

HUMAN FRONTIER



SCIENCE PROGRAM

WORKSHOP XI

NEUROENERGETICS:
relevance for functional brain imaging

EDITORS

Richard S. J. Frackowiak • Pierre J. Magistretti • Robert G. Shulman
Jennifer S. Altman • Maria Adams

CO-EDITORS

Nouchine Hadjikhani • Fahmeed Hyder • Luc Pellerin • Nicola Sibson

CONTRIBUTORS

Michel Cuénod	Craig E. Jahr	Eleanor A. Maguire
Marianne Fillenz	Iwao Kanno	Jacopo Meldolesi
Richard S. J. Frackowiak	Martin Lauritzen	Marcus E. Raichle
Matthew Frerking	Simon B. Laughlin	Douglas L. Rothman
Albert Gjedde	Pierre J. Magistretti	Louis Sokoloff
Hidehiro Iida		Kâmil Ugurbil

2002

Le cerveau est un organe qui a d'importantes demandes énergétiques



- 2% du poids corporel total

MAIS

- 15% de l'irrigation sanguine corporelle totale
- 25% de la consommation totale de glucose
- 20% de la consommation totale d'oxygène

Quelques valeurs

Consommation d'oxygène : 160 mmol/100g/min

---> quotient respiratoire de ≈ 1

---> glucose est le substrat oxydé

Consommation de glucose : 31 mmol/100g/min

En théorie :

1 mmol glucose/ 6 mmol O₂ ---> 26 mmol/100g/min

Excès de ≈ 5 mmol/100g/min

(glycolyse, glycogène, glycosylation, synthèse)

Débit sanguin : 57 mmol/100g/min

Techniques d'Imagerie cérébrale fonctionnelle

Tomographie d'émission de positons
(TEP, *PET*):

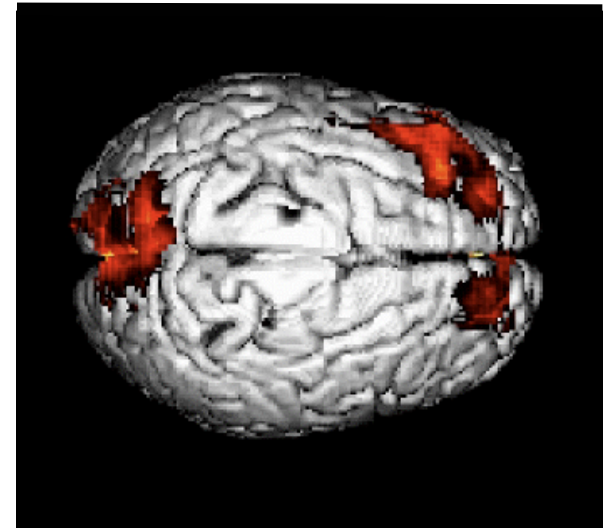
^{18}F -deoxyglucose

$^{15}\text{O}_2$

$\text{H}_2^{15}\text{O}_2$

IRM fonctionnelle:

**changement du rapport
oxy-/deoxy hémoglobine**



Détection de signaux liés à la consommation
d'énergie

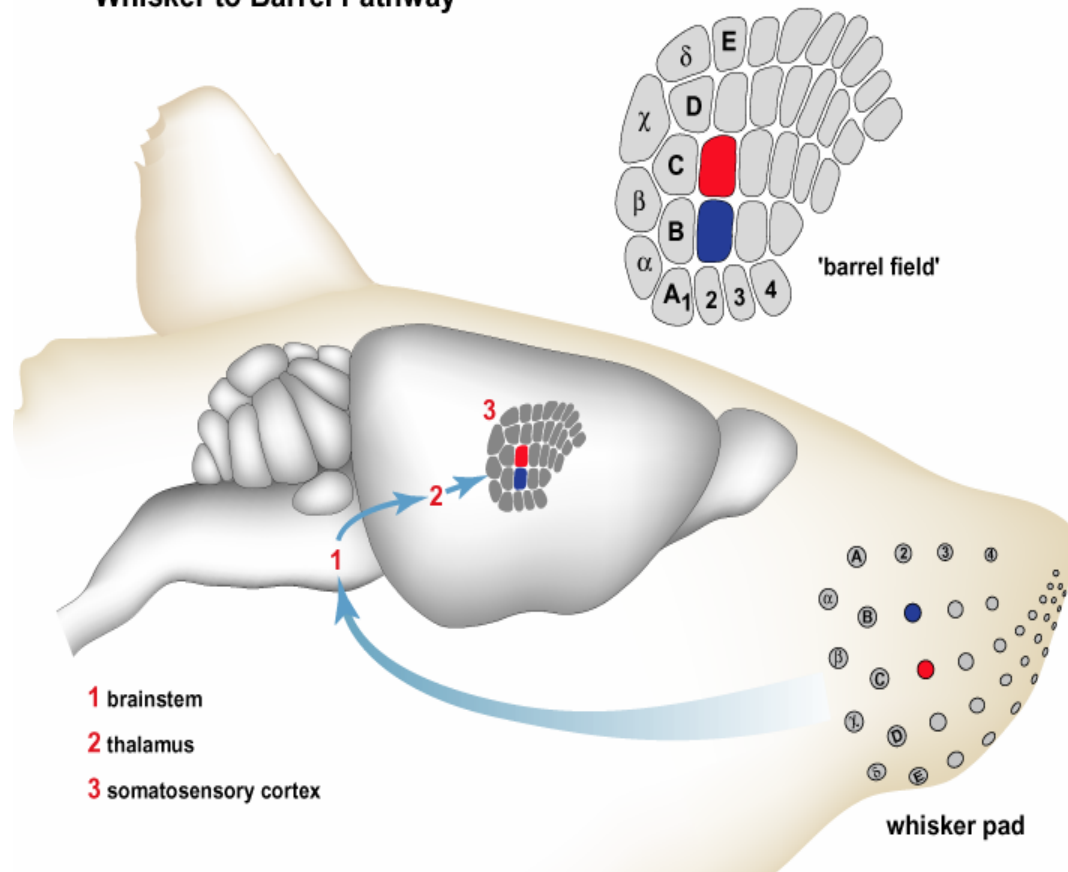
ON THE REGULATION OF THE BLOOD-SUPPLY OF
THE BRAIN. BY C. S. ROY, M.D., F.R.S., *Professor of
Pathology, University of Cambridge*, AND C. S. SHERRINGTON,
M.B., M.A., *Fellow of Gonville and Caius College. Lecturer on
Physiology in the School of St Thomas's Hospital, London.*
Plates II., III. and IV.

