

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

Band: 30 (1974)

Artikel: Conclusion générales

Autor: Droz, B.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307984>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. 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. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

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. [Voir Informations légales.](#)

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. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 04.10.2024

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

Conclusions générales

B. DROZ

Plutôt que de regrouper en un essai synthétique les données auxquelles ont abouti les recherches des lauréats des Prix Robert Bing 1973 et les participants à ce symposium, je tenterai de dégager quelques-unes des perspectives d'avenir qu'offre la notion d'état dynamique des constituants neuronaux et d'envisager certaines des conséquences qu'elles entraînent dans notre compréhension de la pathologie du système nerveux.

Dans toutes les cellules des organismes vivants, la fabrication des macromolécules est généralement confinée dans un compartiment cellulaire distinct des lieux de leur utilisation ou de leur stockage. Le neurone ne fait pas exception à cette règle; seules les dimensions atteintes par ses prolongements cytoplasmiques, les arborisations dendritiques et surtout l'axone (dont la longueur dépasse souvent plusieurs dizaines de centimètres chez l'homme) créent des conditions toutes particulières pour le transport des macromolécules. En effet, l'élaboration des protéines et des glycoprotéines a lieu principalement dans un territoire cytoplasmique restreint correspondant au corps cellulaire du neurone, à proximité du programme génétique contenu dans le noyau cellulaire. Ces macromolécules doivent donc être acheminées sur toute la longueur des dendrites et des axones grâce à un système de transport spécialement efficace. La synthèse et le transport des macromolécules nécessaires à l'économie du neurone assurent donc, en coopération étroite avec le microenvironnement glial, un rôle capital dans la maintenance anatomique et fonctionnelle des circuits neuronaux.

Cette propriété fondamentale est mise à profit par les neuroanatomistes pour tracer les voies axonales du système nerveux central tout en maintenant l'intégrité des circuits neuronaux. En introduisant à proximité des corps cellulaires des neurones un précurseur radioactif des protéines, celui-ci s'incorpore dans les macromolécules en voie de synthèse puis se déplace le long des axones jusqu'à leur terminaison. Les protéines radioactives contenues dans l'axone, en impressionnant une émulsion photographique placée à leur contact, révèlent alors leur trajet jusqu'aux synapses où elles s'arrêtent. Cette méthode originale s'avère dès maintenant extrêmement précieuse en

apportant des informations que ne permettait pas d'obtenir l'arsenal des méthodes neuroanatomiques classiques [3]: grâce à la radioautographie en microscopie électronique, il devient possible d'identifier avec certitude les terminaisons synaptiques et d'en préciser la nature.

Rôle du flux axonal dans la maintenance des circuits neuronaux

Ainsi que l'a souligné MICHEL CUÉNOD dans sa conférence, le matériel transporté le long des axones est très hétérogène. Les constituants membranaires sont rapidement véhiculés vers les terminaisons nerveuses tandis que les macromolécules constitutives du cytoplasme axonal et les mitochondries se déplacent plus lentement. On est donc en droit de se demander si des macromolécules ayant des caractéristiques si diverses empruntent des voies intracellulaires indépendantes et utilisent des forces motrices différentes. Dans les axones parcourus par un flux rapide de protéines ou de glycoprotéines radioactives, la radioautographie en microscopie électronique montre clairement que ces molécules migrent surtout à la périphérie de l'axone, sous la membrane axolemmale; elles sont le plus souvent associées à des profils de réticulum endoplasmique lisse intraaxonal [11]. Si le transport axonal est arrêté par une compression légère des axones, on constate alors une accumulation précoce et simultanée de profils vésiculaires ou tubulaires et de protéines radioactives en amont de l'obstacle (Fig. 1). Il faudra dans l'avenir préciser si les protéines et glycoprotéines transportées par le flux rapide migrent à l'intérieur de la cavité du réticulum endoplasmique lisse ou si elles migrent plutôt avec ce réticulum, continuellement produit par le corps cellulaire. Le réticulum endoplasmique lisse intraaxonal constitue, tout au moins dans les axones non myélinisés, un système canaliculaire apparemment continu sur de longues distances. En effet, l'examen au microscope électronique de coupes épaisses de $1\ \mu\text{m}$ dans lesquelles le réticulum est imprégné par l'osmium révèle l'existence de tubes et de citernes anastomosées formant un appareil périphérique orienté dans l'axe des axones amyéliniques; cette structure pourrait jouer un rôle capital dans la translocation rapide de molécules vers les terminaisons nerveuses (RAMBOURG et DROZ, non publié). Parmi les organites moteurs responsables de cette propulsion, les microtubules semblent jouer un rôle extrêmement important. La colchicine, la vinblastine et la vincristine dont on connaît l'impact sur les microtubules, déclenchent un blocage préférentiel du transport axonal rapide et entraînent comme conséquence un déficit de la transmission synaptique tant centrale que neuromusculaire. En raison de la relation causale existant entre l'arrêt du flux rapide et la défaillance précoce de la transmission de l'influx nerveux [5], il convient d'envisager si ce type de flux exerce une action toute particulière sur les mécanismes synaptiques. D'après le premier bilan que nous avons dressé avec LUIGI DI GIAMBERARDINO dans une population homogène de neurones qui se prêtent remarquablement à une analyse quantitative, nous avons constaté qu'environ un tiers des protéines trans-

