Contrôle de la Reproduction

Une histoire de réseau neuronal ?

Reproduction sexuée

- Différenciation sexuelle : cellules spécialisées (2n ▸ n chromosomes) gamètes mâles et femelles
- Différenciation des individus : individus mâles et femelles
- Synchronisation des individus et émission des gamètes : nécessité d'un contrôle en prise directe avec les informations extérieures

Emission des gamètes : exemple des coraux

Synchronisation des individus : comportement sexuel

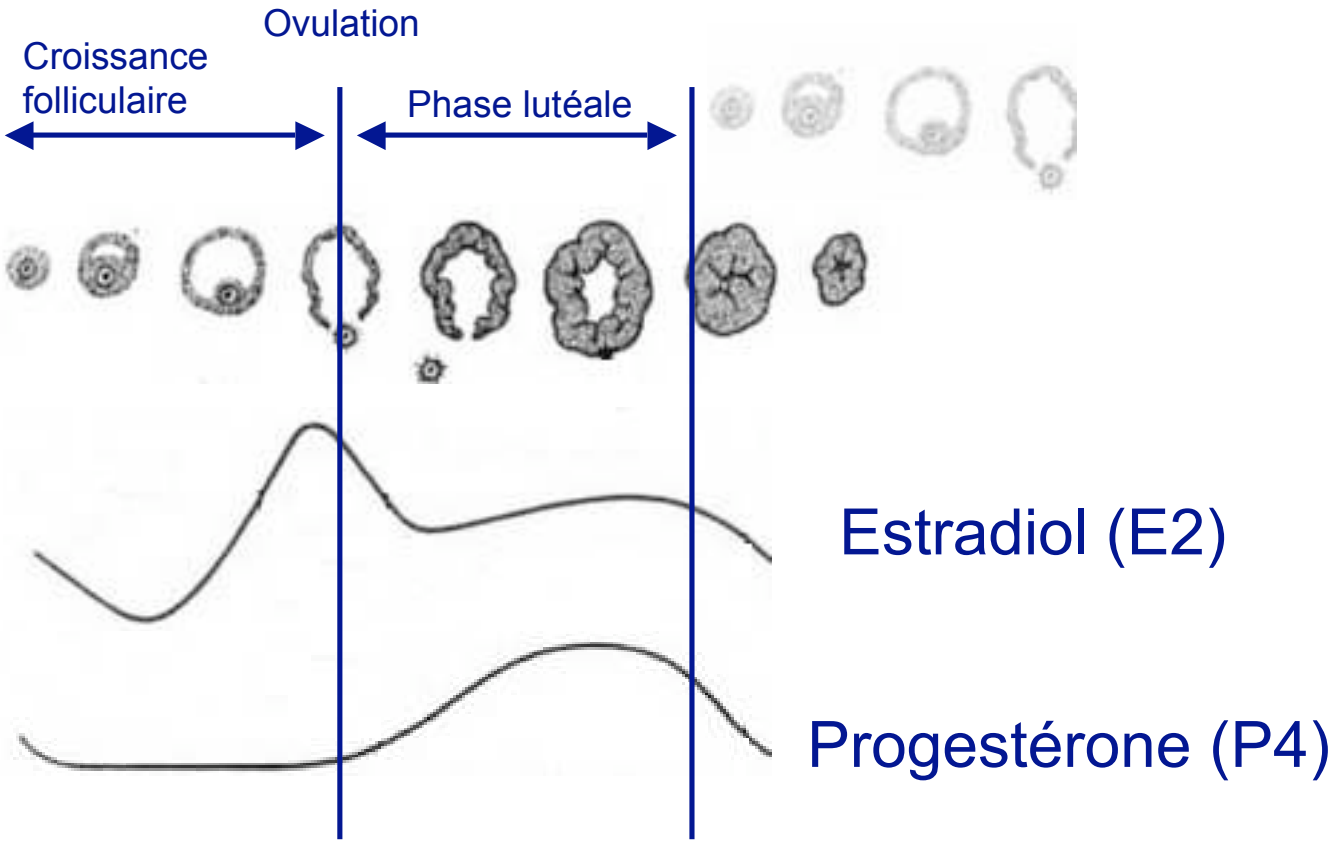
Reproduction chez les Mammifères

- Indépendance (relative) du milieu extérieur
- Gestation
- Cyclicité de la reproduction chez les femelles

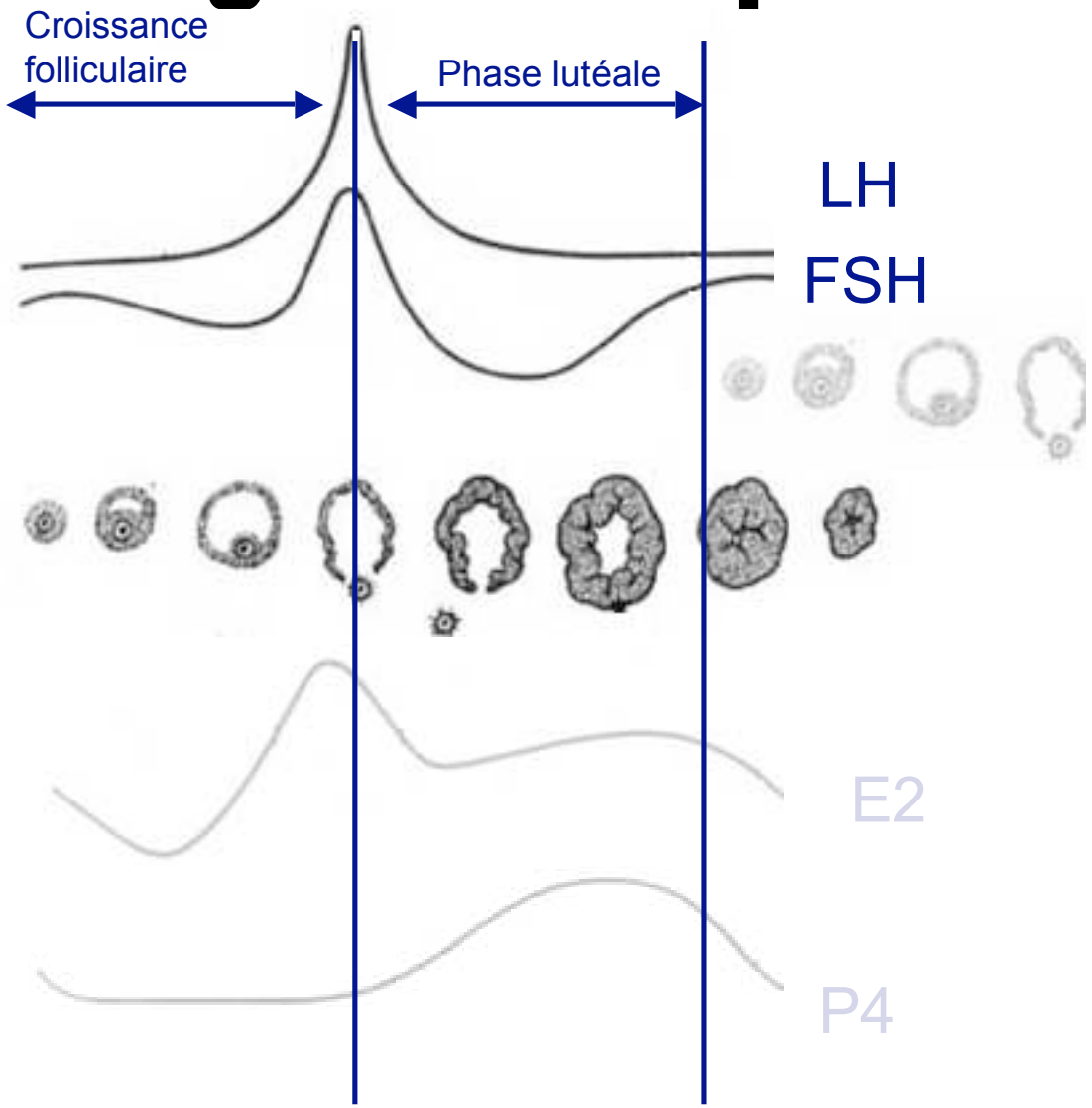
Contrôle central de la reproduction chez les femelles de Mammifères

Un exemple : la brebis

Cyclicité ovarienne



Hormones gonadotropes

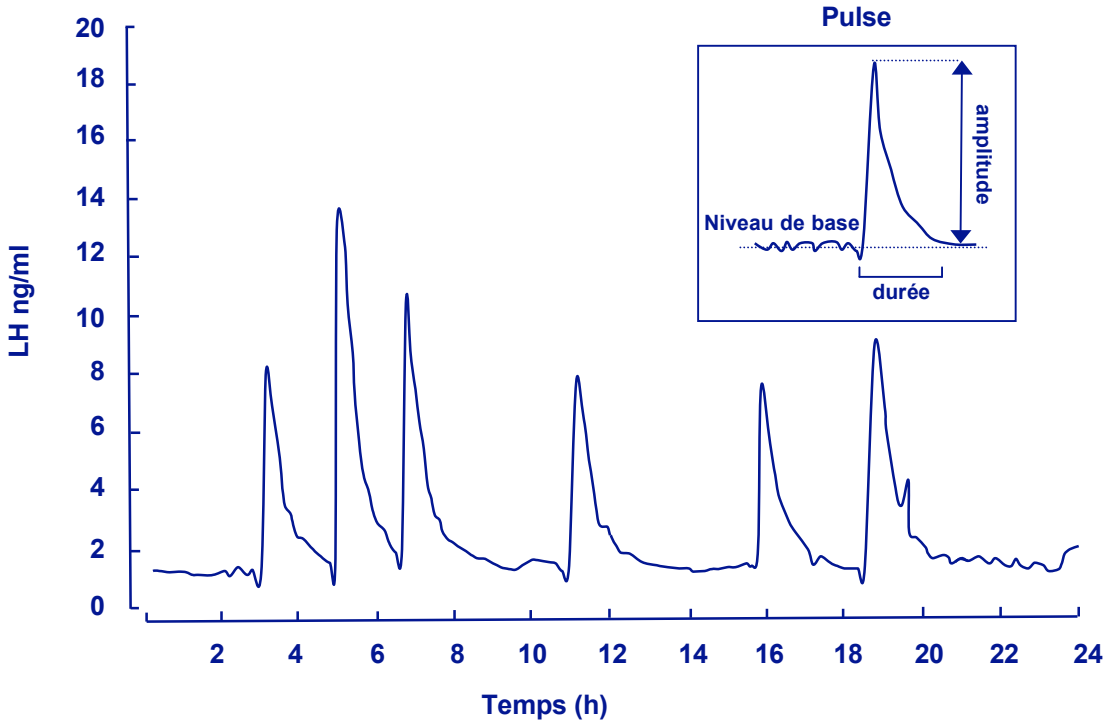


GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

- Isolement du GnRH (Schally et Guillemin 1971 Nobel)
- Détection des neurones à GnRH par immunofluorescence (Barry et Dubois 1973)
- Découverte du « pulse generator » (Knobil 1975)
- Pulsatilité de la sécrétion de GnRH (Levine 1982)

Pulsatilité : définition

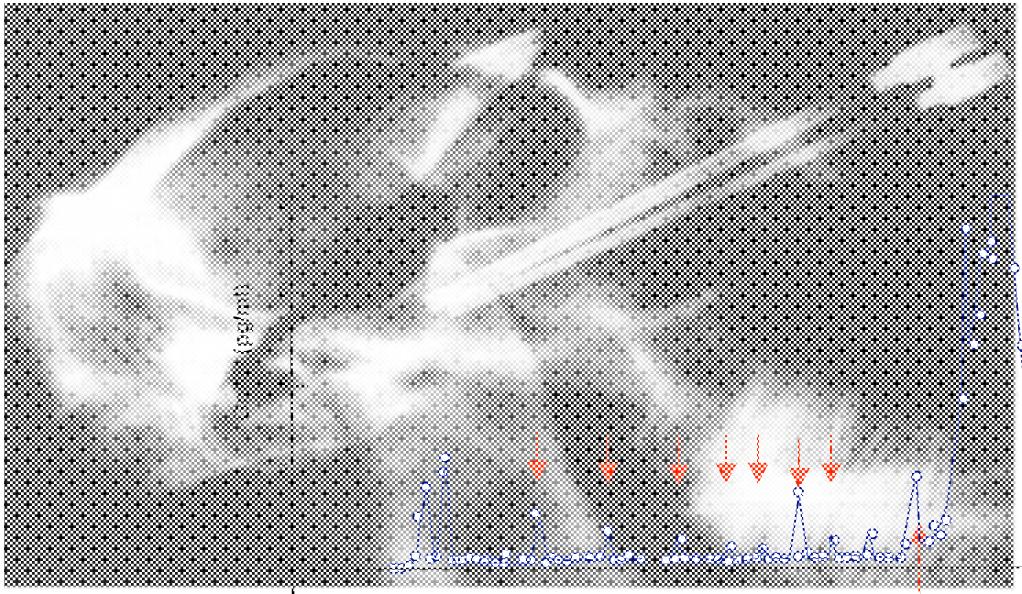
Cinétique de sécrétion de LH chez un bélier
Fréquence de prélèvement = 5 minutes
Durée de prélèvement = 24 h