From the Cambridge Pathological Laboratory.

« We conclude then that the chemical products of cerebral metabolism contained in the lymph which bathes the walls of the arterioles of the brain can cause variations of the calibre of the cerebral vessels: that in this re-action ***the brain possesses an intrinsic mechanism by which its vascular supply can be varied locally in correspondence with local variations of functional activity.*** »

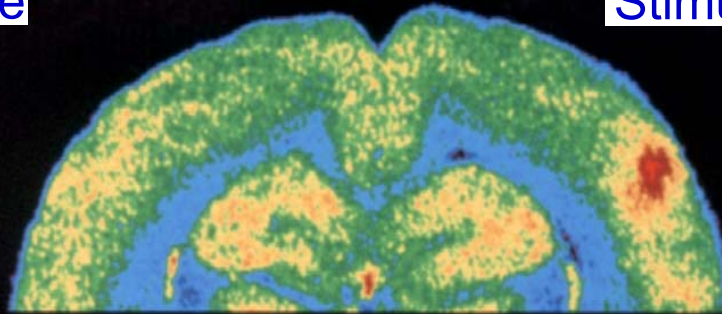
In: **Journal of Physiology (London) 11:85-108 (1890)**

'Whisker to Barrel Pathway'

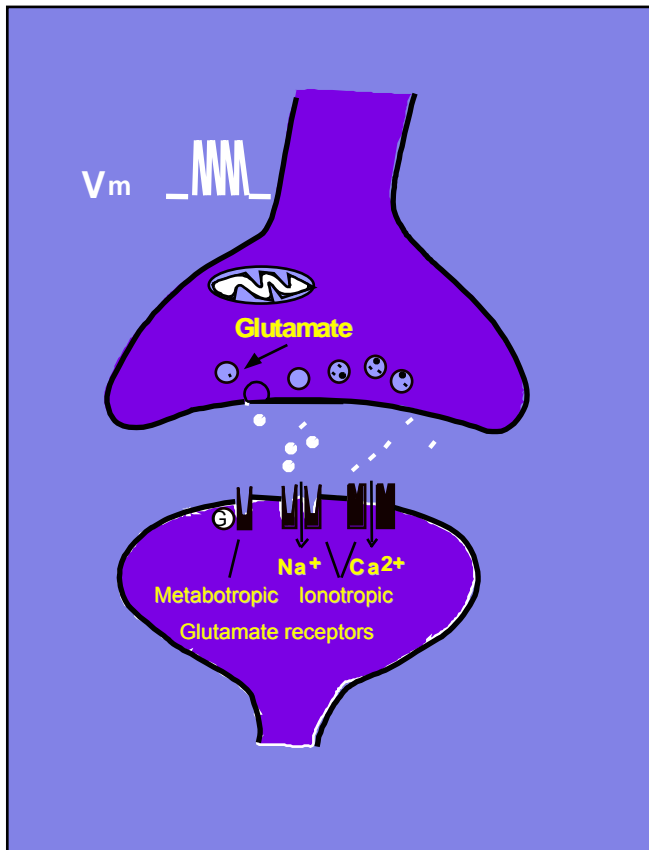


Contrôle

Stimulé

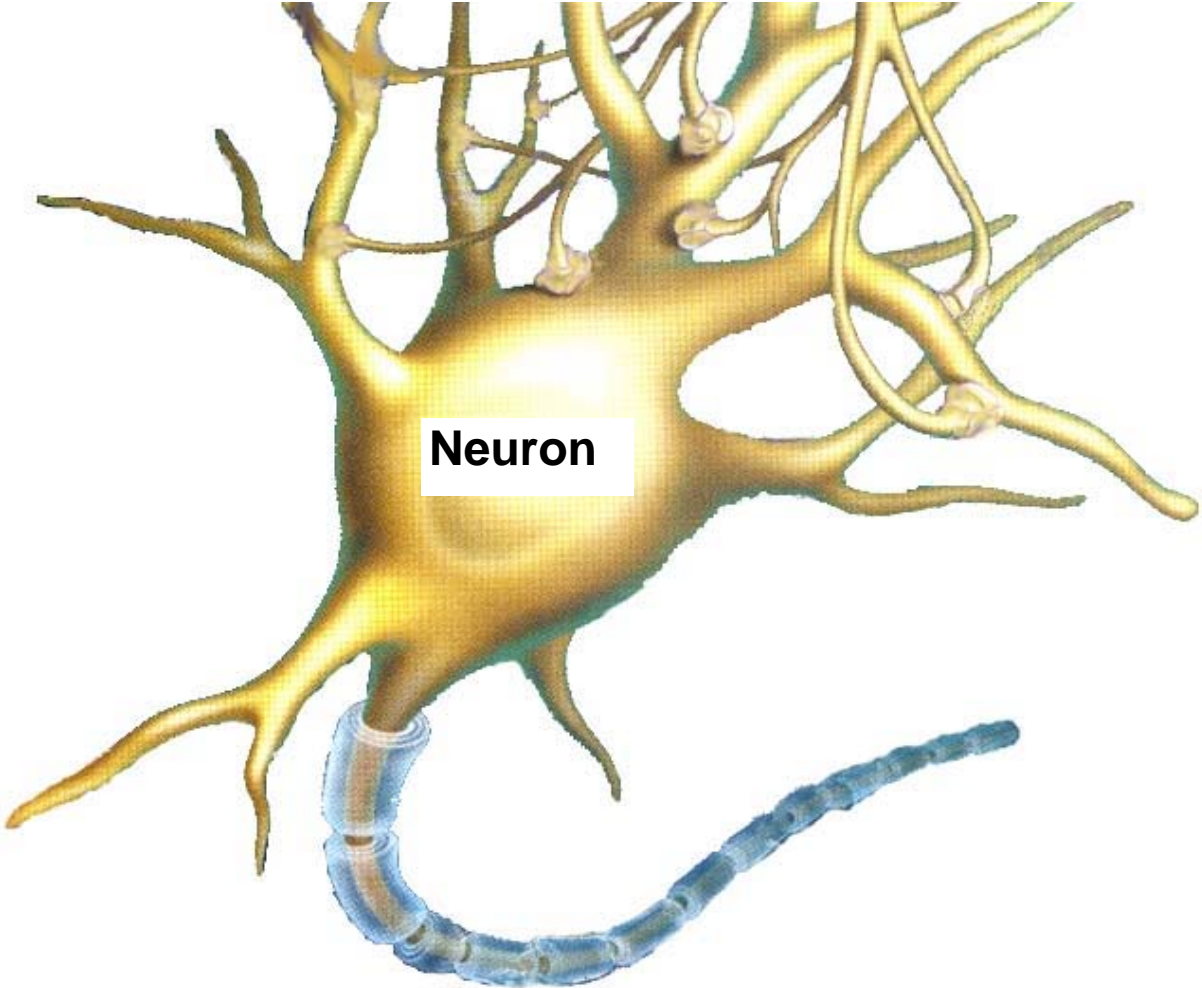


Comment l'activité neuronale est couplée au métabolisme et génère les signaux détectés par l'imagerie cérébrale

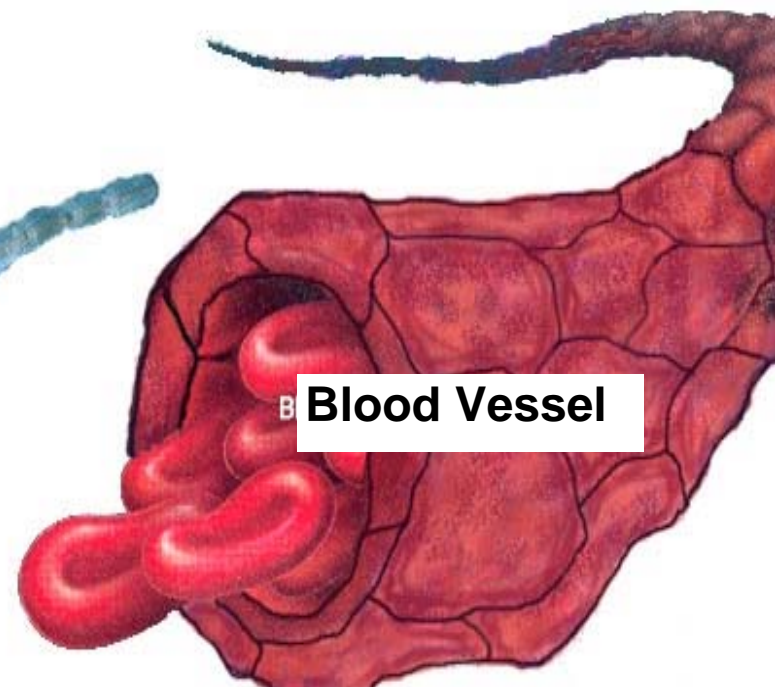
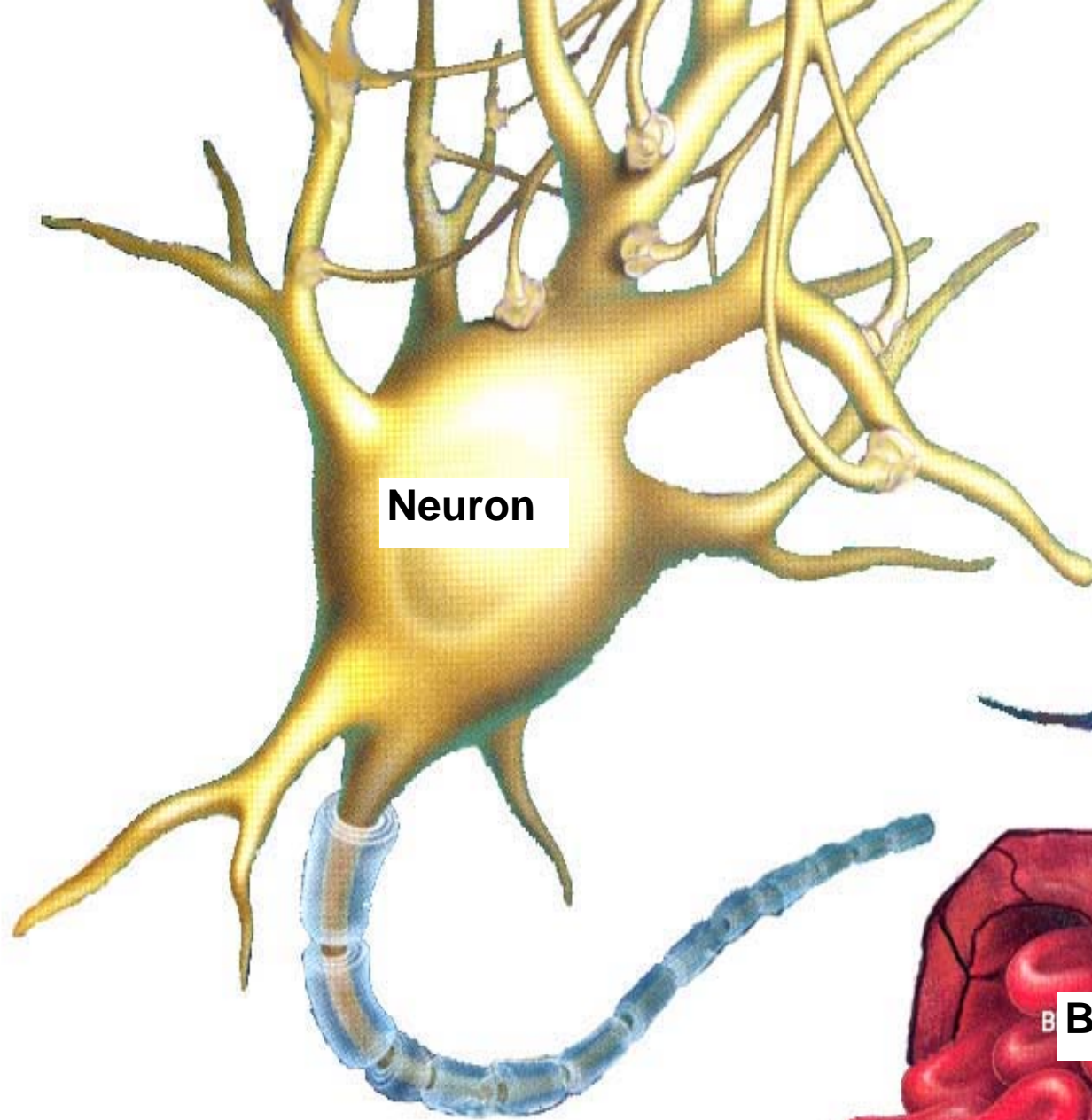


