $\pm$ 7.5 (18 h), 48.2 $\pm$ 7.6 (3 j.), 34.1 $\pm$ 4.8 (7 j.), 23.5 $\pm$ 8.2 (14 j.), pour le chiasma 15.3 $\pm$ 3.3 (3 j.) et 16.1 $\pm$ 6.2 (14 j.) et pour le toit optique (1ère couche) 10.4 $\pm$ 2.7 (7 j.) et 18.8 $\pm$ 5.1 (14 j.) (d'après SCHONBACH et coll. 1971, 1973).

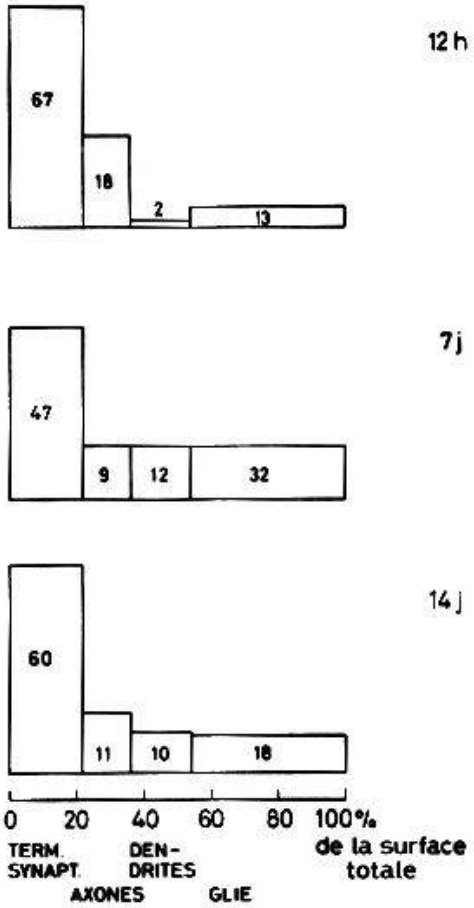

Fig. 4. – Distribution des grains, en microscopie électronique, dans les différentes structures de la 5ème couche tectale, 12 h, 7 et 14 jours après injection intraoculaire de ^{3}H-leucine (500 μCi). Les structures considérées sont les terminaisons synaptiques, les axones les dendrites et les cellules gliales. A ces dernières ont été ajoutés les éléments indéterminés. Chaque structure est représentée par une colonne dont la base est proportionnelle à la part de surface totale qu'elle occupe. La surface de la colonne correspond au pourcentage (donné en chiffres) des grains observés sur la structure considérée (d'après SCHONBACH et coll. 1971, 1973).

fiques de la région terminale telles que les vésicules synaptiques (Fig. 5). DROZ et coll. (1973) sont parvenus à des conclusions largement concordantes dans un autre système, et de plus, ont démontré la participation du transport rapide au renouvellement des membranes synaptiques. Cette observation est en accord avec les résultats de MARKO et CUÉNOD (1973).

4. Transport et renouvellement des glycoprotéines

Comme nous venons de le voir, les protéines tectales marquées après injection intraoculaire de leucine tritiée apparaissent en deux vagues, témoins de deux vitesses de migration différentes. Mais il est difficile de distinguer entre le matériel transporté lentement et celui transporté rapidement, lorsque l'on considère les protéines totales. Une manière de les distinguer consiste à fractionner ces protéines après avoir marqué différemment chaque vague. Des injections intraoculaires de leucine tritiée et de leucine ^{14}C effectuées