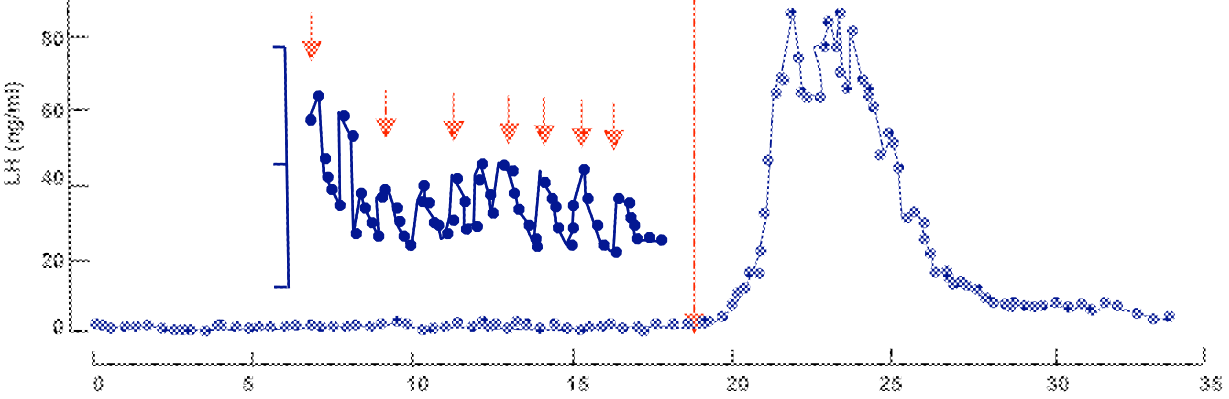


τ = 4h

Durée moyenne de l'intervalle interpulse = 50 minutes

Pulsatilité du GnRH

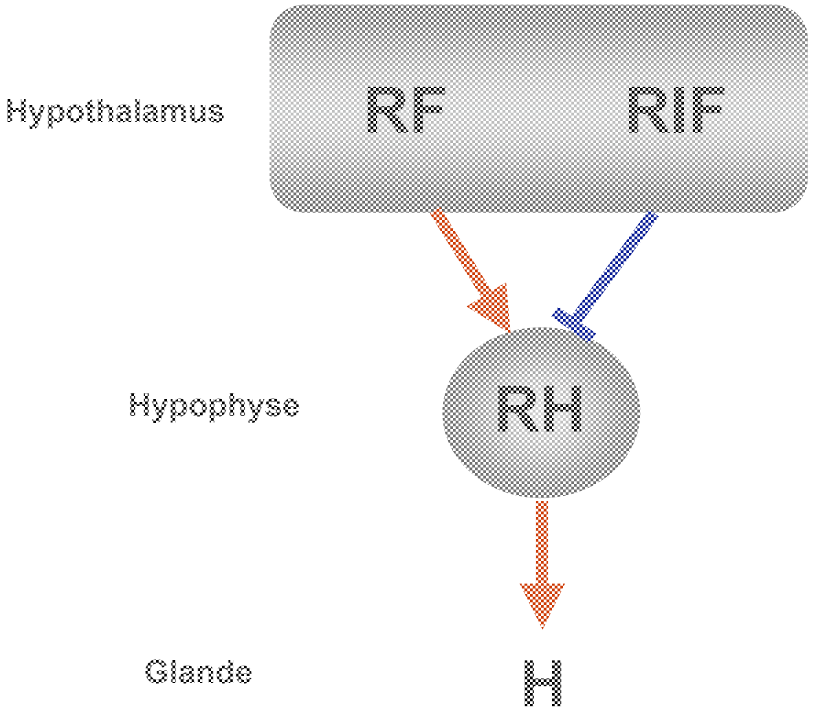


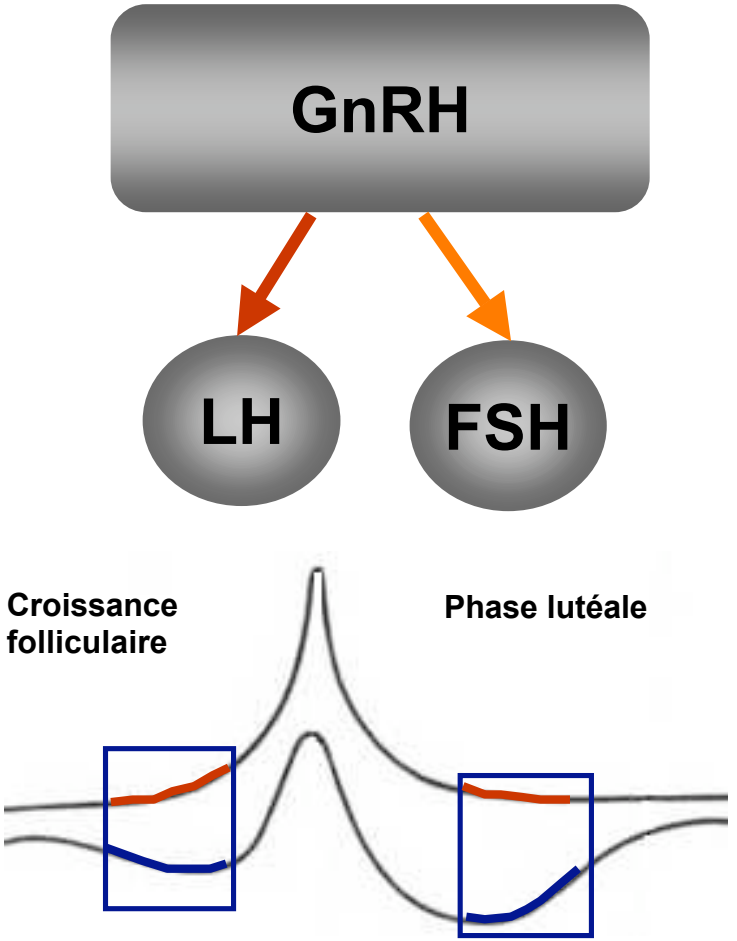


✔Chaque pulse de LH est précédé d'un pulse de GnRH

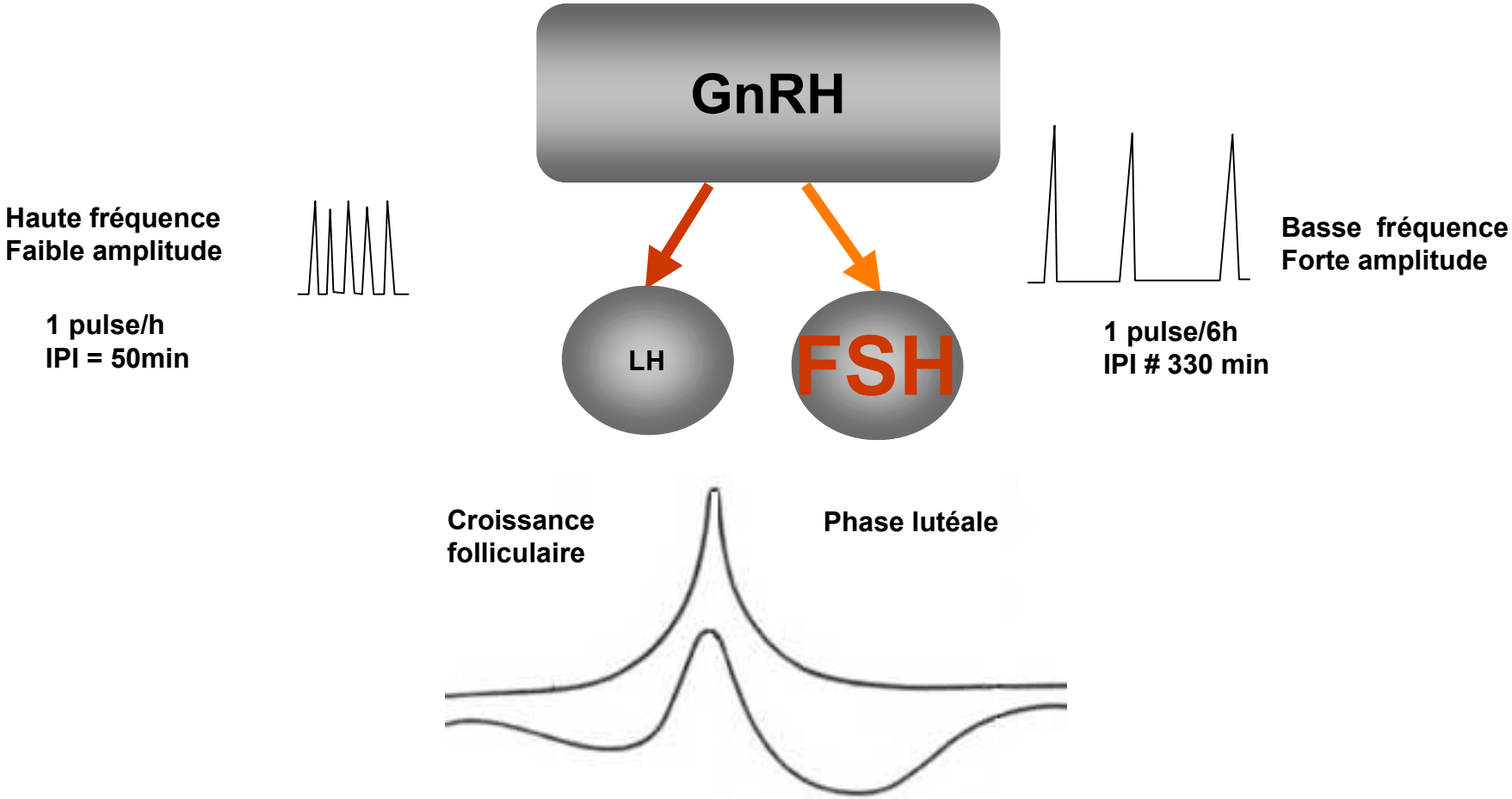
✔Le pic de LH est précéde d'un pic de GnRH