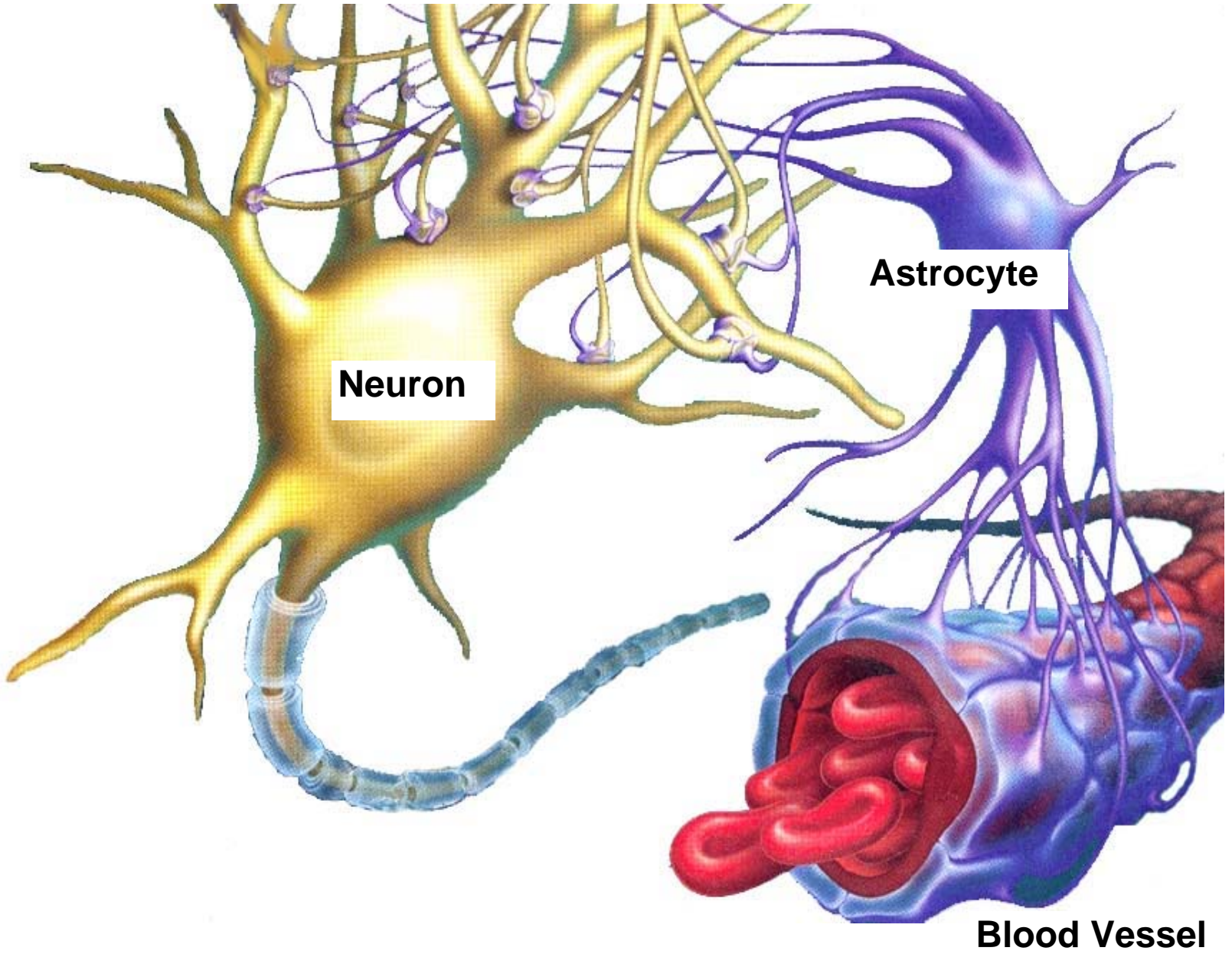
“Couplage”