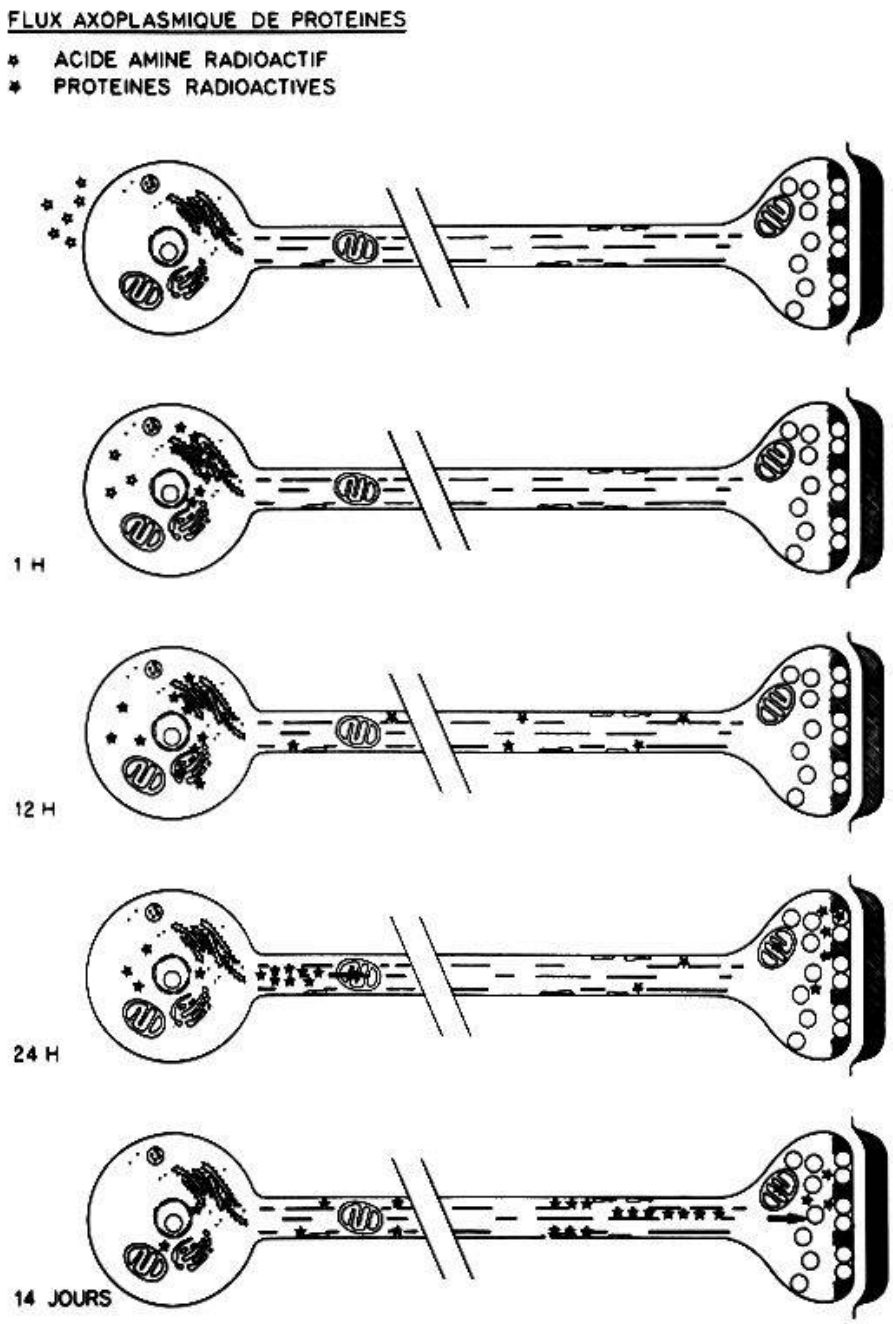

Fig. 5. – Schéma des transports axoplasmiques rapide et lent dans les cellules ganglionnaires de la rétine chez le pigeon. Les acides aminés radioactifs sont incorporés dans les protéines au niveau du corps cellulaire. Ces protéines radioactives migrent ensuite le long de l'axone en deux vagues qui gagnent la région terminale en 24 h et en 14 jours.

respectivement 14 jours et 1 jour avant le sacrifice permettent de déceler les protéines à migration rapide par la présence de ^{14}C et celles à migration lente par leur ^{3}H. Le fractionnement en électrophorèse sur le gel au polyacrylamide des protéines synaptosomales traitées au SDS a révélé une distribution diffuse des deux isotopes dans toutes les bandes, et seulement une tendance pour le ^{14}C à se trouver dans les bandes de poids moléculaire élevé, et pour le ^{3}H dans les bandes à PM plus bas (Marko et coll. 1971). Ainsi, aucune distinction sûre et simple des protéines à migration rapide et lente n'a pu être réalisée.

Un autre procédé consiste à marquer le flux rapide seulement. Des travaux

récents ont montré que les glycoprotéines migrent rapidement, de façon prédominante sinon exclusive. Il devrait ainsi être possible de les suivre et d'étudier leur taux de renouvellement sans interférences du transport lent. Après injection intraoculaire de fucose tritié, on observe en effet dans les fibres et le toit optiques une première vague de radioactivité dans les glycoprotéines, mais qui n'est pas suivie de la deuxième, contrairement à ce qui se passe pour les protéines marquées avec de la leucine ou de la proline tritiées (Fig. 1). Dans un délai de 24 h après l'injection, l'activité des terminaisons tectales se trouve principalement dans les fractions (WHITTAKER et coll. 1964) contenant les membranes (F,G) tandis que les fractions contenant les vésicules (D) et les mitochondries (H, I) en sont relativement dépourvues. Leur taux de renouvellement évolue en deux phases, leur demi-durée de vie variant de 3 à 7 jours pour la première et de 30 à 60 jours pour la seconde. Il est plus rapide pour les fractions D, E, F et G (26–36 jours) contenant les vésicules et les membranes, que pour les fractions H et I (58–63 jours) contenant les mitochondries (MARKO et CUÉNOD 1973).

Ces résultats indiquent que la contribution des fucosylglycoprotéines à migration axonale rapide au renouvellement des vésicules synaptiques est relativement faible, mais qu'elle est très importante pour les membranes plasmiques. En revanche, le taux de renouvellement de ces deux éléments est relativement semblable et s'élève à environ 30 jours. Il semble donc improbable que le renouvellement des membranes plasmiques se fasse par l'intermédiaire des vésicules synaptiques. Ces données sont cependant compatibles avec l'hypothèse d'une origine commune et d'un renouvellement parallèle des glycoprotéines vésiculaires et membraneuses.