Contrôles neuroendocriniens



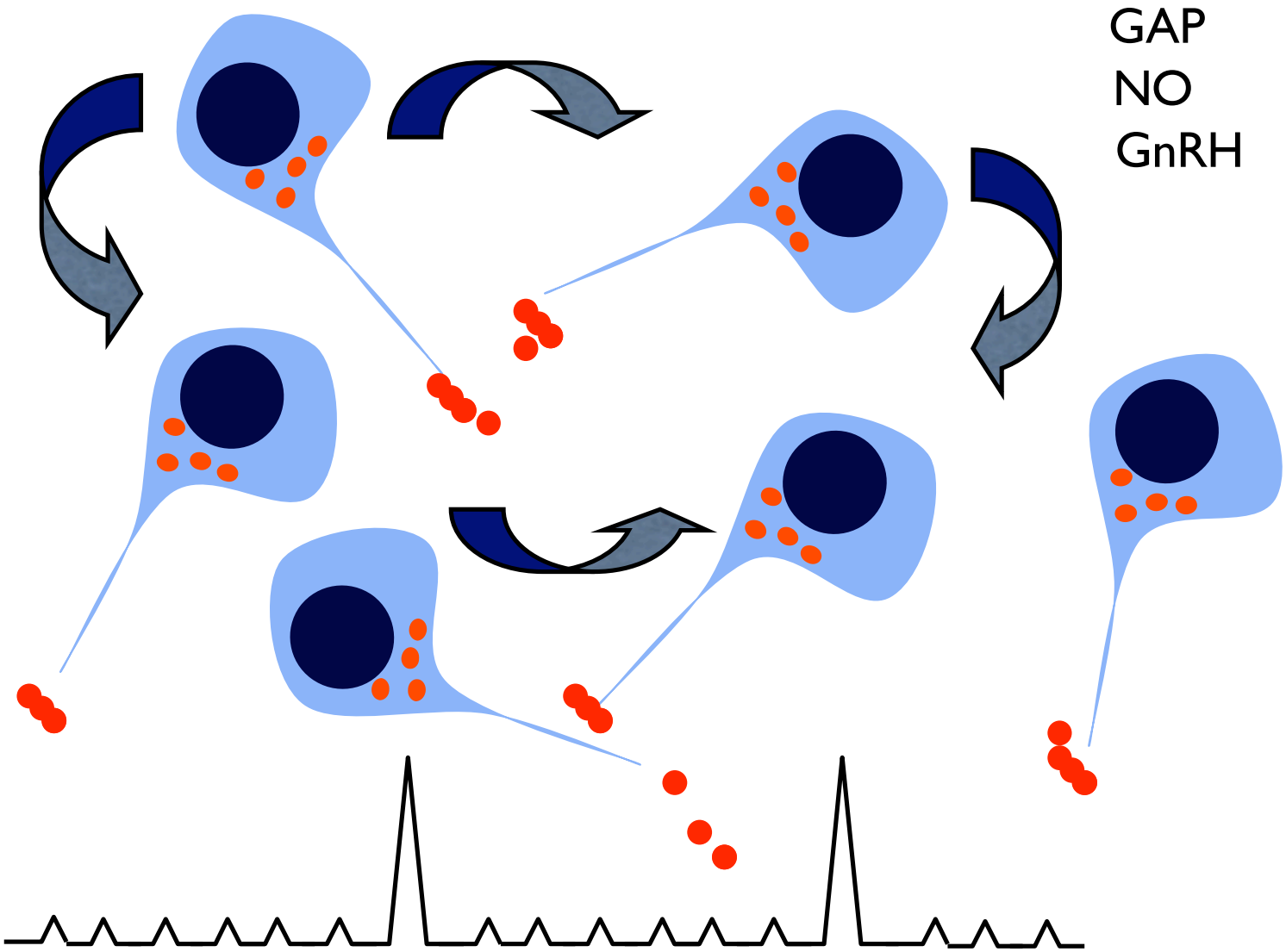


Contrôle par modulation de fréquence

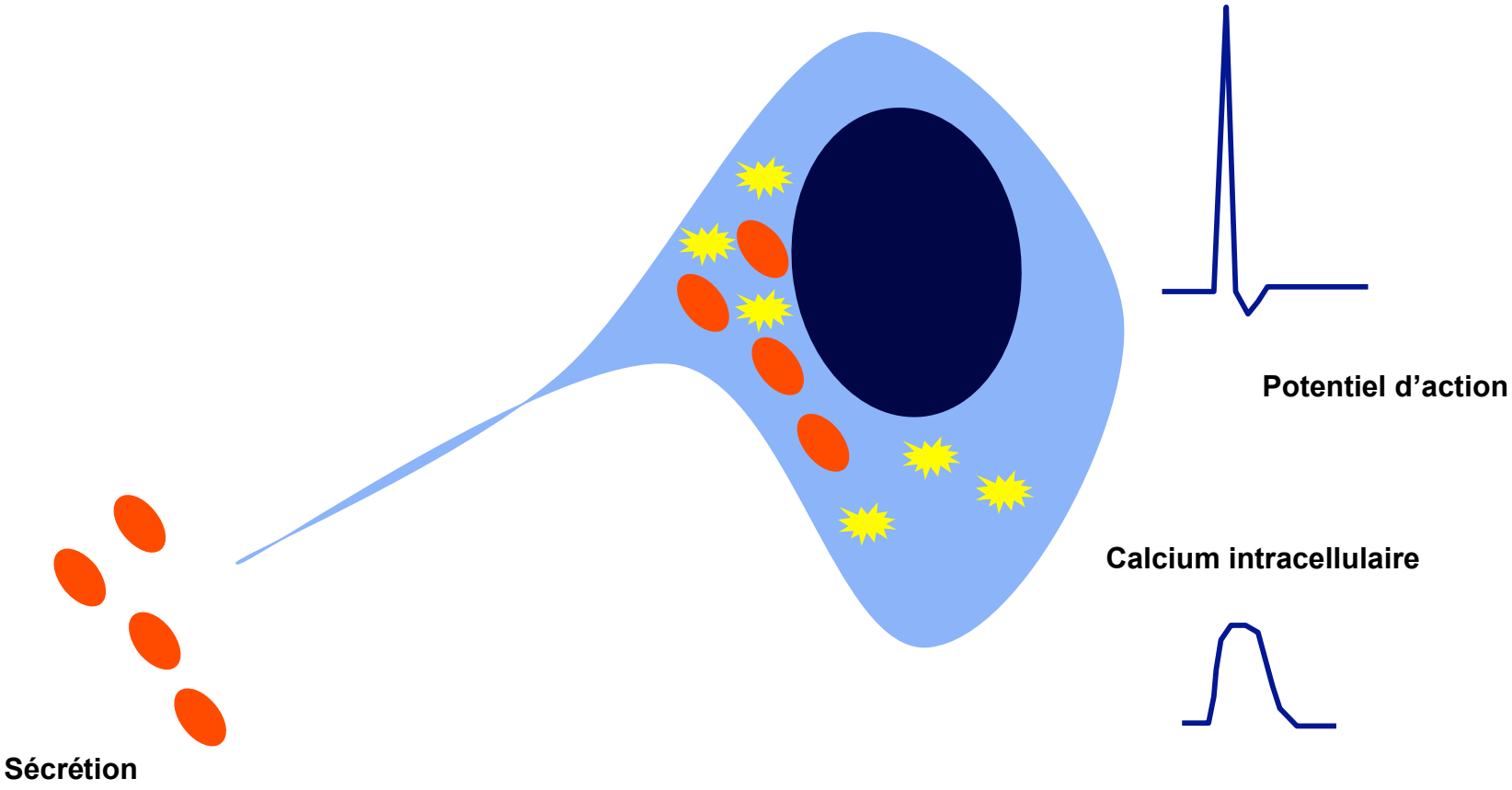


Hypothèse

Synchronisation



Mécanismes cellulaires et moléculaires de la sécrétion

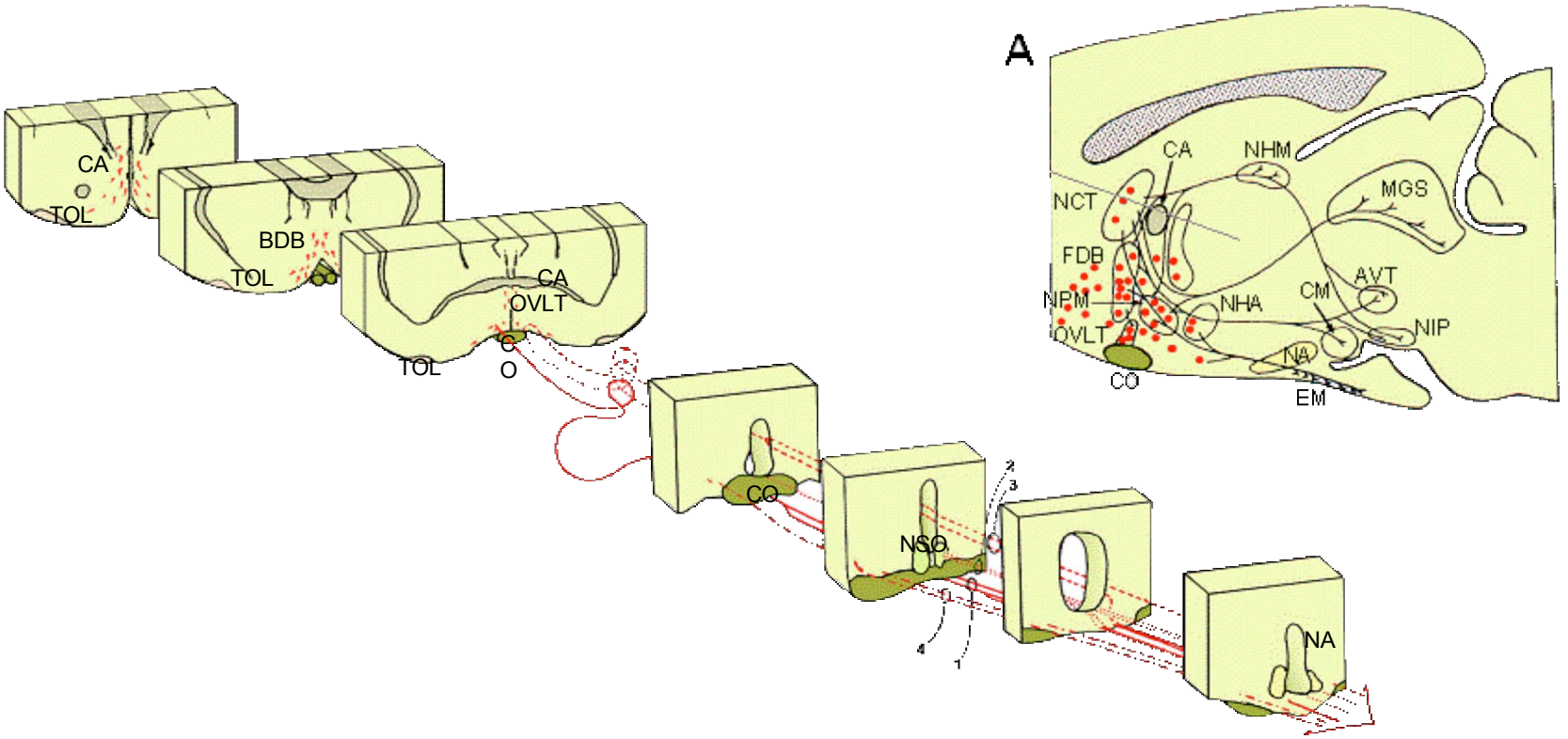


Méthodes d’étude

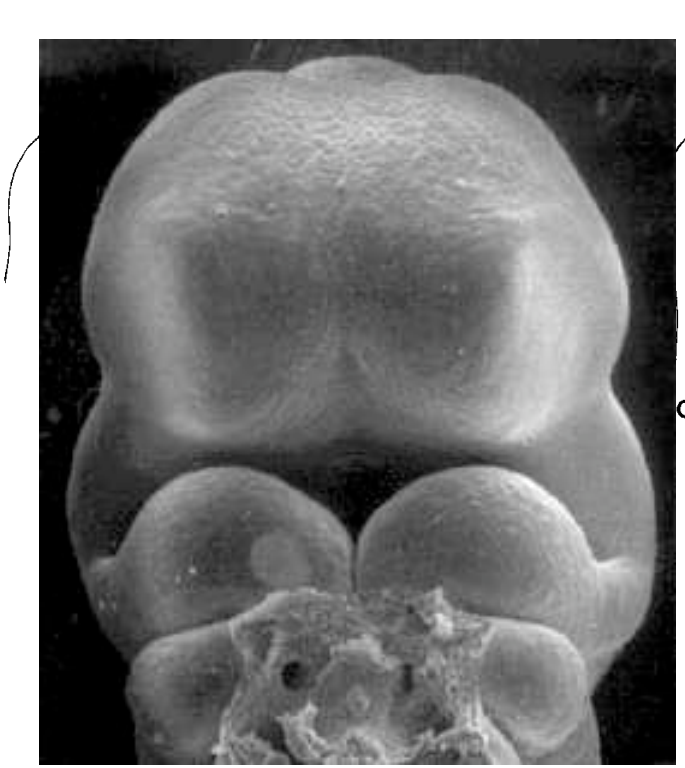
Les neurones à GnRH

- Nombre faible (800 souris, 2000 singe, 3000 brebis)
- Dispersion dans la zone hypothalamique
- Origine embryonnaire extracérébrale