Neuron



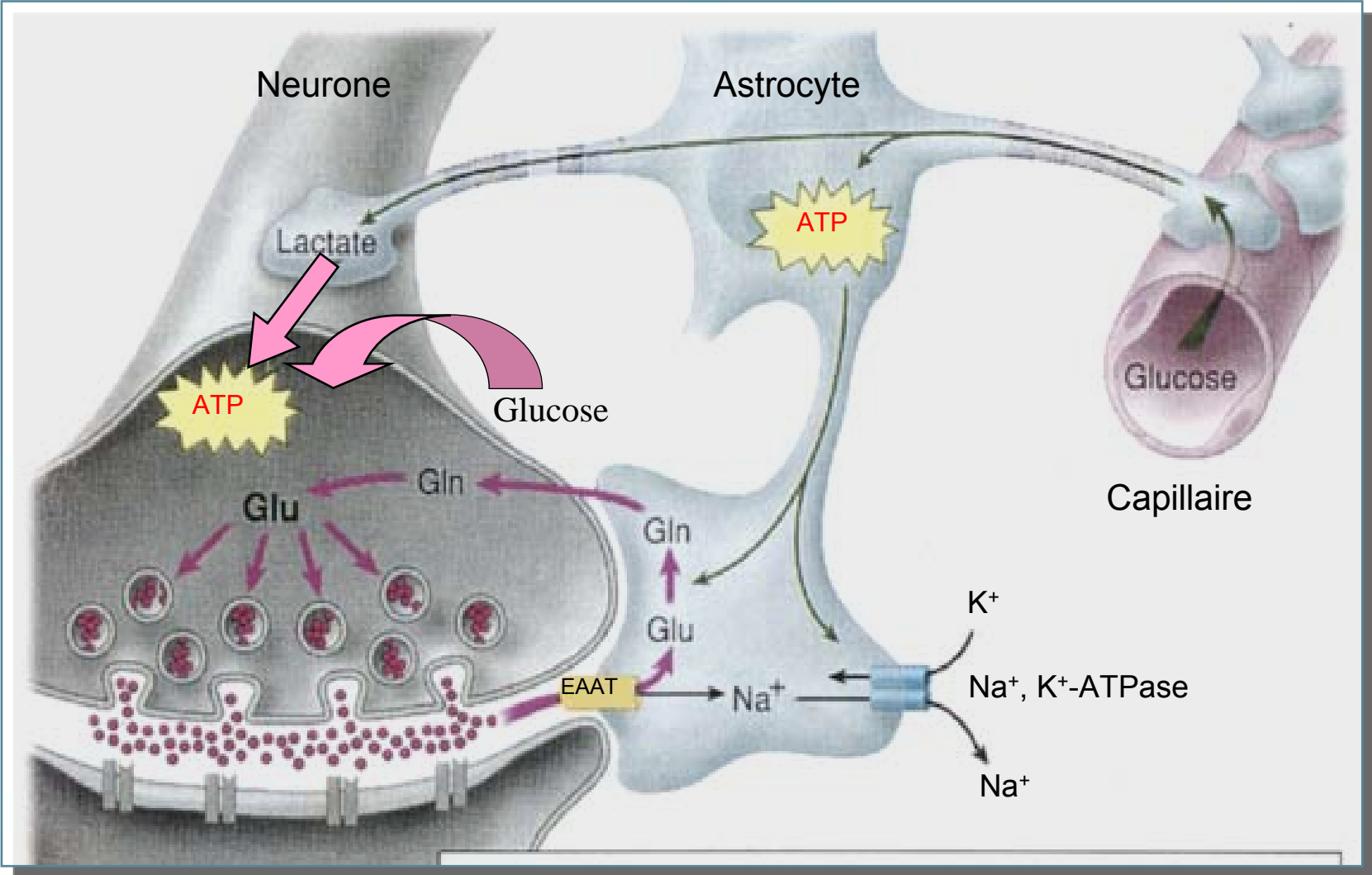


Neuron

Astrocyte

Blood Vessel

L'unité neuroénergétique



1 PA ---> 1 neurone glutamatergique de la matière grise corticale chez le rongeur

---> nombre de vésicules libérées

---> nombre de récepteurs post-synaptiques activés par vésicule

---> flux ionique et coût métabolique par récepteur/canal

---> recapture et recyclage d'une molécule de glutamate

-----> coût de la signalisation glutamatergique

-----> coût nécessaire à générer un PA

-----> coût du maintien du potentiel de repos

Attwell et Laughlin 2001

Néocortex :