5. Conséquences synaptiques de l'interruption du flux axoplasmique par la colchicine

Après avoir observé que des protéines synthétisées dans le corps cellulaire gagnent la terminaison par le flux axoplasmique rapide et qu'elles y sont en relation avec des organes telles que les vésicules synaptiques, on peut se demander quel sera l'effet sur la terminaison d'une interruption du flux axoplasmique. Séparés de leur corps cellulaire, l'axone et ses terminaisons dégénèrent. Après destruction de la rétine chez le pigeon, des signes de dégénérescence dans les terminaisons tectales du nerf optique apparaissent dans un délai de 12 h: des vésicules polymorphes, plus grandes que les vésicules synaptiques normales, font leur apparition; leur diamètre augmente progressivement, jusqu'à atteindre trois fois celui des vésicules synaptiques normales en 14 jours. Des faisceaux de fibrilles apparaissent dans les terminaisons qui deviennent opaques aux électrons en quelques semaines et disparaissent (Fig. 6) (CUÉNOD et coll. 1970). Les signes précoces apparaissent au moment où le déficit en matériel à migration rapide doit commencer à se manifester. Un phénomène semblable a été observé dans le noyau caudé par KAWANA et coll. (1971).

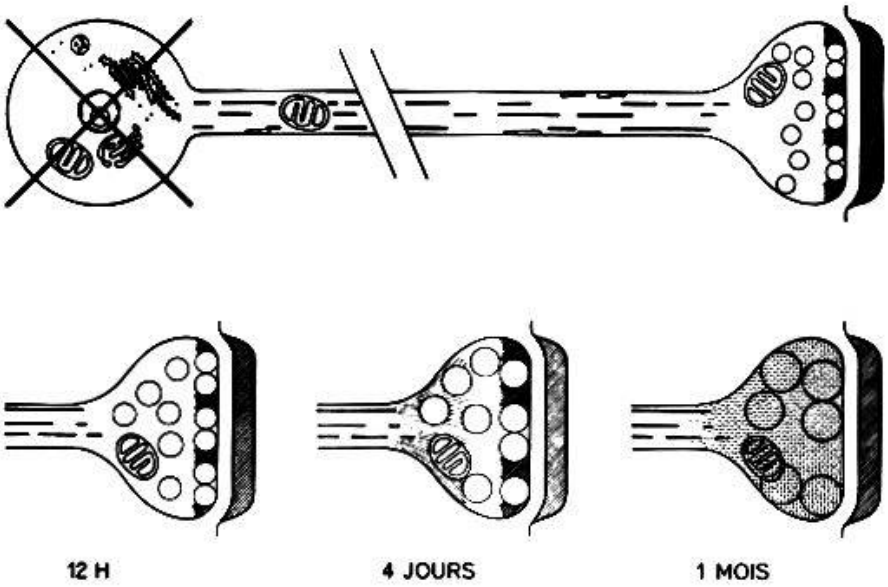

Fig. 6. – Représentation schématique des effets de l'ablation de la rétine sur l'ultrastructure des terminaisons du nerf optique chez le pigeon adulte. A noter l'apparition précoce de vésicules élargies et de filaments, et le caractère irréversible de la dégénérescence (d'apres CUÉNOD et coll. 1970).

Il a été récemment démontré que la colchicine déprime le transport axoplasmique (KREUTZBERG 1896, DAHLSTROEM 1968, KARLSSON et SJOESTRAND 1969, KARLSSON et coll. 1971, JAMES et coll. 1970). Une dose de 10, 100 ou 500 μg appliquée dans l'humeur vitrée de l'œil du pigeon, 24 h avant une injection de leucine tritiée, n'entraîne pas de modification de l'incorporation de radioactivité dans les protéines rétiniennes; elle ne semble donc pas affecter quantitativement la synthèse des protéines. Mais la radioactivité spécifique décelée dans les protéines des fibres ou du toit optiques est diminuée de 80%–95% 24 h après l'injection de leucine tritiées et de 50% 14 jours après. L'effet déprimant de la colchicine sur le flux rapide est maximal dans les 3 jours qui suivent son injection et s'avère complètement réversible en quelques semaines (Fig. 7) (BOESCH et coll. 1972).

L'injection intraoculaire de colchicine aux doses bloquant le flux axoplasmique entraîne des altérations ultrastructurales des terminaisons des fibres optiques très semblables à celles qui suivent l'ablation de la rétine: elles consistent en l'apparition de vésicules élargies, de réaction fibrillaire et d'anomalies mitochondriales. Les premiers signes peuvent être décelés quelques jours après l'application de colchicine, ils atteignent leur maximum en 8–15 jours et sont réversibles en 4–6 semaines. A aucun moment l'opacité de dégénérescence ne se manifeste (Fig. 8) (CUÉNOD et coll. 1972 b).

Ainsi, soit la destruction du corps cellulaire, soit le blocage du flux axoplasmique par la colchicine entraînent des altérations précoces de l'ultrastructure de la terminaison synaptique, dont le maintien semble donc sous la dépendance de matériel synthétisé dans le corps cellulaire et migrant rapidement le long de l'axone (CUÉNOD et coll. 1974).