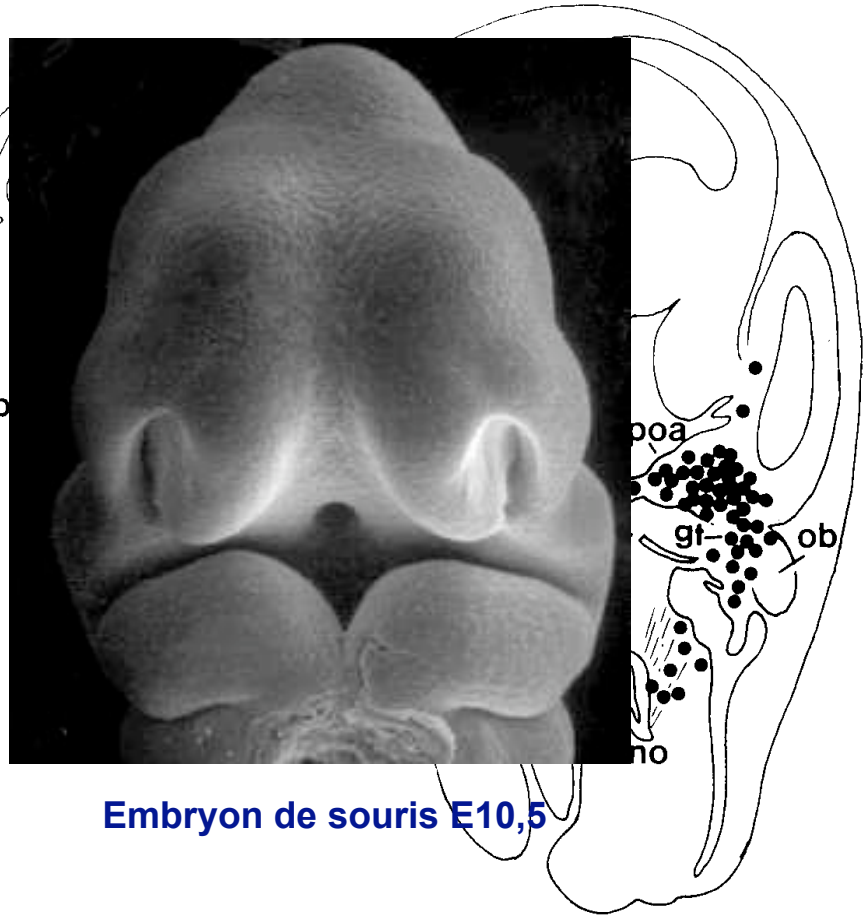
Dispersion des neurones à GnRH



Développement précoce des neurones à GnRH

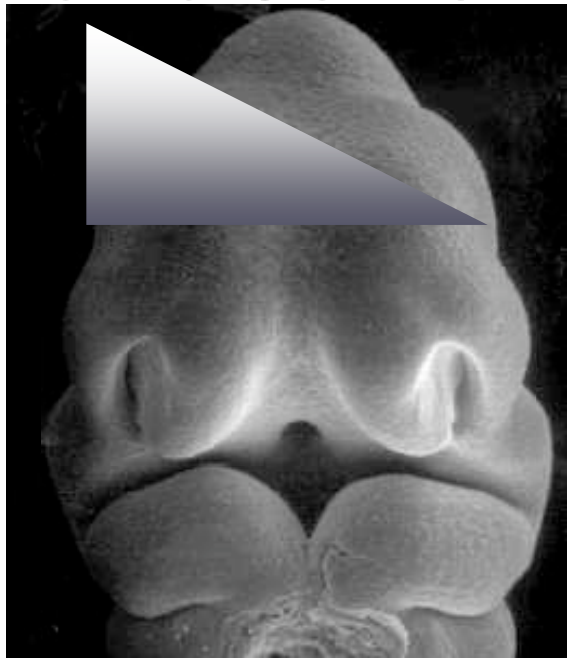


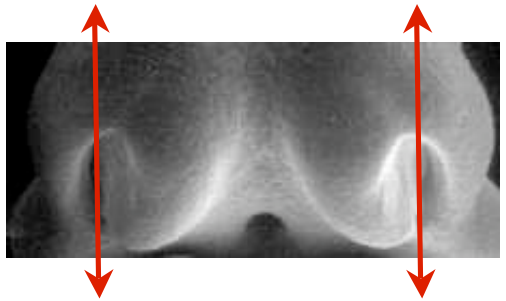
Embryon de souris E10

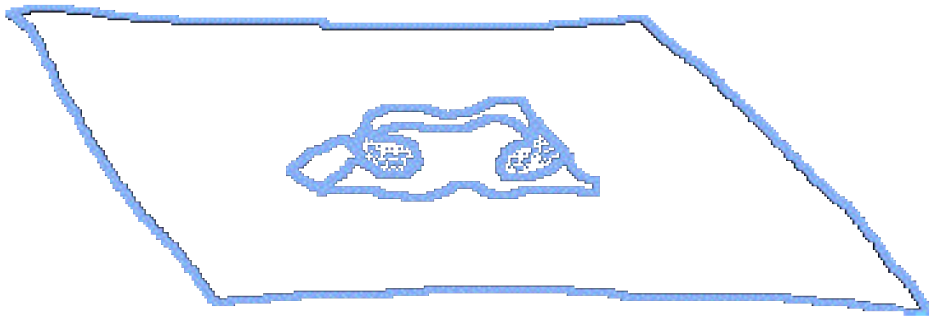


Embryon de souris E10,5

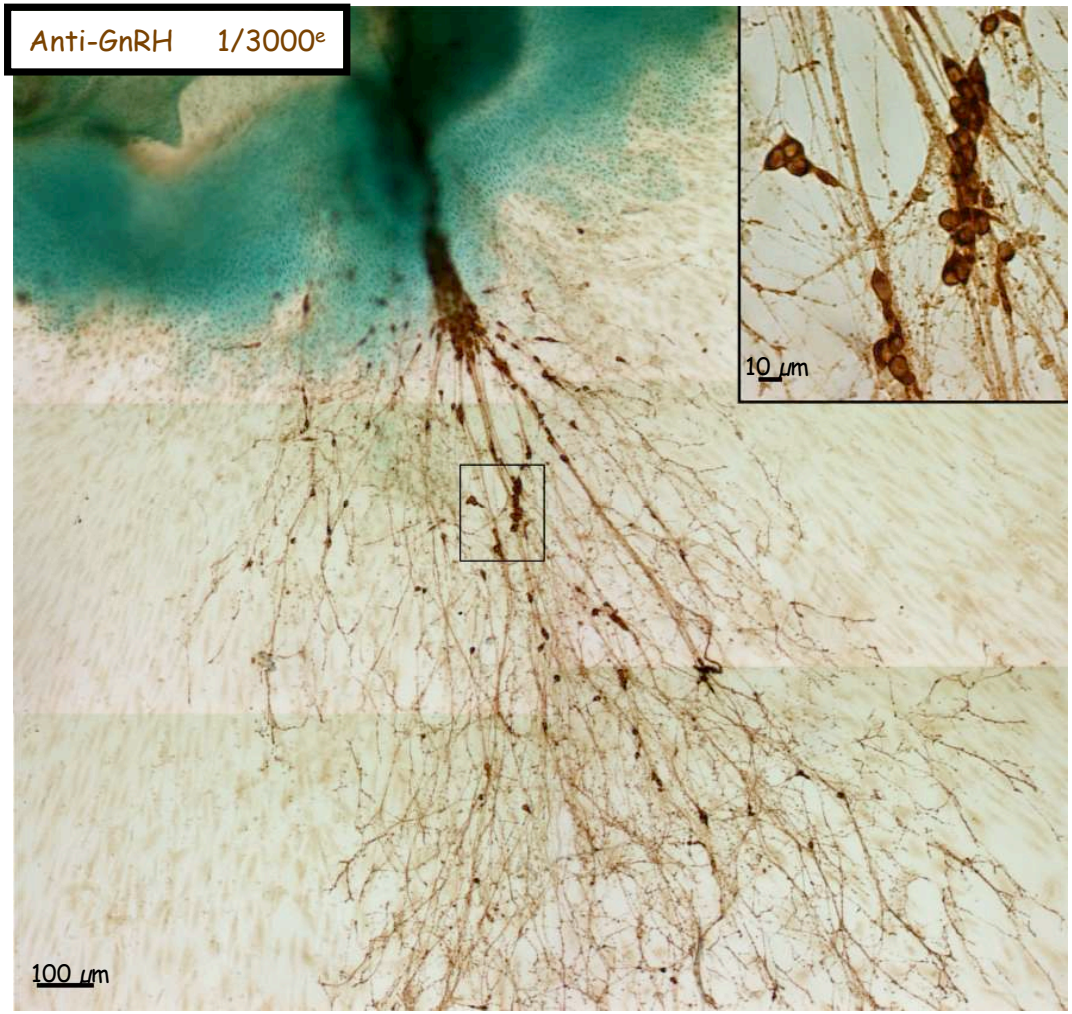