Glutamate : 85-90% des neurones et des synapses

Libération pré-synaptique

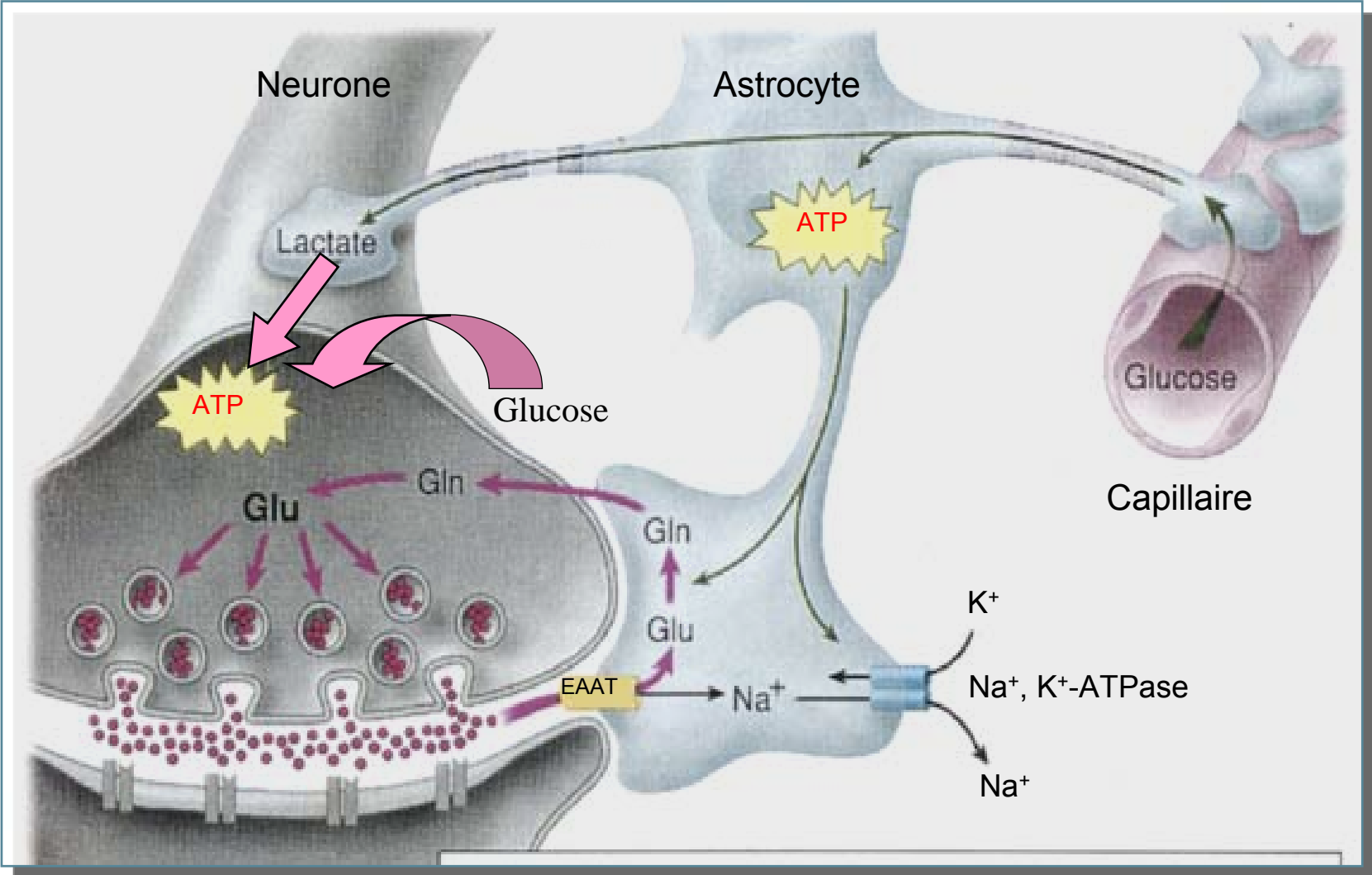
1 vésicule 4000 molécules de glutamate

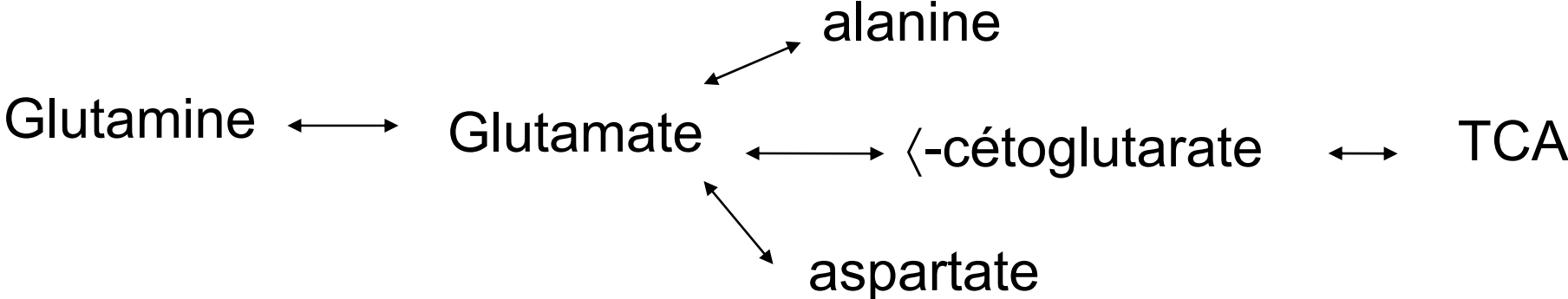
Recapture de glutamate dans l'astrocyte :

1 glutamate / 3 Na⁺ et 1H⁺

	Na/K-ATPase	3 Na ⁺	---->	1 ATP
Na/H		1 Na ⁺	---->	0.33 ATP

L'unité neuroénergétique





Recyclage de glutamate :

-*Métabolisme :*

Glutamine synthase --> glutamine

Glutamate déhydrogénase --> alpha cétooglutarate

Glutamate transaminase --> aspartate

---> 0.2 ATP

-Glutamate vésiculaire neuronal :

-H⁺-ATPase vésiculaire

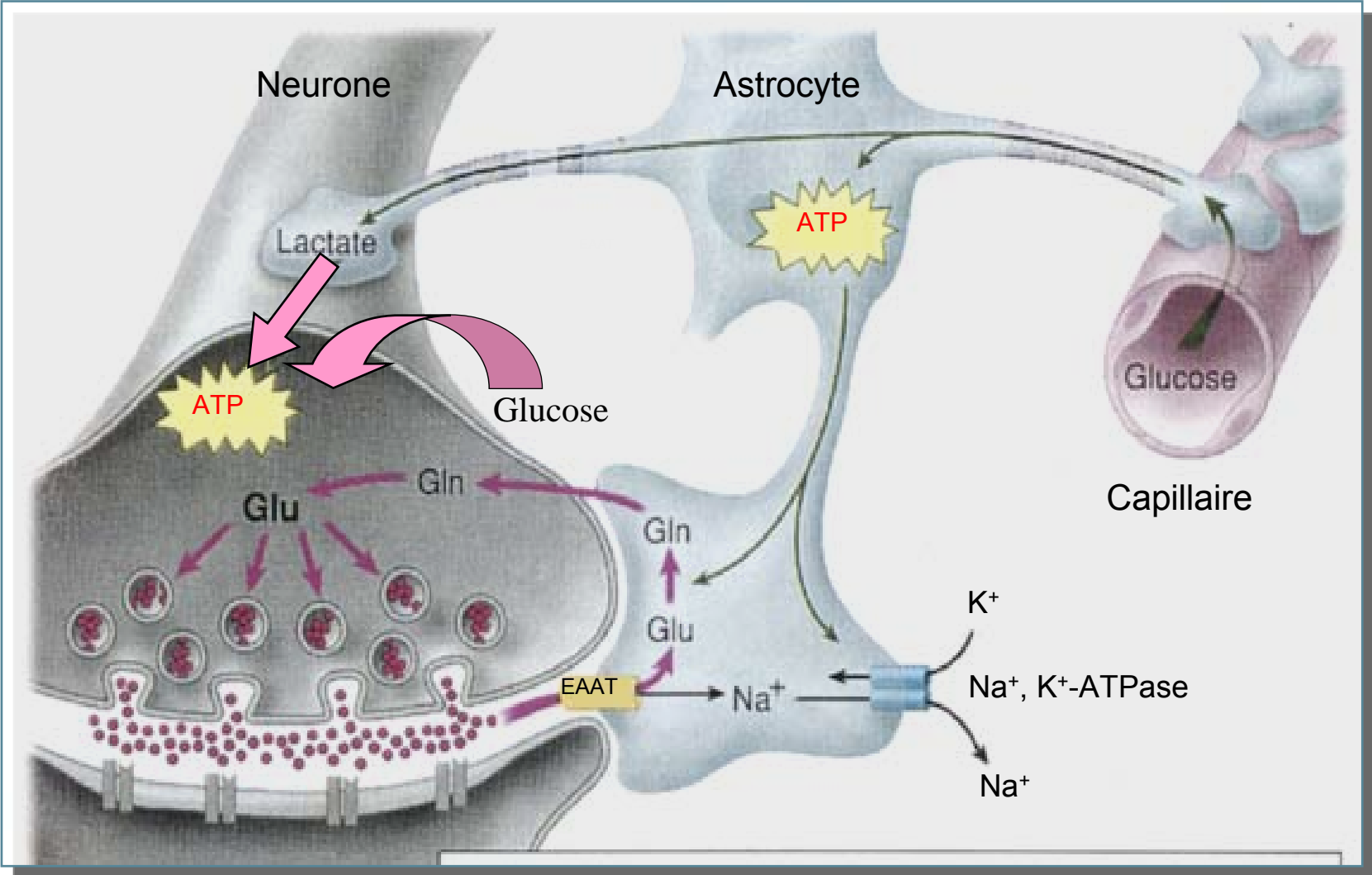
----> 1.14 ATP

-Coût total pour recycler le glutamate libéré par 4000 vésicules

(1.33+ 0.2 + 1.14 =2.67 ATP/glutamate) :