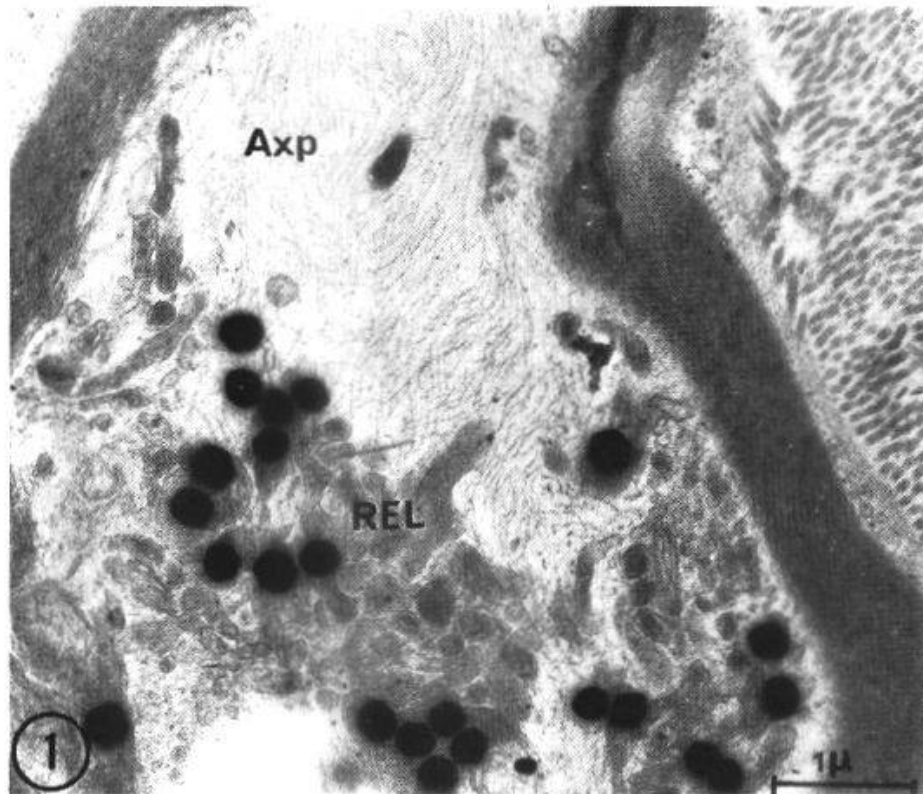


Fig. 1. — Radioautographie en microscopie électronique d'un axone soumis à une compression modérée depuis 3 h. Les grains d'argent de la réaction radioautographique signalent l'accumulation de protéines radioactives synthétisées à partir de ^3H -lysine dans le corps cellulaire puis véhiculées par le flux axonal rapide; ils se superposent à de nombreux profils du réticulum endoplasmique lisse (REL) amassés en amont de l'obstacle. Cette association constitue l'un des arguments les plus importants apportés en faveur du réticulum endoplasmique axonal comme voie de transport rapide, alors que l'axoplasme (Axp) est dépourvu de protéines radioactives.

portées par le flux rapide (280 mm par jour environ) est destiné aux terminaisons synaptiques; vu le faible volume occupé par les terminaisons nerveuses, quand on les compare au volume de l'axone, le flux rapide apporte un nombre considérable de molécules protéiques et glycoprotéiques qui s'intègrent aux vésicules synaptiques et à la membrane présynaptique (Fig. 2). Le renouvellement moléculaire des constituants des vésicules synaptiques pose d'une façon aiguë le problème encore non résolu de la genèse de ces organites. Si on observe parfois, dans les corps cellulaires et les axones, des vésicules ayant l'apparence de vésicules synaptiques, il ne semble pas que la migration éventuelle de ces organites [6] puisse prendre une part importante dans le renouvellement du stock des vésicules synaptiques accumulées dans les zones présynaptiques [14]. Par contre des éléments qui entrent dans la constitution des vésicules synaptiques noradrénergiques comme la dopamine- β -hydroxylase et la chromogranine, qui interviennent respectivement dans la synthèse et le stockage des catécholamines, sont transportées par le flux rapide [13]. Associés au réticulum endoplasmique lisse et à de grosses vésicules, ces macromolécules migrent du corps cellulaire aux zones présynaptiques où elles prennent part à la genèse des vésicules synaptiques propre-

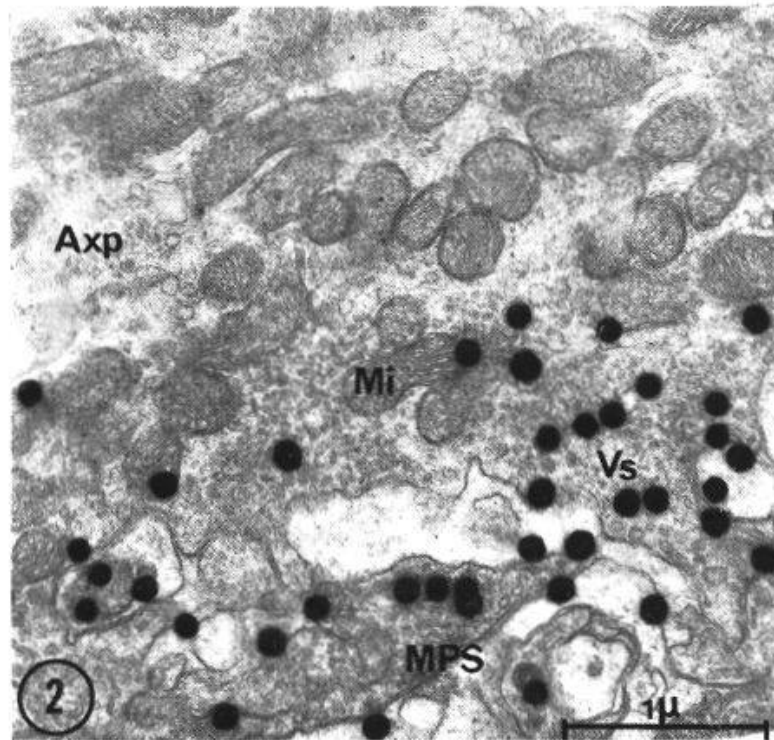


Fig. 2. – Radioautographie en microscopie électronique d'une terminaison synaptique, 18 h après l'injection de ^3H -fucose. Les grains d'argent indiquent la distribution des glycoprotéines transportées par le flux axonal rapide dans la terminaison nerveuse. Tandis que les mitochondries (Mi) et l'axoplasme (Axp) synaptiques sont peu ou pas marqués, les glycoprotéines radioactives se répartissent surtout dans les zones occupées par les vésicules synaptiques (Vs) et la membrane présynaptique (MPS).