Culture d'explant de placode olfactive



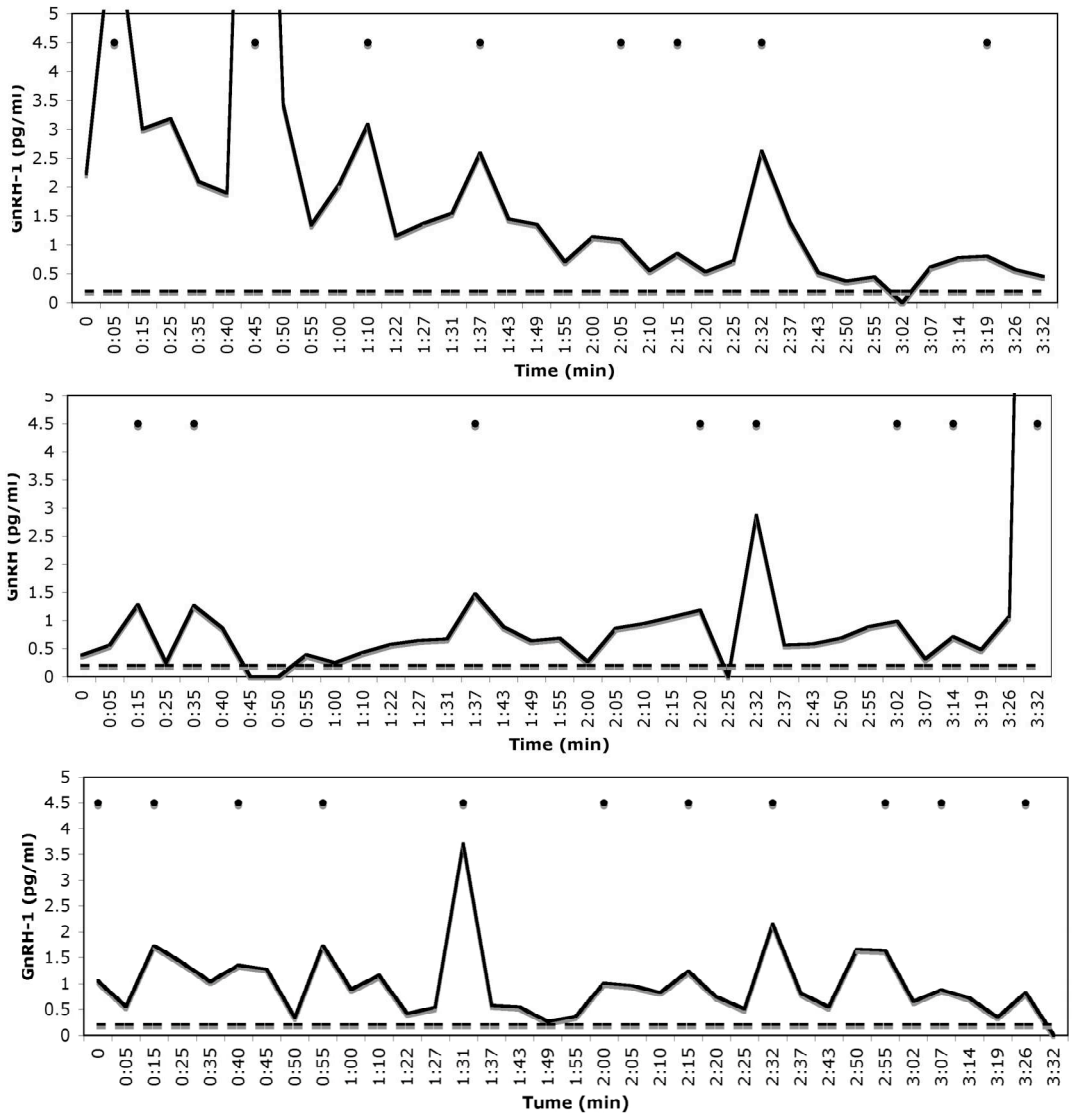




Développement des neurones à GnRH *in vitro*

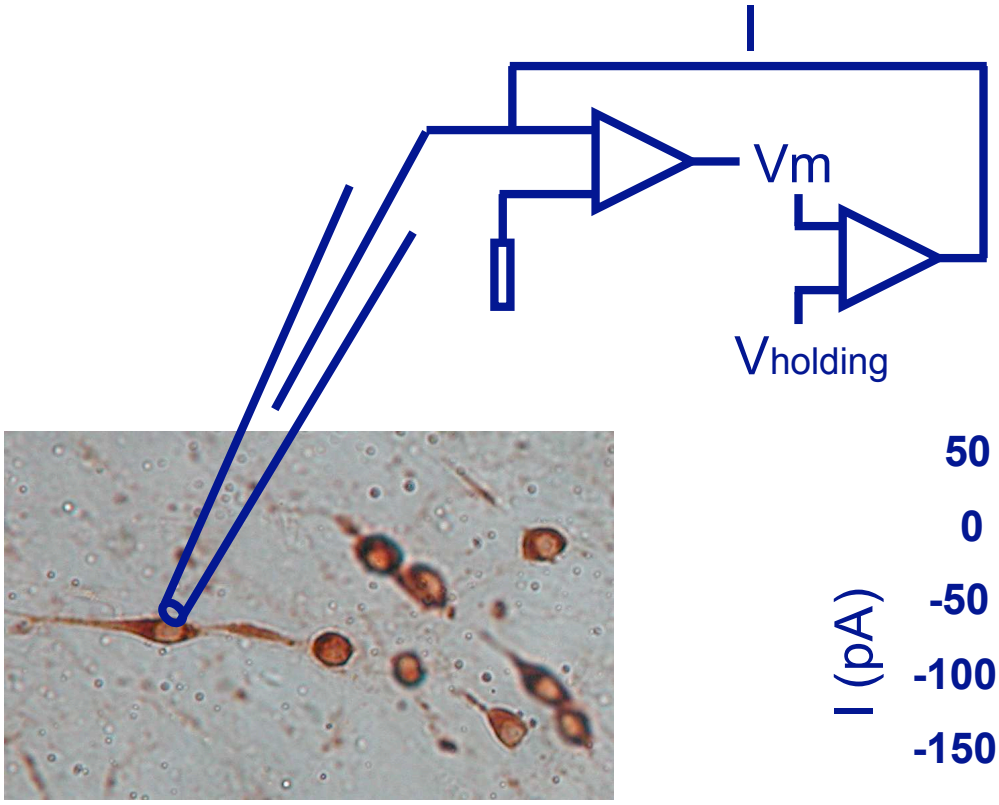


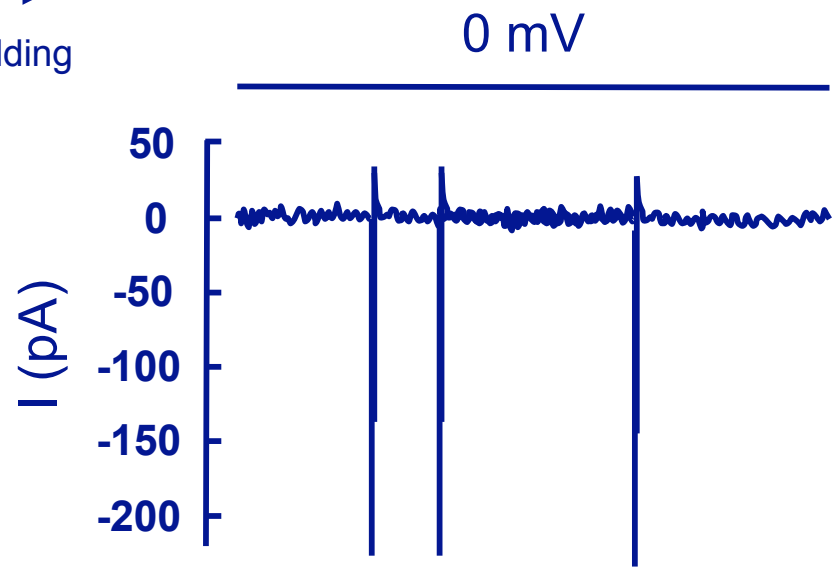
Pulsatilité de sécrétion



IPI = 18 min

Activité électrique

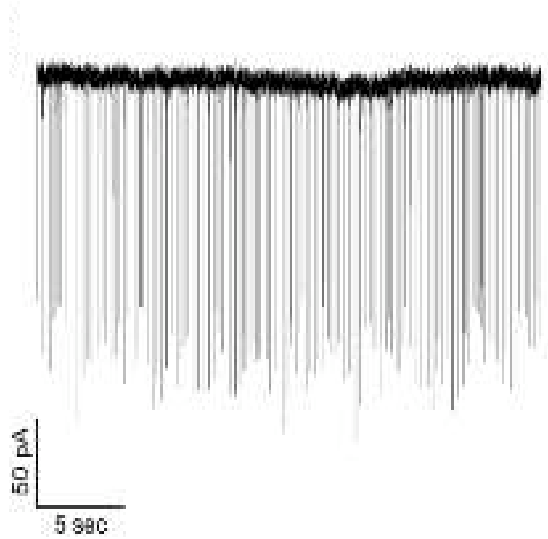


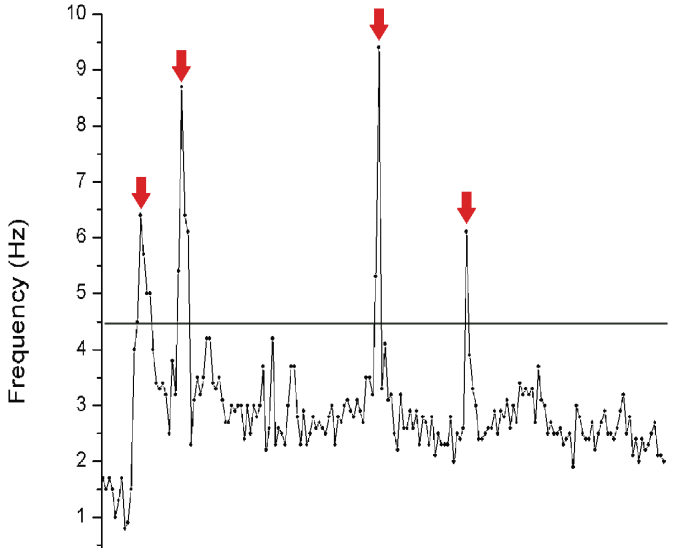