----> **11 000 molécules d' ATP**

L'unité neuroénergétique



Actions post-synaptiques du glutamate :

-Récepteurs/canaux non-NMDA :

--> Libération de 1 vésicule de glutamate

---> activation de 15 à 50 canaux non-NMDA
temps ouverture : 1 - 1.5 msec
conductance : 11.5 - 13 pS

--> avec $V_{Na} - V = 120 \text{ mV}$ ---> 200 000 Na^+

---> 67 000 molécules d'ATP

-Récepteurs/canaux NMDA :

---> 50 msec / 50 pS mais bloc Mg^{2+}

----> 180 000 Na^+ et 10 000 Ca^{2+}
ou 30 000 Na^+ (par échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$)

---> 70 000 molécules d'ATP

-Récepteurs métabotropes :

---> synthèse IP3 / tampon Ca^{2+} / épine de 0.12 m^3

---> 3000 molécules d'ATP

Niveau pré- synaptique :

Flux de calcium et libération vésiculaire

PA ---> 1.2×10^4 Ca^{2+} / vésicule libérée

-----> échange $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ---> 1.2×10^4 molécules d'ATP

---> fusion (et recyclage) vésiculaire : 21 ATP/vésicule

---> phosphorylations : 400 molécules/vésicule ---> 400 ATP/ vésicule

Coût du potentiel d'action

-propagation intracorticale du PA : 4 cm

---> pour dépolariser de 100 mV un axone (non-myélinisé) de 4 cm, de 0.3 μm et d'une capacitance de 1 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$

---> 3.77×10^{-11} Coulombs ---> 2.36×10^8 Na^+

---> pour soma (25 μm): ---> 1.96×10^{-12} Coulombs ---> 1.23×10^7 Na^+

---> pour dendrites (Ca^{2+} et Na^+) ---> 3.93×10^7 Na^+

---> 3.84×10^8 molécules d'ATP

Maintien des potentiels de repos

Neurones :

Résistance de 200 M Ω , Vm de -70 mV ($V_K = -100$ mV et $V_{Na} = +50$ mV)

-----> 3.42×10^8 ATP/s

Astrocytes :

Résistance de 500 MO, Vm de -80 mV ($V_K = -100$ mV et $V_{Na} = +50$ mV)

----> 1.02×10^8 ATP/s

BUDGET DE LA NEUROTRANSMISSION GLUTAMATERGIQUE

- *Signalisation glutamatergique pré- et post-synaptique*

Action post-synaptique : 140 000 molécules d' ATP/vésicule libérée (137 + 3)

Recyclage (neurone - glie) : 11 000 molécules d' ATP

Homéostasie calcique et libération pré-synaptique : 14 000 molécules d'ATP

----> 1.64 x 10⁵ molécules d'ATP/vésicule libérée

- *Genèse et propagation du potentiel d'action*

Rétablissement du gradient sodique dissipé par un PA (1.15×10^9 Na⁺)

----> 3.84 x 10⁸ molécules d' ATP

(dont 82 % à l'axone, 14 aux dendrites et 4 au soma)

---> 1 PA peut évoquer la libération de glutamate au niveau de 8000 boutons synaptiques
mais probabilité de libération dépend de la fréquence

---> à 4 Hz ---> probabilité de 0.25

----> libération de 2000 vésicules depuis 8000 boutons

----> 3.28 x 10⁸ molécules d'ATP

----> 7.1 x 10⁸ molécules d'ATP/neurone/PA

Estimation du coût pour une fréquence à 4 Hz

4X

3.84×10^8 (PA)

+

3.28×10^8 (pré/post/recyclage)

= 2.85×10^9 ATP/neurone/s

+ coût du maintien du potentiel de repos

3.42×10^8 (neurones)

1.02×10^8 (astrocytes)