On admet actuellement que les vésicules synaptiques jouent un rôle im-

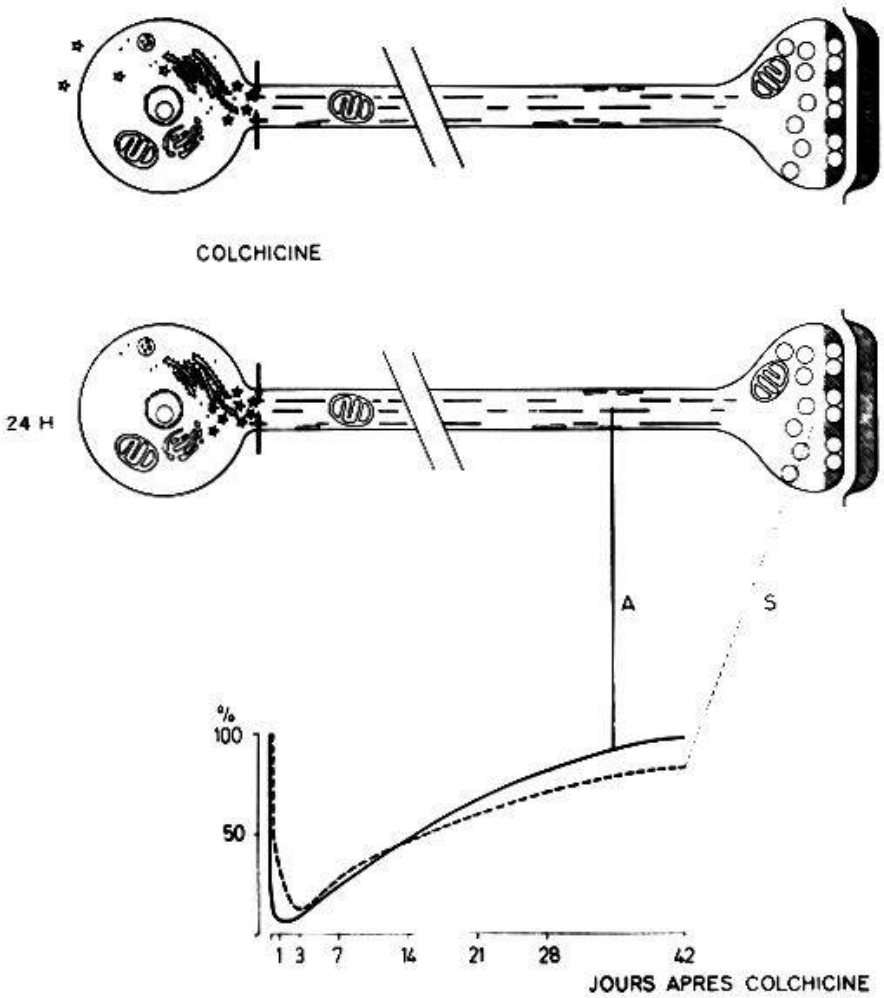

Fig. 7. – Représentation schématique des effets de l'injection intraoculaire de colchicine (100 μg) sur le transport axoplasmique rapide. A des intervalles de temps variables à la suite de l'injection de colchicine, 50 μCi de leucine tritiée ont été injectés dans le même œil et l'animal a été sacrifié 24 h plus tard. L'activité spécifique des protéines dans la bandelette optique (A) et dans les synaptosomes du toit optique (S) est exprimée en pourcent de la valeur normale. A noter le blocage réversible du transport, indiqué par des flèches (d'après Boesch et coll. 1972).

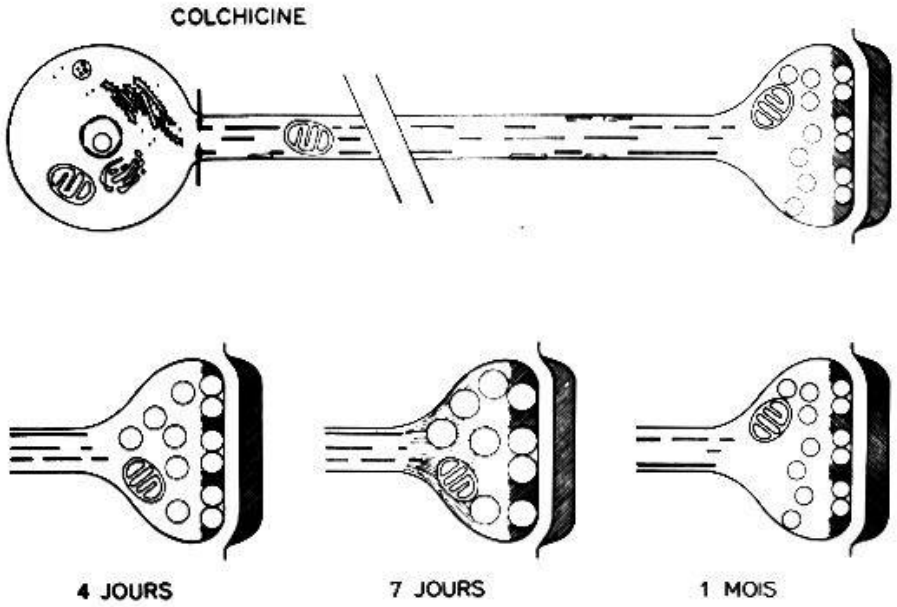

Fig. 8. – Représentation schématique des effets de l'injection intraoculaire de colchicine (100 μg) sur l'ultrastructure des terminaisons du nerf optique. A noter l'apparition de vésicules élargies et de filaments, puis le retour à l'apparence normale (d'après Cuénod et coll. 1972).