Activité électrique

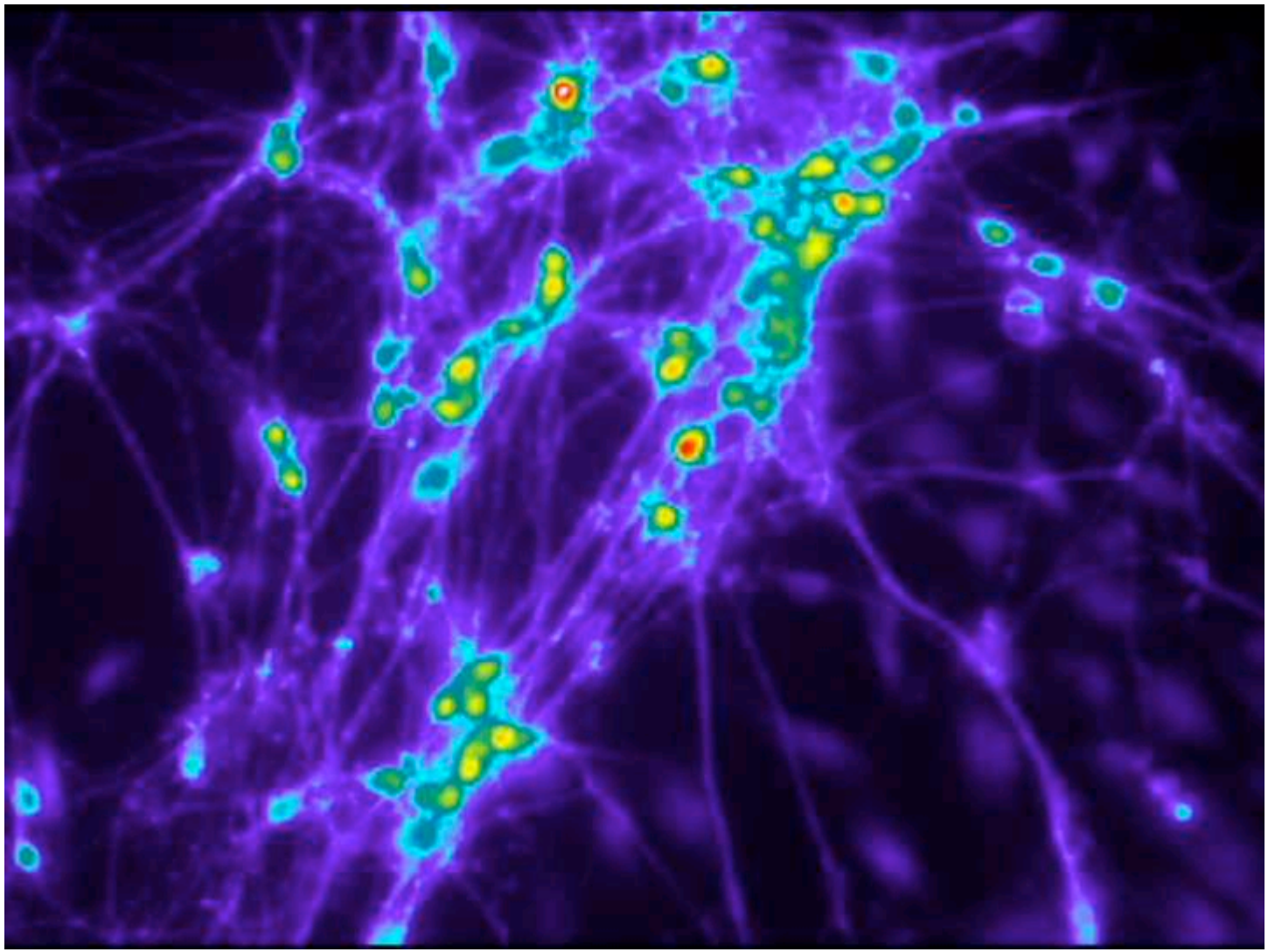
Fréquence PA > 4,5 Hz

IPI = 18 min

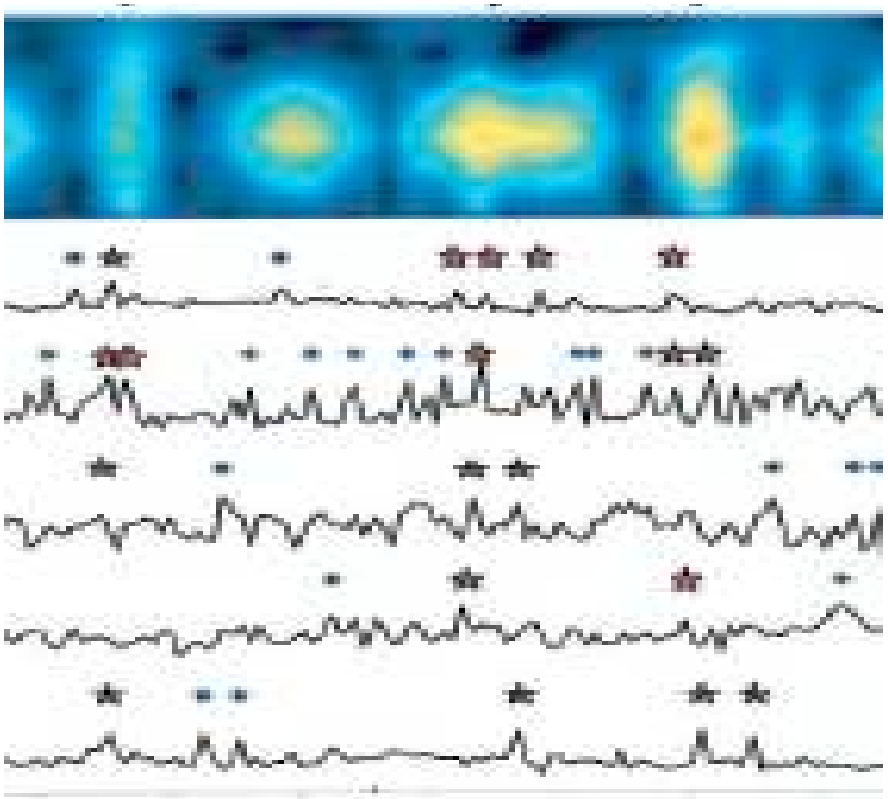




Calcium intracellulaire



Activité calcique

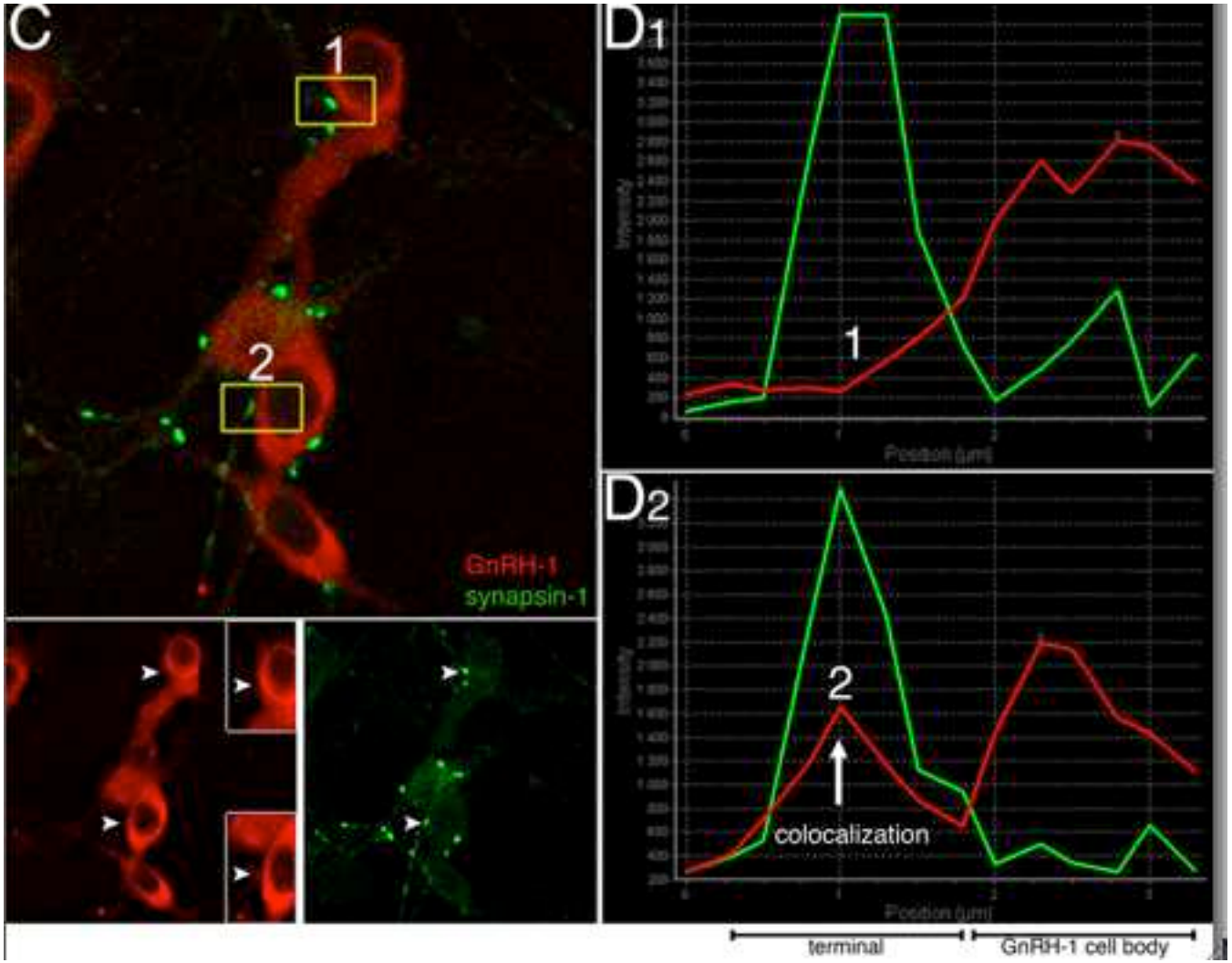


IPI = 18 min

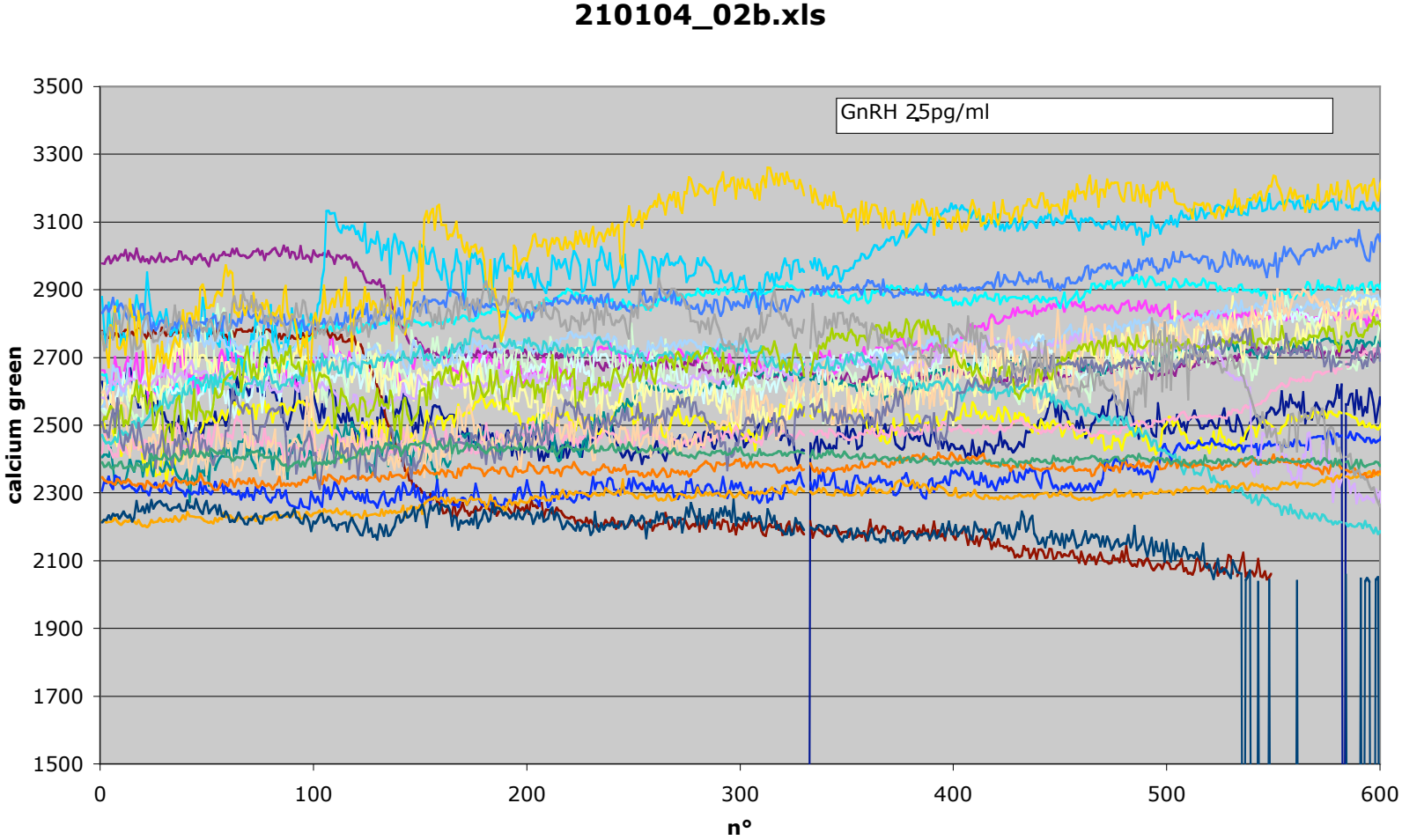
Moore et al. 2003

Rôle synchroniseur du GnRH ?