ment dites. On ne sait pas à l'heure actuelle si ces organites sont la conséquence d'une morphopoïèse locale qui s'opérerait par assemblage spontané de sous-unités ou d'une réinsertion de molécules protéiques échangées entre le réticulum endoplasmique et les lipides membranaires de vésicules préexistantes. La solution de ce problème constituera le franchissement d'une étape décisive dans ce domaine de la neurobiologie.

Cependant l'intervention capitale du flux axonal rapide dans la communication entre le corps cellulaire et les synapses [23] ne doit pas faire oublier que certains enzymes directement impliqués dans la transmission des influx puissent être transportés par le flux axonal lent, comme c'est le cas pour la choline-acétyltransférase qui assure la synthèse d'un médiateur [12]; inversement, un grand nombre de molécules protéiques et surtout glycoprotéiques (Fig. 3), véhiculées par le flux rapide, est destiné au renouvellement des constituants de la membrane plasmique axonale, c'est-à-dire d'une structure impliquée dans la conduction des influx [1]. Certaines glycoprotéines membranaires ou quelques-uns de leurs constituants glucidiques semblent même apporter leur contribution au renouvellement de macromolécules constitutives de la gaine de myéline (Fig. 3). De tels échanges pourraient rendre compte du rôle trophique qu'exerce l'axone vis-à-vis de son microenvironnement glial et, en particulier, de la gaine de myéline. Dans ces conditions, il

semble donc difficile d'attribuer au seul flux axonal rapide un rôle spécialement dévolu à la transmission synaptique; par contre on peut conclure à juste titre qu'en prenant en charge le transport des constituants membranaires, il fournit le support logistique nécessaire à la conduction et à la transmission des influx nerveux.

La très grande majorité des protéines migratrices, soit 80% des protéines qui quittent le corps cellulaire pour l'axone, est acheminée par le flux axonal lent dont la vitesse s'échelonne entre 1,5 et 10 mm par jour. Plutôt que le mouvement proximo-distal d'une colonne semi-solide comme l'a proposé WEISS [22], les molécules ont tendance à se disperser de plus en plus au fur et à mesure qu'elles progressent vers les régions terminales de l'axone. La radioautographie en microscopie électronique montre qu'elles se distribuent dans l'axoplasme, en particulier dans les régions de l'axone occupées par des microfilaments et des microtubules (Fig. 4). Ces derniers organites sont probablement des structures très instables, constituées de sous-unités protéiques capables de se désagréger et de se réagréger. Au lieu d'être renouvelées par addition de nouvelles sous-unités qui, s'ajoutant aux microtubules situés dans le corps cellulaire, allongerait continuellement ces structures microtubulaires en les poussant vers les terminaisons nerveuses, les sous-unités migrent plutôt avec les constituants cytoplasmiques de l'axone et forment un pool axonal dont les sous-unités peuvent s'échanger avec celles déjà engagées dans la construction de ces organites. Ainsi les microtubules axonaux sont des structures dynamiques dont les constituants protéiques, véhiculés par le flux axonal lent, assurent une contribution essentielle à la propulsion du flux rapide. La nature des forces motrices engagées dans le transport axonal lent est mal connue; l'interaction résultant des lentes contractions des cellules gliales qui exercent une pression sur la fibre axonale pourrait éventuellement rendre compte du déplacement lent des constituants axoplasmiques [18bis]. Cependant à ce transport moléculaire s'ajoute celui d'organites volumineux, les mitochondries. Observées dans les axones vivants, les mitochondries effectuent des mouvements rapides bidirectionnels; cependant on assiste au total à un flux des mitochondries vers les régions présynaptiques. Le brassage entretenu par les mouvements autonomes des mitochondries, les contractions gliales et les perturbations créées par le flux rapide sont sans doute responsables de la redistribution des macromolécules axoplasmiques reflétée par l'étalement progressif de l'onde radioactive parcourant lentement les axones [10].

On s'est souvent posé la question de savoir si le matériel axonal amené par le flux lent participait ou non au renouvellement des constituants synaptiques [14, 15]. Bien que plus réduite que l'apport fourni par le flux axonal rapide, 4% contre 7% des protéines migratrices, la contribution du flux lent est essentielle pour assurer dans les zones synaptiques le renouvellement d'enzymes solubles comme la choline-acétyltransférase et d'organites comme les mitochondries qui fournissent l'énergie nécessaire à la synthèse des divers médiateurs.