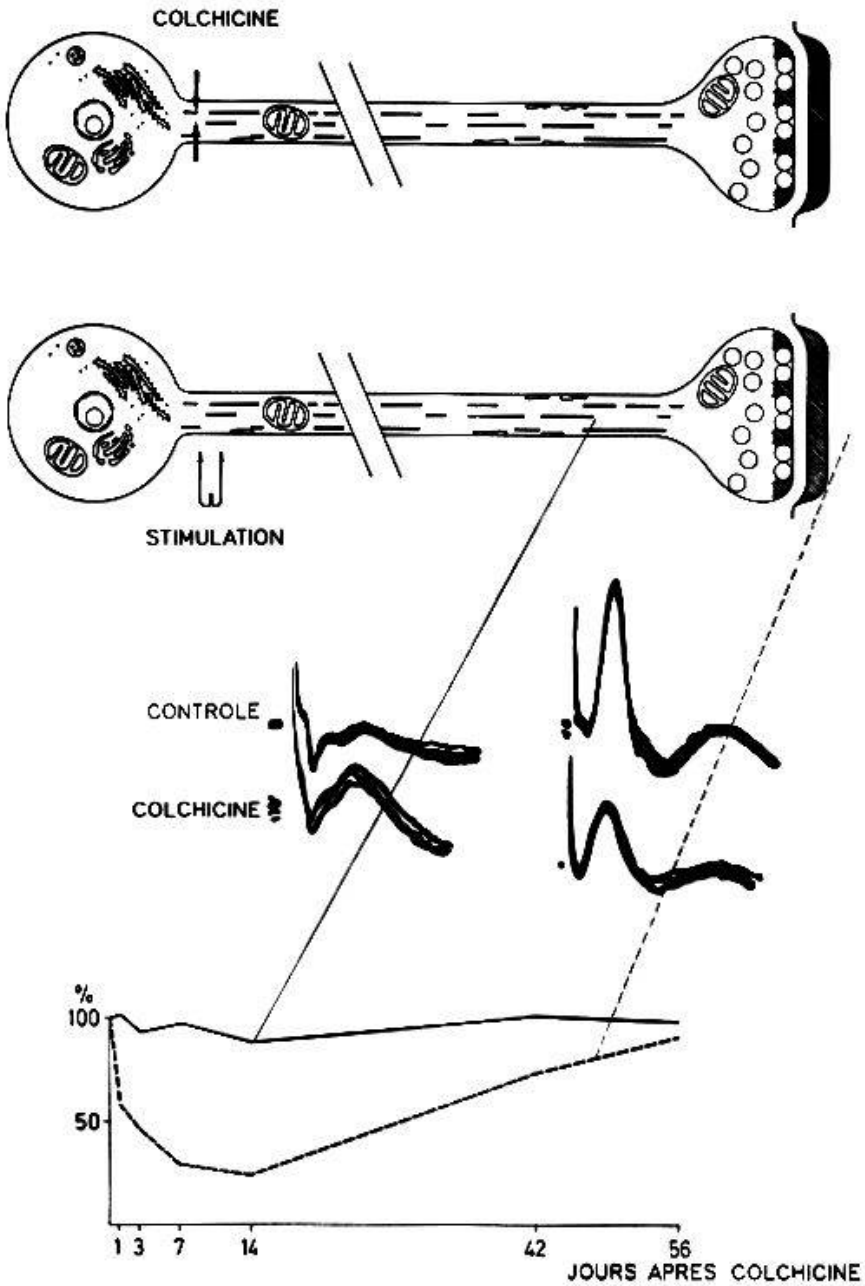

Fig. 9. – Représentation schématique des effets de l'injection intraoculaire de colchicine (100 μg) sur les potentiels évoqués par la stimulation électrique du nerf optique et enregistrés dans la bandelette optique (ligne continue) et la profondeur du toit optique (ligne discontinue). A noter l'amplitude normale de la réponse dans les fibres et sa diminution (exprimée en pourcent de l'amplitude normale) dans les éléments postsynaptiques. A noter également la réversibilité de ce phénomène (d'après Perisic et Cuénod 1972).

portant dans la transmission synaptique, tant comme réservoirs de transmetteur que comme agents probables de la libération d'une quantité définie de transmetteur au niveau de la membrane synaptique. Il est donc naturel de se demander si leur altération s'accompagne d'une perturbation de la transmission. En effet, l'application intraoculaire de colchicine n'influence pas la conduction des influx dans les fibres du nerf optique, tandis qu'elle déprime les réponses enregistrées dans la profondeur du toit optique, lorsque le nerf optique est stimulé électriquement. Une à deux semaines après l'injection,

l'amplitude de cette réponse postsynaptique n'a plus que 20% de sa valeur normale, qu'elle regagne progressivement au cours des semaines suivantes (Fig. 9). Il semble donc que l'interruption transitoire du transport axoplasmique induit par la colchicine entraîne une insuffisance réversible de la transmission synaptique (PERISIC et CUÉNOD 1972). Un effet semblable a été observé à la suite de l'injection intraoculaire de Vinblastine (FELDER, en préparation) qui bloque également le transport axoplasmique dans le système visuel du pigeon (CUÉNOD, observations non publiées). SCHUBERT et coll. (1972) sont arrivés à des conclusions semblables au niveau des motoneurones.