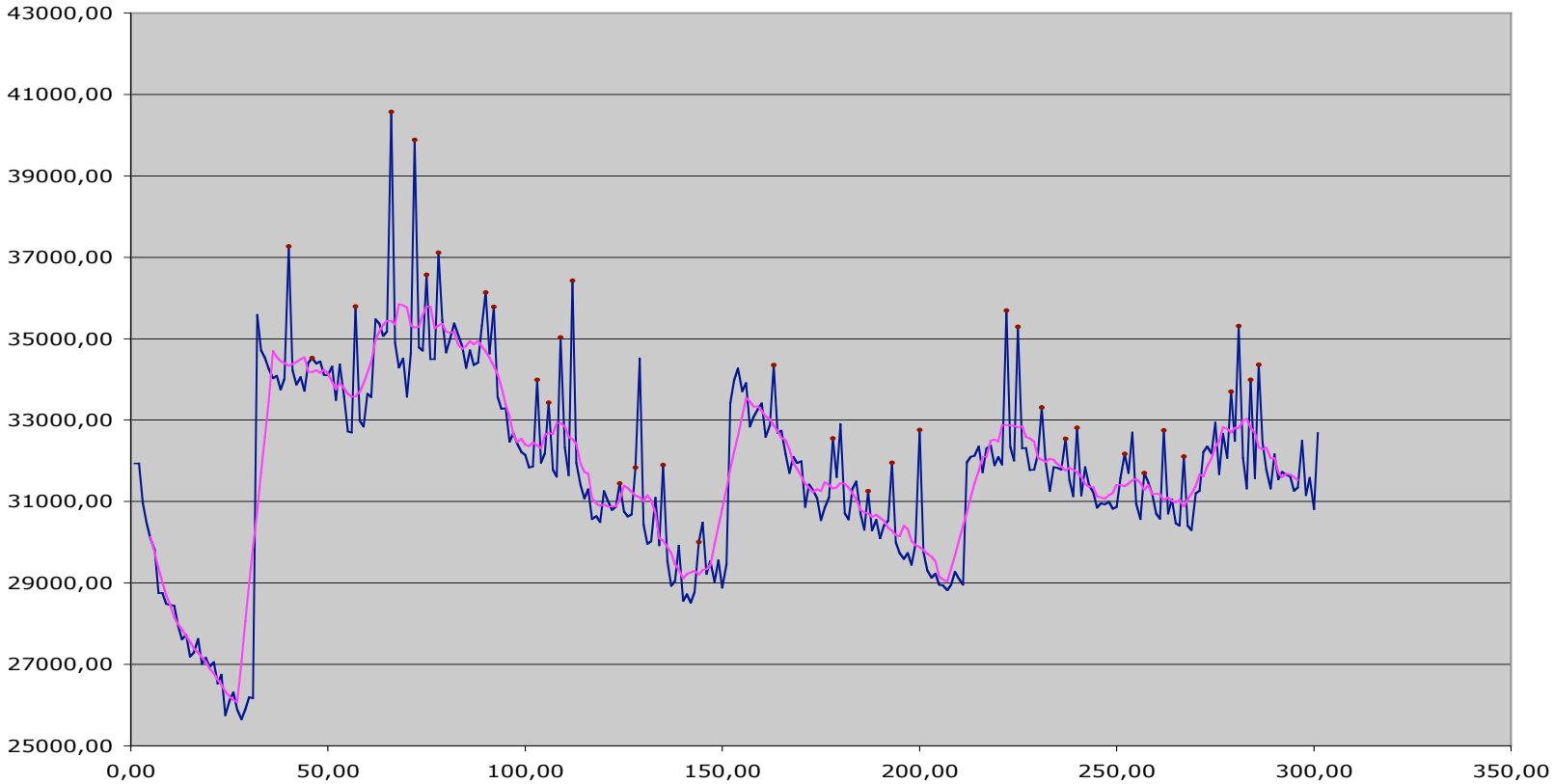
Réseau GnRH-GnRH



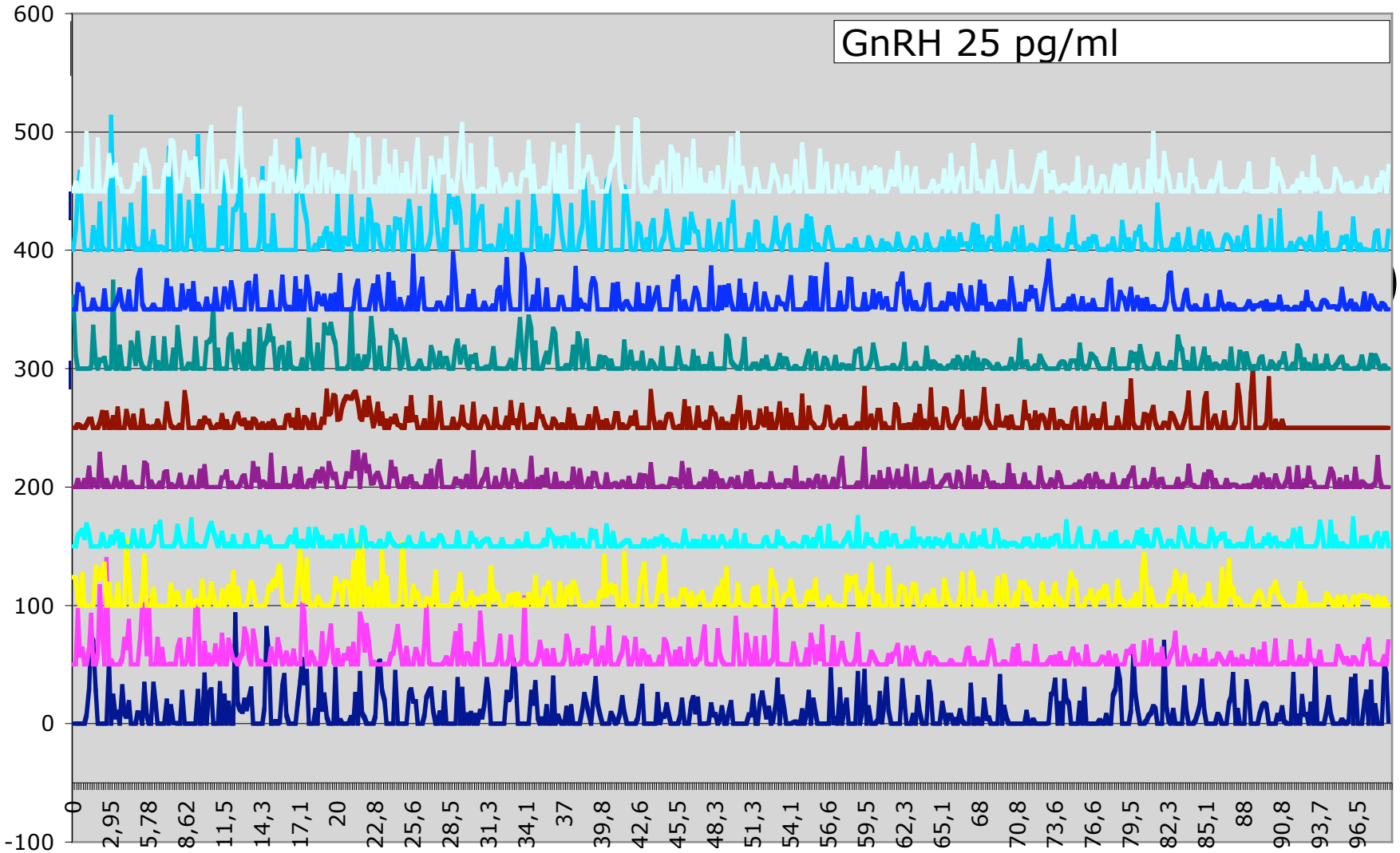
Effet du GnRH 25pg/ml



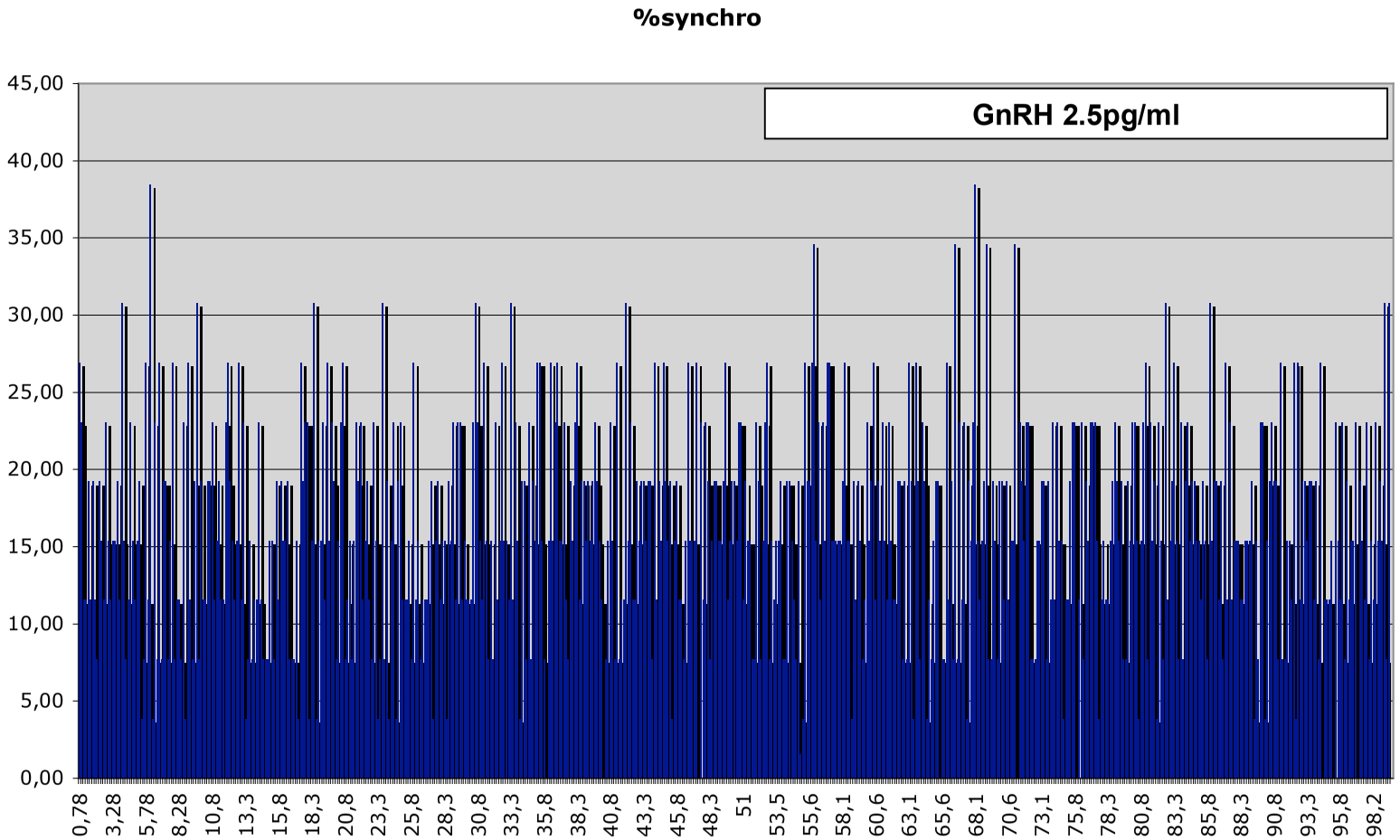
Détection des pics



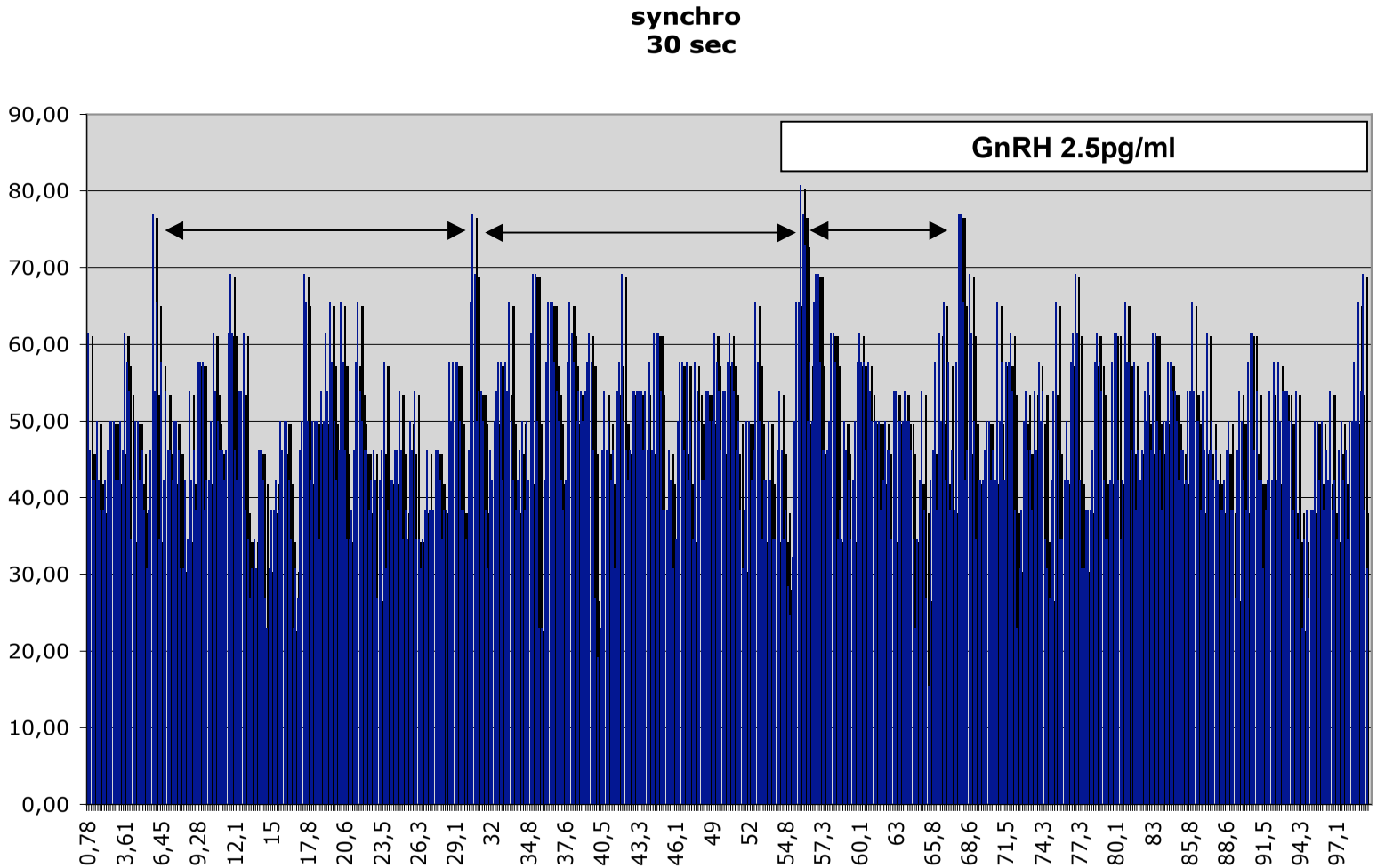
calcium events



Synchronisation

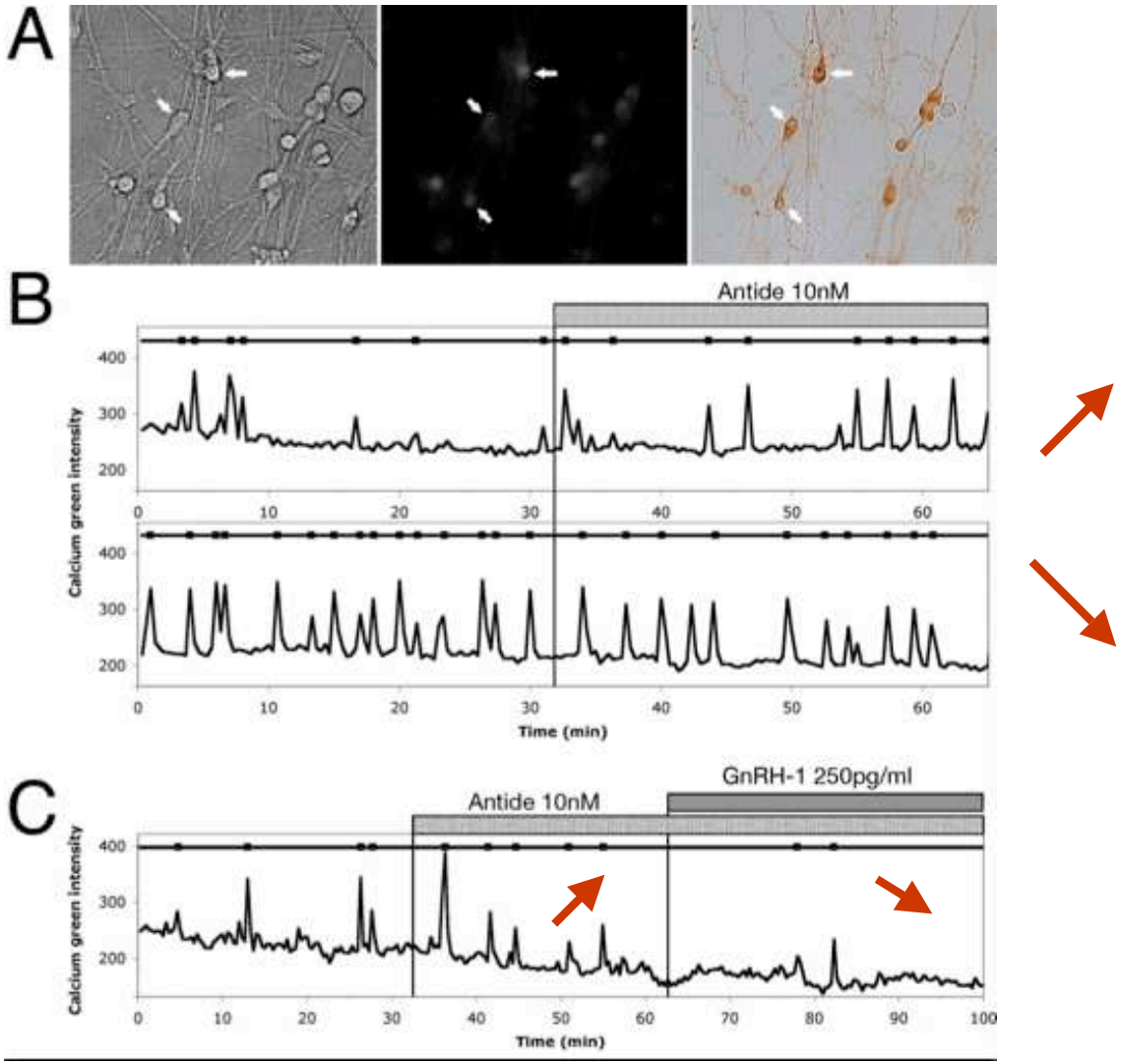


Synchronisation



Effets paradoxaux

Antagoniste GnRH



Effets paradoxaux

- Réponses neuronales individuelles variées au GnRH ou à l'antagoniste

- 50% des neurones GnRH possèdent le récepteur GnRH mais plus de 75% répondent au GnRH ou à l'antagoniste

Réseau neuronal

- Les propriétés du réseau ne sont pas égales à la somme des propriétés de ses constituants
- La modélisation du réseau permettrait de comprendre les interactions entre neurones et de prédire les effets de substances sur les paramètres de pulsatilité

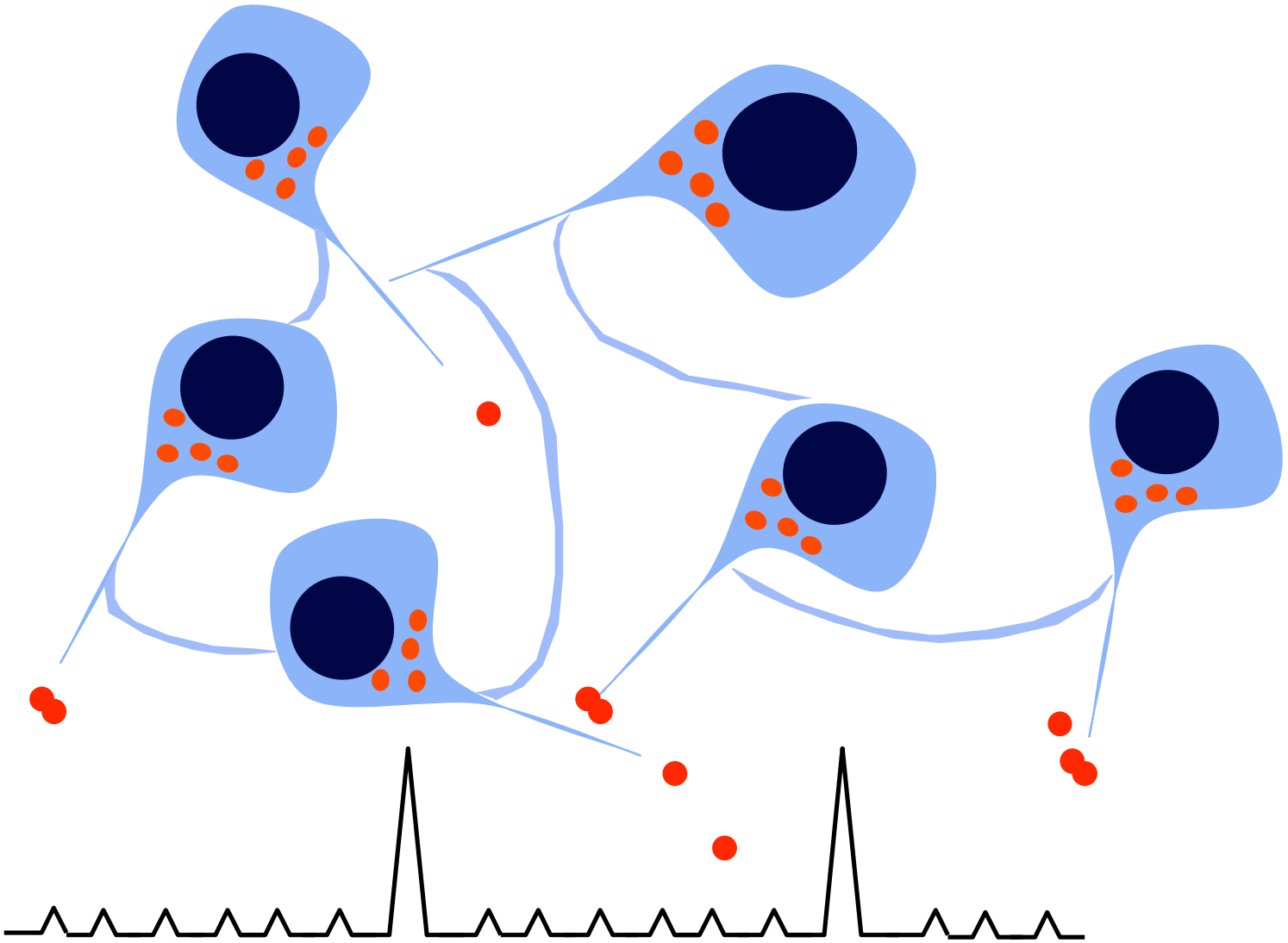


Table 1. Neurotransmitter receptor mRNAs detected in diestrous adult female GnRH neurons*

Accession number	Receptor (gene name)	% Pools
	Glutamate receptors	
NM_008171	Ionotropic, NMDA2B (Grin2b)	25
NM_008172	Ionotropic, NMDA2D (Grin2d)	75
NM_008165	Ionotropic, AMPA/GluR1 (Gria1)	25
NM_016886	Ionotropic, AMPA/GluR3 (Gria3)	25
NM_008166	Ionotropic, δ 1 (Grid1)	25
NM_008167	Ionotropic, δ 2 (Grid2)	25
AF140349	Metabotropic, mGluR5	50
NM_008174	Metabotropic, mGluR8	75
	GABA receptors	
NM_008066	GABA-A receptor, subunit α 2 (Gabra2)	25
NM_008069	GABA-A receptor, subunit β 1 (Gabrb1)	25
NM_008070	GABA-A receptor, subunit β 2 (Gabrb2)	25
NM_008075	GABA-A receptor, subunit rho 1 (Gabrr1)	75
NM_019749	GABA-A receptor associated protein (Gabarap)	25
	Amine receptors	
L20333	Adrenergic receptor, α-1A homologue	25
NM_009633	Adrenergic receptor, α 2B (Adra2b)	50
NM_007419	Adrenergic receptor, β 1 (Adrb1)	25
NM_010077	Dopamine receptor 2 (Drd2)	50