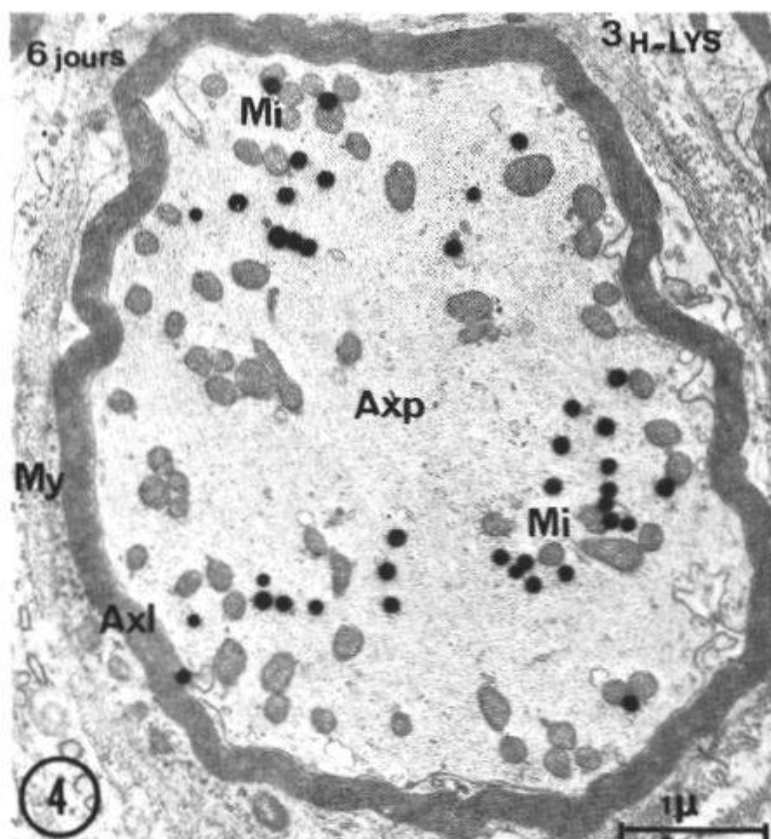
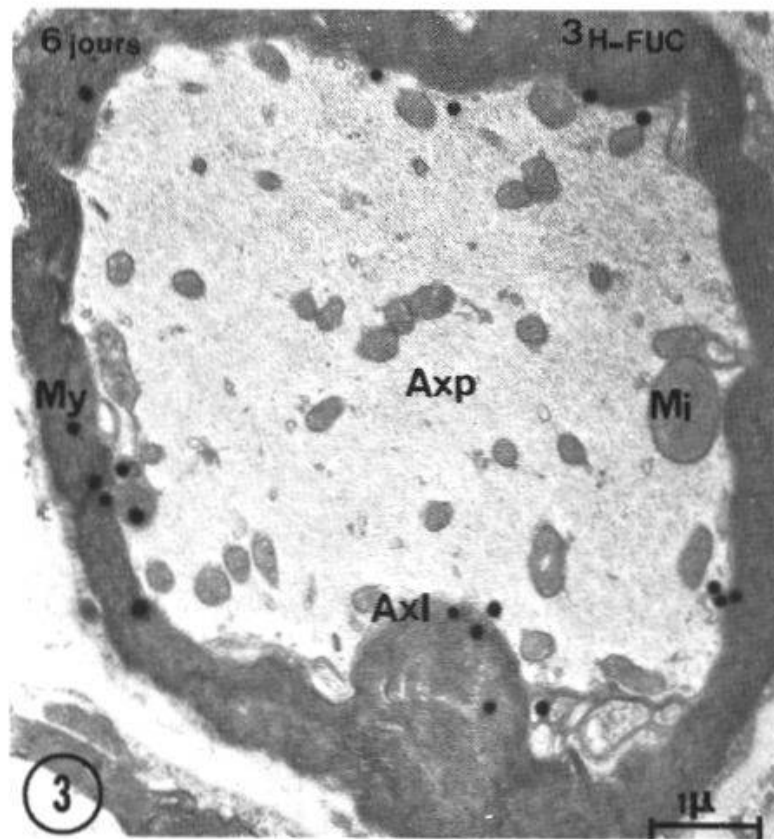


Fig. 3 et 4. – Radioautographies en microscopie électronique d'axones examinées 6 jours après l'injection de ^3H -fucose (Fig. 3) ou de ^3H -lysine (Fig. 4). – Dans la Fig. 3, les grains d'argent visibles sur l'axolemme (Axl) et la portion interne de la gaine de myéline (My) indiquent la présence de glycoprotéines radioactives dans ces structures membranaires. Les glycoprotéines marquées par le ^3H -fucose ont migré avec le flux axonal rapide 5 jours auparavant; au cours de leur migration, une fraction d'entre elles est cédée à la membrane plasmique de l'axone en vue de renouveler les constituants macromoléculaires de l'axolemme et probablement des couches les plus internes de la gaine myélinique. – Dans la Fig. 4, les grains d'argent se distribuent surtout sur l'axoplasme (Axp) et les mitochondries (Mi); ils signalent la présence de protéines radioactives transportées par le flux axonal lent.