Conclusion

En conclusion, nous avons montré que des protéines et des glycoprotéines, synthétisées dans le corps cellulaire, sont transférées vers la région synaptique, principalement par le flux axoplasmique rapide: qu'elles participent au renouvellement des éléments essentiels de la terminaison, en particulier de ses vésicules, ses mitochondries et ses membranes; que l'interruption de ce ravitaillement, soit après destruction du corps cellulaire, soit après interruption du transport par la colchicine, entraîne des altérations ultrastructurales de la terminaison, spécialement de ses vésicules, et très probablement une perturbation de la transmission synaptique.

Une connaissance approfondie des relations entre le corps cellulaire du neurone d'une part et l'axone et les terminaisons d'autre part, doit permettre de mieux comprendre des mécanismes neurobiologiques fondamentaux tels que la croissance des axones et la formation des connections, la régulation de la myélinisation et la plasticité synaptique. A part la transmission d'influx nerveux, d'autres propriétés de la région synaptique pourraient être mises en évidence, éventuellement impliquées dans la formation de traces mnésiques.

Résumé

Le transport axoplasmique de protéines a été étudié dans les cellules ganglionnaires de la rétine du pigeon. La synthèse a lieu dans le corps cellulaire, puis les macromolécules sont transportées le long de l'axone suivant deux vitesses et gagnent la terminaison synaptique. Le transport rapide a une vitesse de 40–150 mm par jour, il implique des protéines particulaires et des glycoprotéines, probablement localisées à la périphérie de l'axone, près de l'axolemme, dans le réticulum endoplasmique lisse, les mitochondries et la membrane axolemmale. Elles gagnent la terminaison de manière préferentielle où elles s'accumulent particulièrement au niveau des vésicules, des mitochondries et des membranes plasmiques. Le renouvellement des glycoprotéines y est relativement lent (demi-durée de vie de 30–60 jours). Les protéines transportées lentement migrent à une vitesse de 1–2 mm par jour et sont quantitativement plus importantes que celles qui sont transportées

rapidement. Elles sont solubles aussi bien que particulaires et sont localisées au centre de l'axone. Elles semblent gagner également la terminaison, où il est difficile de les distinguer de celles qui migrent rapidement et se renouvellent lentement. L'abolition de l'apport de matériel à la terminaison, soit par la destruction du corps cellulaire, soit par l'interruption du transport axoplasmique au moyen de la colchicine, entraîne des altérations ultrastructurales des vésicules synaptiques et probablement une perturbation de la transmission synaptique.

Zusammenfassung

Der axoplasmatische Transport von Proteinen wurde bei retinalen Ganglienzellen von Tauben untersucht. Der Einbau radioaktiver Aminosäuren und Aminozucker in Makromoleküle findet in den Zellkörpern statt; nachher wandern diese Makromoleküle in den Axonen mit verschiedenen Geschwindigkeiten und erreichen die synaptischen Endigungen. Der rasche Transport vollzieht sich in den randständigen Bezirken des Achsenzylinders und hat eine Geschwindigkeit von 40–150 mm pro Tag. Er umfasst vorwiegend die an Organellen gebundenen Proteine und Glykoproteine, die in den Nervenendigungen, vor allem in den synaptischen Bläschen, den Mitochondrien und den synaptischen Membrankomplexen eingebaut werden. Die Erneuerung dieser Makromoleküle ist relativ langsam (Halbwertzeit 30–60 Tage). Der langsame Axoplasmafluss vollzieht sich mit einer Geschwindigkeit von 1–2 mm pro Tag und ist quantitativ bedeutender als der rasche Fluss. Die dabei transportierten Makromoleküle sind sowohl im Zytoplasma gelöst als auch an Partikel gebunden und lassen sich vorwiegend im Zentrum des Achsenzylinders lokalisieren. Auch diese Stoffe erreichen die synaptischen Endigungen, wo sie sich von den rasch transportierten, aber sich langsam erneuernden Komponenten nicht leicht unterscheiden lassen. Die Blockierung des Materialtransportes zu den Nervenendigungen, sei es durch Zerstörung des Zellkörpers oder durch Kolchizinwirkung, führt zu ultrastrukturellen Veränderungen an den synaptischen Bläschen und wahrscheinlich zu einer Störung der synaptischen Erregungsübertragung.