NM_008308	Serotonin receptor, 5HT-1A (Htr1a)	25
NM_013561	Serotonin receptor, 5HT-3A (Htr3a)	25
NM_008313	Serotonin receptor, 5HT-4 (Htr4)	25
NM_008285	Histamine receptor H 1 (Hrh1)	25
NM_008286	Histamine receptor H 2 (Hrh2)	25
NM_007698	Muscarinic 1, (Chrm1)	25
NM_009601	Nicotinic, β polypeptide 1 (Chrnb1)	25
NM_009602	Nicotinic, β polypeptide 2 (Chrnb2)	25
NM_009604	Nicotinic, γ polypeptide (Chrng)	50
	Neuropeptide receptors	
NM_009217	Somatostatin receptor 2 (Smstr2)	25
NM_009218	Somatostatin receptor 3 (Smstr3)	25
NM_009219	Somatostatin receptor 4 (Smstr4)	75
NM_010323	GnRH receptor (Gnrhr)	50
NM_013696	Thyrotropin releasing hormone receptor (Trhr)	25
NM_007762	Corticotropin releasing hormone receptor (Crhr)	50
NM_011924	Arginine vasopressin receptor 1 B (Avpr1b)	50
NM_008082	Galanin receptor 1 (Galr1)	50
NM_010254	Galanin receptor 2 (Galr2)	25
NM_008731	Neuropeptide Y receptor Y2 (Npy2r)	50
NM_008703	Bombesin 1 receptor, neuromedin B receptor (Nmbr)	100
NM_008177	Bombesin 2 receptor, gastrin releasing peptide receptor (Grpr)	75
NM_009766	Bombesin 3 receptor, bombesin-like receptor 3 (Brs3)	25
NM_010341	Neuromedin U receptor (nmu1r)	50
NM_013622	Opioid receptor, δ 1 (Oprd1)	25
NM_008747	Neurotensin receptor 2 (Ntsr2)	25
NM_021382	Tachykinin receptor 3 (Tacr3)	50
NM_009747	Bradykinin receptor, β 2 (Bdkrb2)	75
NM_008727	Natriuretic peptide receptor A (Npr1)	25
AF041211	Natriuretic peptide receptor B (Npr2)	25
	Nucleotide and other receptors	
NM_007413	Adenosine A2b receptor (Adora2b)	100
U05671	Adenosine A1M receptor	25
NM_008773	P2Y-2 receptor (P2ry2)	75
AF177211	P2Y-14 receptor (P2ry14)	25
NM_009924	Cannabinoid receptor 2 (Cnr2)	25

- C Medigue (INRIA)
- F Clement (INRIA)
- JP Françoise (Paris VI)
- S Wray (NIH)
- M Otogalli (INRA)
- S Constantin (INRA/NIH)