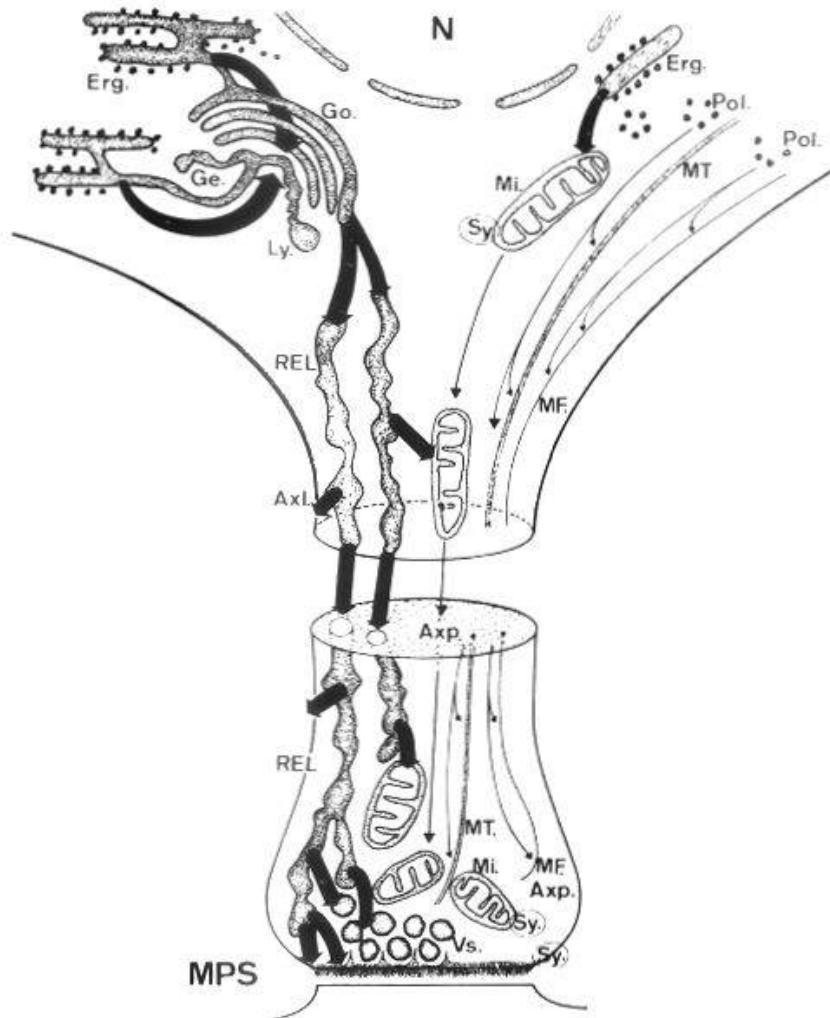


Fig. 5. - Représentation schématique de la contribution du flux axonal. Sur la partie gauche du dessin sont représentés les éléments prenant part au transport rapide. En haut, dans le corps cellulaire, des chaînes polypeptidiques élaborées dans l'ergastoplasme (Erg) passent par l'appareil de Golgi (Go) avant d'être expédiées dans le réticulum endoplasmique lisse de l'axone. Au cours de ce transfert elles peuvent servir d'accepteurs à des monosaccharides et donner naissance à des glycoprotéines. Des enzymes hydrolytiques s'accumulent dans les lysosomes (Ly) en cours de genèse (Ge). Les protéines et glycoprotéines ainsi récemment synthétisées sont étroitement associées au réticulum endoplasmique lisse et migrent rapidement dans l'axone (280 mm par jour). Ces macromolécules participent tout au long de leur trajet au renouvellement des constituants de l'axolemm (Axl) et plus accessoirement des mitochondries (Mi); une fois arrivées dans les terminaisons nerveuses, elles se distribuent dans la membrane présynaptique (MPS) et les vésicules synaptiques (Vs). - Sur la partie droite du schéma sont représentés les éléments prenant part au transport axonal lent. En haut, des polysomes libres (Pol) synthétisent des protéines axoplasmiques: enzymes solubles comme la choline-acétyltransférase, sous-unités protéiques qui au cours de leur migration peuvent s'intégrer aux structures microfilamenteuses (MF) et microtubulaires (MT). Les mitochondries (Mi) dont les protéines sont synthétisées par l'ergastoplasme se déplacent en tant qu'organites le long de l'axone. La possibilité d'une synthèse locale (Sy) de protéines au niveau des mitochondries et des membranes présynaptiques est mentionnée. - Ce schéma est extrait des «Actualités neurophysiologiques», vol. X (éd. par A. MONNIER), Masson, Paris 1973 (sous presse).

De l'ensemble des données acquises, il ressort que le transport des macromolécules neuronales constitue un facteur essentiel au maintien de l'intégrité anatomique et fonctionnelle des prolongements dendritiques et axonaux comme l'ont montré respectivement SCHUBERT et CUÉNOD dans ce symposium. Il pourvoit en particulier l'axone et ses terminaisons synaptiques en constituants membranaires, axoplasmiques et mitochondriaux. Le flux axonal apporte aux zones présynaptiques, c'est-à-dire aux régions stratégiques où s'opère la transmission synaptique, les enzymes, les macromolécules et les mitochondries dont la coopération locale est requise pour la synthèse, la libération et le stockage du médiateur.

La régulation du flux axonal

L'un des problèmes majeurs que soulève le flux axonal est posé par les mécanismes de régulation qui permettent au corps cellulaire de moduler la production et le transport de molécules en fonction des besoins spécifiques de l'axone et des terminaisons synaptiques. SCHUBERT et coll. [19] ont montré qu'un neurone stimulé présentait une synthèse et un transport de protéine très accru par rapport à une cellule nerveuse non stimulée; cependant la stimulation ne semble pas affecter la vitesse du flux. Chez l'adulte les axones et les terminaisons nerveuses sont soumis à des pertes moléculaires constantes. Les vitesses de renouvellement des protéines synaptiques s'échelonnent selon leur nature entre quelques heures et quelques semaines (revue dans DROZ [8]). L'hétérogénéité de leur comportement cinétique est sans doute le reflet de la diversité de leur mode de disparition par dégénérescence synaptique, flux rétrograde, exocytose ou protéolyse locale. L'importance respective prise par chacun de ces processus mériterait d'être évaluée en détail.