Riassunto

Il trasporto di proteine nel plasma del cilindrasse è stato studiato nelle cellule ganglionari della retina del piccione. La sintesi ha luogo nel corpo cellulare; in seguito, le macromolecole vengono trasportate lungo il cilindrasse a due diverse velocità e raggiungono la terminazione sinattica. Il trasporto rapido si fa ad una velocità di 40–150 mm al giorno, implica la presenza delle proteine parcellari e delle glicoproteine, probabilmente localizzate alla periferia del cilindrasse, vicino all'assolemma, nel reticolo endoplasmatico liscio, i mitocondri e la membrana assolemmale. Esse raggiungono in modo preferenziale la terminazione, dove si accumulano specialmente a livello delle

vesicole, dei mitocondri e delle membrane plasmatiche. Il rinnovo delle glicoproteine vi ha luogo in modo piuttosto lento (semi-durata di vita da 30–60 giorni). Le proteine trasportate lentamente migrano ad una velocità di 1-2 mm al giorni e sono quantitativamente più importanti di quelle trasportate rapidamente. Esse sono presenti sia in forma solubile, sia in forma di particelle e sono localizzate nel centro del cilindrasse. Sembrano pure raggiungere la terminazione, dove è difficile distinguerle da quelle che migrano rapidamente e si rinnovano lentamente. L'abolizione di apporto di materiale alla terminazzione, dovuta sia alla distruzione del corpo cellulare, sia all'interruzione del trasporto assoplasmico per mezzo della Colchicina, produce modifiche ultrastrutturali delle vescicole sinattiche e probabilmente una perturbazione della trasmissione sinattica.

Summary

The axoplasmic transport of proteins has been studied in the ganglion cells of the retina of the pigeon. The synthesis takes place in the cell body and then the macromolecules are transported the length of the axon at two different speeds to reach the synaptic termination. The rapid transport is at a speed of 40–150 mm per day, and it involves some particulate proteins and glycoproteins, probably localized at the periphery of the axon, near the axolemma, in the smooth endoplasmic reticulum, the mitochondria and the axolemmic membrane. They reach the termination in a preferential way and there they accumulate, particularly at the level of the vesicles, mitochondria and plasmic membranes. The renewal of the glycoproteins there is relatively slow: half-lifetime of 30–60 days. The proteins which are transported slowly migrate at a speed of 1–2 mm per day and are quantitatively more important than those which are transported rapidly. They are soluble, as well as being particulate, and are localized in the centre of the axon. They appear also to reach the termination where it is difficult to distinguish them from those which have migrated rapidly and renewed themselves slowly. The abolition of the transport of material to the termination, whether by the destruction of the cell body, or by the interruption of axoplasmic transport by means of colchicine, involves some ultrastructural alterations of the synaptic vesicles and probably disturbance of the synaptic transmission.

Remerciements. – Je remercie le Prof. K. Akert de son intérêt soutenu et de son aide généreuse tout au long de ces recherches, mes collaborateurs, mentionnés dans le texte, sans qui ce travail n'auraît pu être réalisé, ainsi que Mlles R. Emch et E. Schneider et Mme E. Schwarz de leur participation à l'exécution du manuscrit.

Barondes, S : Axoplasmic transport, in: Handbook of neurochemistry (A. Lajtha, ed.), pp. 435–446. Plenum Press, New York 1969.

Boesch, J., Marko, P. et Cuénod, M.: Effects of colchicine on axonal transport of proteins in the pigeon visual pathway. Neurobiology *2*, 123–132 (1972).

Cuénod, M., Sandri, C. et Akert, K.: Enlarged synaptic vesicles as an early sign of secondary degeneration in the optic nerve terminals of the pigeon. J. Cell Sci. *6*, 605–613 (1970).

Cuénod, M. et Schonbach, J.: Synaptic proteins and axonal flow in the pigeon visual pathway. J. Neurochem. *18*, 809–816 (1971).

Cuénod, M., Boesch, J., Marko, P., Perisic, M., Sandri, C., Schonbach, J.: Contributions of axoplasmic to synaptic structures and functions. Intern. J. Neurosci. *4*, 77–87 (1972 a).

Cuénod, M., Sandri, C. et Akert, K.: Enlarged synaptic vesicles in optic nerve terminals induced by intraocular injection of colchicine. Brain Res. *39*, 285–296 (1972 b).

Cuénod, M., Marko, P., Niederer, E., Sandri, C. et Akert, K.: Effects of degeneration and axoplasmic transport blockade on synaptic ultrastructure, function and protein composition. Wenner-Gren-Symposium, Stockholm, May 1973 (1974, in press).

Dahlstroem, A.: Effect of colchicine on transport of amine storage granules in sympathetic nerves of rat. Europ. J. Pharmacol. *5*, 111–113 (1968).

Droz, B. et Leblond, C. P.: Axonal migration of proteins in the central nervous system and peripheral nerves as shown by radioautography. J. comp. Neurol. *121*, 325–345 (1963).

Droz, B., Koenig, H. L. et Di Giamberardino, L.: Axonal migration of protein and glycoprotein to nerve endings. I. Radioautographic analysis of the renewal of protein in nerve endings of chicken ciliary ganglion after intracerebral injection of ^{3}H-Lysine. Brain. Res. *60*, 93–127 (1973).

Elam, J. S. et Agranoff, B. W.: Rapid transport of protein in the optic system of the goldfish. J. Neurochem. *18*, 375–387 (1971).