----> 3.29×10^9 molécules d'ATP/ neurone/ s à 4 Hz

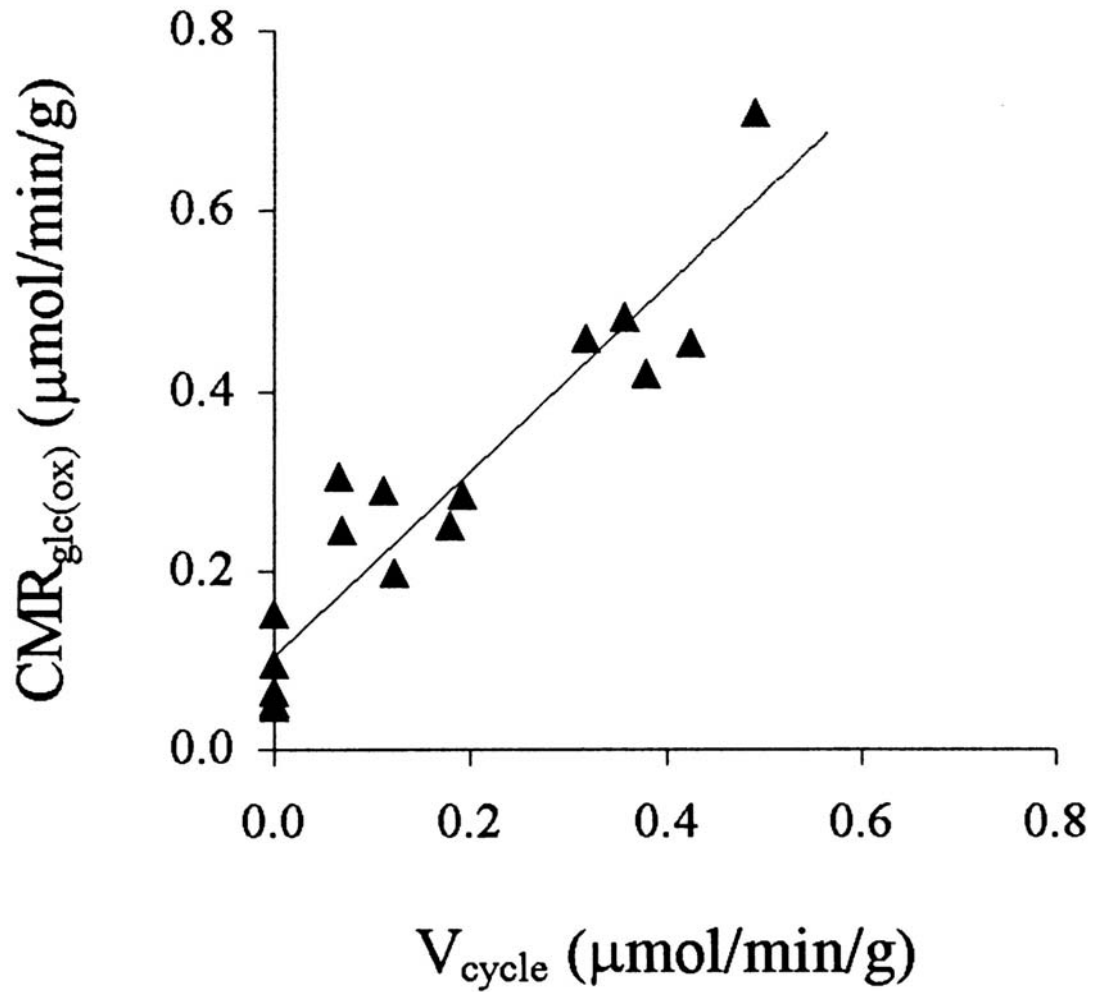
Si 9.2×10^7 neurones/cm³ (donc \approx par g) (Braitenberg et Schüz, 1998)

Prédiction ----> 30 ATP [mol/g/min consommés par MG

Mesure ----> 33 - 50 [mol/g/min (Clarke et Sokoloff 1999)

-----> 1 PA/neurone/s ----> 6.5 [mol ATP/g/min (car PA+pré/post/recyclage \approx 85%)

No Caption Found



Sibson, Nicola R. et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 316-321

Quelques données quantitatives sur cortex cérébral humain

Astrocytes/mm ³	38 000	--
Neurones/mm ³	40 000	--
Synapses/mm ³	7 x 10 ⁸	++
Longueur axonale mm	100	++
Diamètre axonal, μm	0.3	0
Longueur dendritique mm	10	++
Diamètre dendritique, μm	0.9	0

Estimation chez le primate :

PPS

7×10^8 synapses/mm³

40 000 neurones/mm³ ---> 175 000 contacts synaptiques/neurone

1.2×10^9 molécules d'ATP pour PPS

Propagation PA

Axone: 100 mm / dendrite : 10 mm ($\approx 2.5 \times$ que rongeur)

9.2×10^8 molécules ATP pour PA

Présynaptique et recyclage

2.1×10^8 ATP

2.4×10^9 molécules d'ATP d'ATP/neurone/PA

(Rongeur : 7.1×10^8 molécules d'ATP/neurone/PA)

Estimation chez le primate :

Densité neuronale > 3 x inférieure

Même densité synaptique

----> > 3 x plus de synapses/neurone

Coût/ neurone ≈ 3.3 x $>$ c/o humain

Consommation d'ATP :

Humain : 14 μ mol/g/min

Rongeur : 30 μ mol/g/min

----> implications pour codage/fréquence

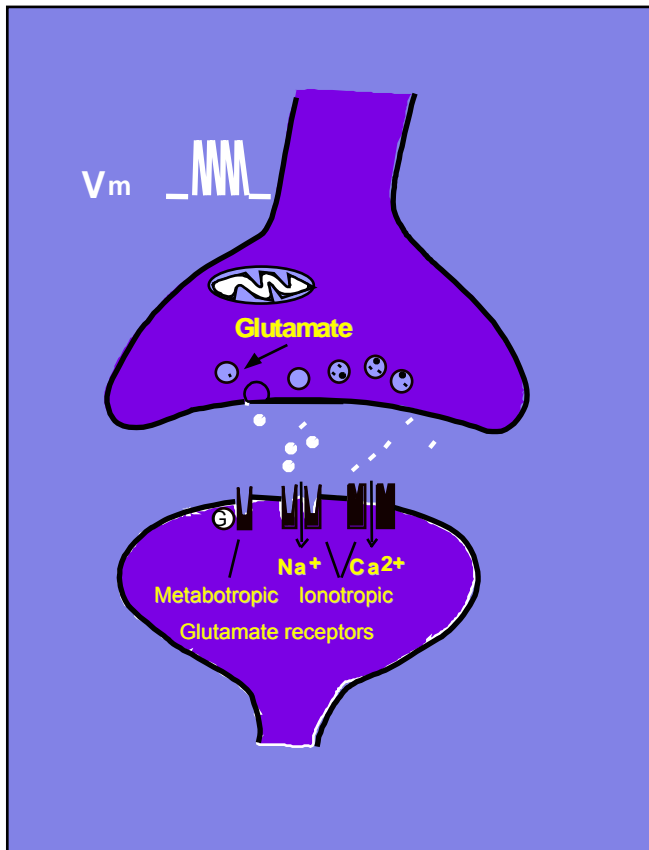
Implications pour le codage de l'information

Codage par réseau distribué est plus favorable énergétiquement

A 4Hz ---> 15% des neurones actifs pour coder 1/100 à 1/10 000 conditions

A 10Hz ---> nombre inférieur

Comment l'activité neuronale est couplée au métabolisme et génère les signaux détectés par l'imagerie cérébrale



“Couplage”