Chez les animaux en pleine croissance, la quantité de protéines produite et transportée par unité de temps s'avère supérieure à celle mesurée chez l'adulte [7]. Dans ce cas, il y a non seulement à compenser l'usure physiologique des constituants axonaux et synaptiques mais aussi à satisfaire les besoins de la fibre nerveuse pour sa croissance en diamètre et en longueur. Après lésion d'un nerf, la régénération de l'axone nécessite de même une production accrue de protéines axonales dont la distribution [17] et la vitesse de migration [18] sont profondément affectées. Dans ces conditions, comment les corps cellulaires sont-ils informés des changements métaboliques survenant dans des prolongements cytoplasmiques si éloignés? Deux mécanismes peuvent en rendre compte: le premier consiste à acheminer vers le corps cellulaire des molécules ayant un rôle informatif, par exemple par flux rétrograde; le second mettrait à profit des boucles neuronales qui par rétroaction des influx sur le corps cellulaire l'informerait des événements se déroulant au niveau des terminaisons axonales. Un processus de ce type a été mis en évidence par THOENEN et coll. [21] qui ont montré que les influx afférents au corps cellulaire pouvaient moduler l'activité de la tyrosine-hydroxylase dans les terminai-

sons noradrénergiques. Inversement KOENIG et DROZ [16] ont observé une action du corps cellulaire postsynaptique sur les terminaisons présynaptiques dont le métabolisme protéique et l'équipement enzymatique sont sévèrement modifiés.

On conçoit aisément que dans un tel système, en équilibre dynamique, une inadaptation de l'apport macromoléculaire fourni par le corps cellulaire retentisse profondément sur les portions préterminales des axones et en particulier sur les terminaisons synaptiques.

Flux axonal et implications neuropathologiques

Outre les inhibiteurs connus de la synthèse des protéines comme la puromycine ou la cycloheximide, un certain nombre d'agents thérapeutiques tels que l'insuline, les barbituriques ou la chlorpromazine peuvent affecter la synthèse des protéines dans les neurones du système nerveux central et par là-même entraîner une atteinte de l'intégrité des circuits neuronaux lorsqu'ils sont employés à des doses élevées et de façon prolongée.

Parmi les substances antitumorales, la colchicine, la vinblastine et la vincristine utilisées pour leur action sur le fuseau mitotique, peuvent aussi agir sur les microtubules axonaux et retentir de ce fait sur le transport axonal rapide : parmi les manifestations observées en clinique humaine, on constate fréquemment l'installation d'un déficit réversible de la transmission neuromusculaire. Des anesthésiques locaux sont aussi capables de bloquer le transport axonal rapide mais il faut pour cela employer des doses supérieures à celles produisant l'effet anesthésique. Des drogues psychotropes comme la mescaline peuvent aussi entraîner une inhibition du transport axonal rapide (voir revue dans DROZ et DI GIAMBERARDINO [9]). On constate donc que des substances très diverses peuvent déséquilibrer l'économie neuronale en jouant soit sur la synthèse soit sur le transport des macromolécules axonales.

Cependant certains agents toxiques reproduisent expérimentalement les effets bien particuliers des neurodystrophies axonales observées en pathologie humaine. Ces lésions portent sur les régions préterminales des axones ; elles sont constituées par des dilatations sphéroïdes dans lesquelles s'accumulent des structures membranaires et des mitochondries plus ou moins altérées. Très rares chez le jeune adulte, leur fréquence et leur gravité augmentent avec l'âge dans le nucleus gracilis, le globus pallidus et la substantia nigra. On a pensé que ces lésions étaient l'aboutissement d'un déficit métabolique du flux axonal ; dans ces conditions, l'état dynamique des constituants axonaux et synaptiques serait progressivement et profondément déséquilibré. Afin de vérifier cette hypothèse, diverses équipes ont réalisé chez l'animal des intoxications expérimentales à l'aide de tri-orthocrésylphosphate ou d'acrylamide, puis elles ont mesuré le flux axonal des protéines. Cependant les méthodes de mesure du flux étant souvent assez imprécises et exécutées sur un petit nombre d'animaux, les résultats obtenus sont relativement contradictoires [2]. Il semble qu'un effort plus soutenu en vue d'une étude plus

approfondie puisse apporter des conclusions utiles à la compréhension des neuropathies axonales.

Un des derniers aspects sur lequel beaucoup d'espoirs peuvent se fonder est celui apporté par l'existence du flux axonal dans les neurones du système nerveux central; puisque la machinerie cellulaire est en place pour faire face à la réparation de l'usure moléculaire, il convient de déterminer pour quelle raison la régénération axonale est si limitée dans le système nerveux central.

Résumé

Le corps cellulaire des neurones constitue la source la plus importante de matériel destiné aux dendrites et aux axones. Le flux axonal représente donc le moyen dont disposent les cellules nerveuses pour acheminer des macromolécules et des organites vers leurs lieux d'utilisation. Le flux axonal rapide (280 mm par jour) véhicule des protéines et des glycoprotéines entrant dans la constitution de la membrane axonale, de la membrane présynaptique et des vésicules synaptiques; ces molécules semblent emprunter surtout la voie intraaxonale réalisée par le système canaliculaire du réticulum endoplasmique. Le flux axonal lent (1,5–10 mm par jour) assure le transport des protéines de l'axoplasme, y compris les sous-unités intégrées aux microfilaments et aux microtubules, et des mitochondries. En coopération étroite avec le microenvironnement glial, le flux axonal dans son ensemble contribue à assurer l'intégrité anatomique et fonctionnelle des prolongements neuronaux; par là même il joue donc un rôle capital et déterminant dans la maintenance des boucles neuronales. Outre l'apport de constituants membranaires, axoplasmiques et mitochondriaux, le flux axonal achemine, dans les régions stratégiques où s'opère la transmission synaptique, les enzymes, les macromolécules et les sources d'énergie requises sur place pour la synthèse, la libération et le stockage du médiateur.