Felder, M.: Vinblastine: Influence on nerve conduction and synaptic transmission. In preparation (1974).

Grafstein, B.: Transport of protein by goldfish optic nerve fibres. Science *157*, 196–198 (1967).

Grafstein, B.: Transneuronal transfer of radioactivity in the central nervous system. Science *172*, 177–179 (1971).

Gray, E. G. et Whittaker, V. P.: The isolation of nerve endings from brain: an electron-microscopic study of cell fragments derived by homogenization and centrifugation. J. Anat. *96*, 79–88 (1962).

James, K. A. C., Bray, J. J., Morgan, I. C. at Austin, L.: The effect of colchicine on the transport of axonal protein in the chicken. Biochem. J. *117*, 767–771 (1970).

Karlsson, J.-O. et Sjoestrand, J.: Transport of labelled proteins in the optic nerve and tract of the rabbit. Brain Res. *11*, 431–439 (1968).

Karlsson, J.-O. et Sjoestrand, J.: The effect of colchicine on the axonal transport of protein in the optic nerve and tract of the rabbit. Brain Res. *13*, 617–619 (1969).

Karlsson, J.-O. et Sjoestrand, J.: Synthesis, migration and turnover of protein in retinal ganglion cells. J. Neurochem. *18*, 749–767 (1971).

Karlsson, J.-O., Hansson, H.-A. et Sjoestrand, J.: Effect of colchicine on axonal transport and morphology of retinal ganglion cells. Z. Zellforsch. *115*, 265–283 (1971).

Kawana, E., Akert, K. et Bruppacher, H.: Enlargement of synaptic vesicles as an early sign of terminal degeneration in the rat caudate nucleus. J. comp. Neur. *142*, 297–308 (1971).

Kidwai, A. M. et Ochs, S.: Components of fast and slow phases of axoplasmic flow. J. Neurochem. *16*, 1105–1112 (1969).

Kreutzberg, G. W.: Histochemical demonstration of a colchicine-induced blockage of enzyme transport in axons of peripheral nerves. Third int. Congr. Histochem. Cytochem. 1968, p. 133.

Marko, P., Susz, J.-P. et Cuénod, M.: Synaptosomal proteins and axoplasmic flow: Fractionation by SDS polyacrylamide gel electrophoresis. FEBS letters *17*, 261–264 (1971).

Marko, P. et Cuénod, M.: Contribution of the nerve cell body to renewal of axonal and synaptic glycoproteins in the pigeon visual system. Brain Res. *62*, 419–423 (1973).

McEwen, B. S. et Grafstein, B.: Fast and slow components in axonal transport of protein. J. Cell Biol. *38*, 494–508 (1968).

Meier, R. E., Mihailovic, J. et Cuénod, M.: Thalamic organization of the retino-thalamo-hyperstriatal pathway in the pigeon (Columbia Livia). Exp. Brain Res. *19*, 351–364 (1974).

Neale, J. H., Neale, E. A. et Agranoff, B. W.: Radioautography of the optic tectum of the goldfish after introacular injection of ^{3}H-proline. Science *176*, 407–410 (1972).

Ochs, S.: Fast transport of materials in mammalian nerve fibers. Science *176*, 252–260 (1972).

Palay, S. L.: The morphology of synapses in the central nervous system. Exp. Cell Res. Suppl. *5*, 275–293 (1958).

Perisic, M. et Cuénod, M.: Synaptic transmission depressed by colchicine blockade of axoplasmic flow. Science *175*, 1140–1142 (1972).

Schonbach, J. et Cuénod, M.: Axoplasmic migration of protein: A light microscopic autoradiographic study in the avian retino-tectal pathway. Exp. Brain Res. *12*, 275–282 (1971).

Schonbach, J., Schonbach, C. et Cuénod, M.: Rapid phase of axoplasmic flow and synaptic proteins: An electron-microscopical autoradiographic study. J. comp. Neur. 141, 485–498 (1971).

Schonbach, J., Schonbach, Ch. et Cuénod, M.: Distribution of transported proteins in the slow phase of axoplasmic flow. An electron microscopical autoradiographic study. J. comp. Neurol. *152*, 1–16 (1973).

Sjoestrand, J.: Fast and slow components of axoplasmic transport in the hypoglossal and vagus nerves of the rabbit. Brain Res. *18*, 461–467 (1970).

Taylor, A. C. et Weiss, P.: Demonstration of axonal flow by the movement of tritium-labelled protein in mature optic nerve fibers. Proc. nat. Akad. Sci. (Wash.) *54*, 1521–1527 (1965).

Whittaker, V. P., Michaelson, K. A. et Kirkland, R. J. A.: The separation of synaptic vesicles from nerve-ending particles ('synaptosomes'). Biochem. J. *90*, 293–303 (1964).

Weiss, P. et Hiscoe, H. B.: Experiments on the mechanism of nerve growth. J. exp. Zool. *107*, 315–395 (1948).

Adresse de l'auteur: Prof. Dr M. Cuénod, Institut für Hirnforschung der Universität Zürich, August-Forel-Strasse 1, CH-8029 Zürich.