Cependant un certain nombre de problèmes sont encore en suspens. Les recherches futures devront préciser les voies intraaxonales préférentielles utilisées par les molécules migratrices, la nature des mécanismes moteurs mis en jeu pour assurer leur progression, l'inventaire des molécules spécifiques transportées et le rôle trophique exercé par l'axone vis-à-vis de la glie environnante. Il est nécessaire de mieux connaître les processus de régulation du flux axonal, en particulier ceux qui permettent d'assurer une modulation adaptée de la synthèse et du transport des macromolécules. C'est par ce type d'études que l'on parviendra à mieux saisir la part prise par le flux axonal dans l'instauration et le développement des neuropathies axonales.

Zusammenfassung

Der neuronale Zellkörper bildet die wichtigste Quelle für die chemischen Stoffe, welche den Dendriten und Axonen zugeführt werden. Der axonale Fluss repräsentiert das Vehikel, welches Makromoleküle und Organellen an

den Verbrauchsort transportiert. Der «schnelle» Fluss (280 mm pro Tag) führt Proteine und Glykoproteine, welche in die Membranen des Axons, der präsynaptischen Endigungen und der synaptischen Bläschen eingebaut werden. Diese Moleküle scheinen dabei vor allem das Kanalsystem des retikulären endoplasmatischen Apparates zu benützen. Der langsame Fluss (1,5–10 mm pro Tag) gewährleistet den Transport der Proteine im Axoplasma einschliesslich der in Mikrofilamente, Mikrotubuli und Mitochondrien eingebauten Subeinheiten. In enger Zusammenarbeit mit dem gliösen Mikromilieu gewährleistet der axonale Fluss die strukturelle und funktionelle Integrität der Zellfortsätze. Insbesondere spielt er eine fundamentale Rolle für die Aufrechterhaltung der synaptischen Funktion, d. h. derjenigen Enzyme, Makromoleküle und Energiequellen, welche für Synthese, Ausschüttung und Speicherung der Überträgersubstanzen notwendig sind.

Immerhin gibt es eine Anzahl von ungelösten Problemen. Zukünftige Forschungen sollen die intra-axonalen Transportwege für bestimmte Moleküle, die Natur der Bewegungsvorgänge und die chemische Struktur der transportierten Stoffe und ihre trophische Rolle im Vergleich mit der gliösen Umgebung im Detail abklären. Vor allem wichtig ist die Erforschung der modulatorischen Einflüsse auf Synthese und Transport von Makromolekülen, denn diese bilden für das Verständnis der Bedeutung des axonalen Flusses, für die Entstehung und die Entwicklung von Neuropathien eine wichtige Voraussetzung.

Riassunto

Il corpo cellulare dei neuroni costituisce la sorgente più importante di materiale destinato ai dendriti ed ai cilindri. Il flusso nei cilindri rappresenta dunque il mezzo di cui dispongono le cellule nervose per avviare delle macromolecole e degli organiti verso i loro rispettivi luoghi di utilizzazione. Il flusso rapido (280 mm al giorno) trasporta delle proteine e delle glucoproteine partecipanti alle costituzione della membrana del cilindro, della membrana presinattica e delle vescicole sinattiche; queste molecole sembrano utilizzare soprattutto la via intraassonale costituita dal sistema canalicolare del reticolo endoplasmatico. Il flusso lento (1,5–10 mm al giorno) assicura il trasporto delle proteine dell'assoplasma (comprese le unità secondarie integrate ai microfilamenti ed ai microtubuli) e dei mitocondri. In stretta cooperazione col microambiente gliale, il flusso assonico globale contribuisce ad assicurare l'integrità anatomica e funzionale delle ramificazioni neuroniche; grazie a ciò esso assume un ruolo capitale e determinante nella conservazione dei circuiti neuronici. Oltre all'apporto di elementi costitutivi della membrana, dell'assoplasma e dei mitocondri, il flusso nel cilindro avvia nelle regioni strategiche, dove ha luogo la trasmissione sinattica, gli enzimi, le macromolecole e le sorgenti di energia localmente richieste per la sintesi, la liberazione e l'immagazzinamento del mediatore.

Tuttavia un gran numero di problemi resta oscuro. Le ricerche future dovranno precisare le vie interassoniche preferenziali utilizzate dalle molecole

migranti, la natura dei meccanismi motori utilizzati per assicurarne la progressione, l'inventario delle molecole specifiche trasportate ed il ruolo trofico esercitato dal cilindrase nei confronti della glia circostante. È necessario conoscere meglio i processi di regolazione del flusso nel cilindrase, in modo particolare quelli che permettono di assicurare una modulazione adatta della sintesi e del trasporto delle macromolecole. È con questo tipo di studio che si riuscirà a meglio capire la parte che spetta al flusso assonico nell'insorgenza e lo sviluppo delle neuropatie assoniche.

Summary

The cell body of the neurons is the most important source of material destined for the dendrites and axons. The axonal flow, however, represents the means by which the nerve cells convey the macromolecules and organelles towards their site of utilization. The rapid axonal flow (280 mm per day) carries proteins and glycoproteins, to enter into the constitution of the axonal membrane, the synaptic membrane and some synaptic vesicles; these molecules seem to use especially the intra-axonal path formed by the canalicular system of the endoplasmic reticulum. The slow axonal flow (1.5–10 mm per day) ensures the transport of proteins of the axoplasm, including the subunits integrated to the microfilaments and microtubules, and also of mitochondria. In close cooperation with the glial micro-environment, the axonal flow as a whole helps to achieve the anatomic and functional integrity of the neuronal processes; at the same time, it plays a capital and determining role in the maintenance of neuronal circuits. Apart from the transport of membranous, axoplasmic and mitochondrial constituents, the axonal flow dispatches to the strategic areas where the synaptic transmission operates, enzymes, macromolecules and sources of energy required for the synthesis, release and storage of the mediator.

Nevertheless, a certain number of problems are still unsolved. Future research must define the preferential intraaxonal paths used by the migrating molecules, the nature of the motor mechanisms required to ensure their progression, the inventory of specific molecules transported and the trophic role exerted by the axon for the surrounding glia. It is necessary to understand more clearly the process of regulation of the axonal flux, in particular those which produce an adapted modulation of the synthesis and of the transport of macromolecules. It is by this type of study that we can hope to understand better the part taken by the axonal flow in the establishment and development of the axonal neuropathies.

Remerciements. – Je tiens à remercier mes collègues G. BENNETT, L. DI GIAMBERARDINO et H. L. KOENIG qui ont tant coopéré à établir quelques-unes des conclusions rapportées dans cet article; je voudrais aussi exprimer toute ma reconnaissance à Mesdames Jacqueline BOYENVAL et Raymonde HÄSSIG pour la collaboration technique si précieuse qu'elles n'ont cessé d'apporter tout au long de la préparation de ce travail.

1. Bennett G., Di Giamberardino L., Koenig H. L. et Droz B.: Axonal migration of protein and glycoprotein to nerve endings. II. Radioautographic analysis of the renewal of glycoproteins in nerve endings of chicken ciliary ganglion after intracerebral injection of ^3H -fucose and ^3H -glucosamine. *Brain Res.* 60, 129-146 (1973).
2. Bradley W. G. et Williams M. H.: Axoplasmic flow in axonal neuropathies. I. Axoplasmic flow in cats with toxic neuropathies. *Brain* 96, 235-246 (1973).
3. Cowan W. M., Gottlieb D. I., Hendrickson A., Price J. L. et Woolsey T. A.: The autoradiographic demonstration of axonal connections in the central nervous system. *Brain Res.* 37, 21-51 (1972).
4. Cuénod M. et Schonbach J.: Synaptic proteins and axonal flow in the pigeon visual pathway. *J. Neurochem.* 18, 809-816 (1971).
5. Cuénod M., Boesch J., Marko P., Perisic M., Sandri C. et Schonbach J.: Contribution of axoplasmic transport to synaptic structure and function. *Int. J. Neurosci.* 4, 77-87 (1972).
6. Dahlström A.: Axoplasmic transport (with particular respect to adrenergic neurons). *Phil. Trans. roy. Soc. Lond. B.* 261, 325-358 (1971).
7. Droz B.: Protein metabolism in nerve cells. *Int. Rev. Cytol.* 25, 363-390 (1969).
8. Droz B.: Renewal of synaptic proteins. *Brain Res.* 62, 383-394 (1973).
9. Droz B. et Di Giamberardino L.: Transport of macromolecules in nerve cells, dans: *Cytopharmacology of secretion* (éd. par B. Ceccarelli, F. Clementi et J. Meldolesi). Raven Press, New York (1974) (sous presse).
10. Droz B. et Leblond C. P.: Etat dynamique des protéines de l'axone. *C. R. Ass. Anat.* 121, 106-114 (1964).
11. 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 ^3H -lysine. *Brain Res.* 60, 93-127 (1973).
12. Fonnum F.: Recent developments in biochemical investigations of cholinergic transmission. *Brain Res.* 62, 497-507 (1973).
13. Geffen L. B. et Livett B. G.: Synaptic vesicles in sympathetic neurons. *Physiol. Rev.* 51, 98-157 (1971).
14. Geffen L. B., Descarries L. et Droz B.: Intraaxonal migration of ^3H -norepinephrine injection into the coeliac ganglion of cats: radioautographic study of the proximal segment of constricted splenic nerves. *Brain Res.* 35, 315-318 (1971).
- 14bis. Grafstein B.: Axonal transport: communication between soma and synapse. *Advanc. Biochem. Psychopharm.* 1, 11-25 (1969).
15. Hendrickson A. E.: Electron microscopic distribution of axoplasmic transport. *J. Comp. Neurol.* 141, 381-397 (1972).
16. Koenig H. L. et Droz B.: Effect of nerve section on protein metabolism of ganglion cells and preganglionic nerve endings. *Acta Neuropath. (Berl.) Suppl.* 5, 119-125 (1971).
17. Kreutzberg G. W. et Schubert P.: Changes in axonal flow during regeneration of mammalian motor nerves. *Acta Neuropath. (Berl.) Suppl.* 5, 70-75 (1971).
18. Murray M. et Grafstein B.: Changes in the morphology and amino acid incorporation of regenerating goldfish optic neurons. *Exp. Neurol.* 25, 544-560 (1969).
- 18bis. Pomerat C. M., Hendelman W. J., Raiborn C. W. jr. et Massey J. F.: Dynamic activity of nervous tissue in vitro, dans: *The Neuron* (éd. par H. Hyden), p. 119-178. Elsevier, Amsterdam 1967.
19. Schubert P., Lux H. D. et Kreutzberg G. W.: Single cell isotope injection technique, a tool for studying axonal and dendritic transport. *Acta Neuropath. (Berl.) Suppl.* 5, 179-186 (1971).
20. Taxi J. et Sotelo C.: Le problème de la migration des catécholamines dans les neurones sympathiques. *Rev. Neurol.* 127, 23-36 (1972).

21. Thoenen H., Mueller R. A. et Axelrod J.: Phase difference in the induction of tyrosine-hydroxylase in cell body and nerve terminal of sympathetic neurons. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 65, 58-62 (1970).
22. Weiss P.: Neuronal dynamics and neuroplasmic ("axonal") flow, dans: *Cellular Dynamics of the Neuron* (éd. par S. H. Barondes), pp. 3-34, Academic Press, New York 1967.

Adresse de l'auteur: Prof. Dr B. Droz, Département de Biologie, Commissariat à l'Energie Atomique, Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay, B. P. n° 2, F-91190 Gif-sur-Yvette.