

L'astrocyte, un partenaire intime des neurones au cours de la transmission synaptique.

SARAH MOUNTADEM, AUDE PANATIER

Univ. Bordeaux, INSERM, Neurocentre Magendie, U1215, F-33000 Bordeaux, France

Introduction

Il a été évalué que dans le cerveau humain le nombre total de cellules non neuronales comprenant les cellules gliales et endothéliales et le nombre total de cellules neuronales était équivalent. Ce ratio de 1:1 peut cependant varier selon les régions du cerveau. Bien que les cellules gliales n'aient pas la capacité de générer des potentiels d'action, des données obtenues ces 30 dernières années indiquent que ces cellules ont de nombreuses capacités leur conférant des rôles clés dans la communication cérébrale.

Dans cet article, nous allons présenter certaines des fonctions des astrocytes, cellules constituant un sous-type de cellules gliales. Ces cellules sont idéalement positionnées entre les vaisseaux et les synapses, jouant un rôle clé dans la régulation de la transmission synaptique. Bien, que cet article soit consacré aux astrocytes, il est indispensable de noter que les neurones et les astrocytes ne sont pas seuls et que leurs interactions/communication/partenariat peut dépendre également de la présence, dans leur environnement, des autres cellules gliales comme les cellules microgliales, les oligodendrocytes, ou encore les cellules précurseurs des oligodendrocytes.

La synapse tripartite, les grands principes

En accord avec la vision la plus classique, les synapses chimiques sont constituées de deux éléments neuronaux : l'élément présynaptique, spécialisé dans la libération de neurotransmetteurs et l'élément postsynaptique, spécialisé dans la réception de ce message chimique. Alors que cette organisation « bipartite » est à la base de

la communication dans le système nerveux central, un troisième élément, le prolongement astrocytaire, généralement nommé prolongement astrocytaire pérисynaptique, localisé en apposition étroite avec les deux éléments neuronaux de la synapse (1), doit désormais être pris en considération si nous voulons mieux comprendre le fonctionnement de la transmission synaptique.

Dans les années 90, le rôle des astrocytes et des cellules de Schwann pérисynaptiques non myélinisantes, présentes respectivement dans le système nerveux central et périphérique au niveau de la jonction neuromusculaire, a été mis en évidence par plusieurs groupes. De ces études est né le concept de synapse tripartite selon lequel les astrocytes sont des éléments fonctionnels des synapses (2). Ces 30 dernières années, la vision de la synapse tripartite initialement constituée des deux éléments neuronaux de la synapse et de l'astrocyte s'est affinée avec l'apparition du prolongement astrocytaire pérисynaptique comme troisième élément. Au cours de la transmission synaptique, les astrocytes, au niveau de leurs prolongements, recapturent les ions comme le K⁺, les neurotransmetteurs comme le glutamate et détectent également les neurotransmetteurs libérés via des récepteurs exprimés à leur surface (Figure 1, point 3). L'activation de ses pompes, canaux, transporteurs ou récepteurs est un signal pour l'astrocyte qui va intégrer l'information depuis la synapse unique. L'activation des récepteurs, mais aussi des transporteurs conduit notamment à une augmentation de calcium dans la cellule (Figure 1, point 4). En retour, l'astrocyte libère des substances actives nommées gliotransmetteurs par analogie aux neurotransmetteurs (Figure 1, point 5). La liaison de ces gliotransmetteurs sur des récepteurs

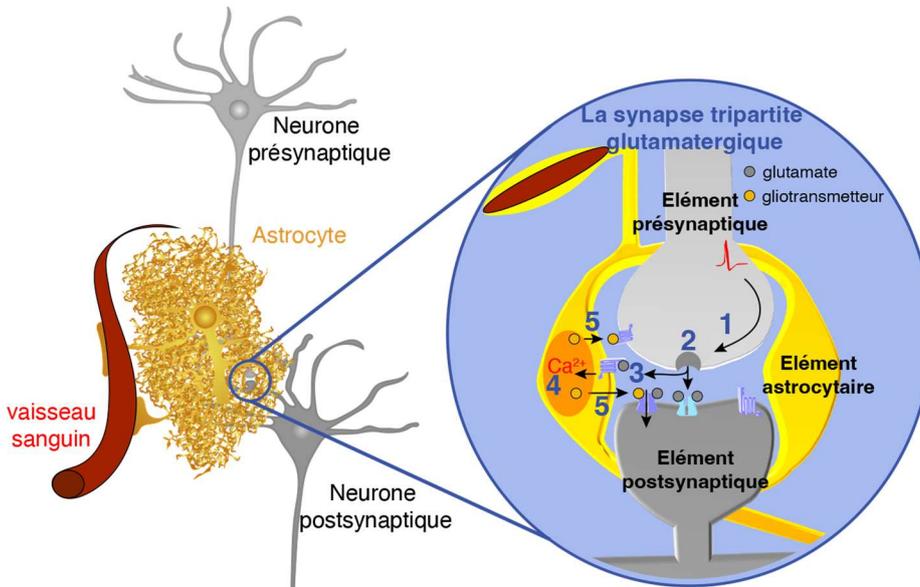


Figure 1. Schéma de la synapse tripartite glutamatergique, avec un focus sur la gliotransmission. Suite à l'arrivée d'un potentiel d'action (1), le glutamate libéré dans la fente synaptique (2) active des récepteurs post-synaptiques et astrocytaires (3). À l'échelle de l'élément astrocytaire cela conduit à une augmentation de Ca^{2+} (4) et à la libération subséquente de gliotransmetteurs (5).

présynaptiques ou postsynaptiques permet ainsi à l'astrocyte de réguler en retour l'efficacité de la transmission synaptique ainsi que l'excitabilité neuronale. Différents gliotransmetteurs ont été identifiés comme par exemple les purines, le glutamate, la D-sérine, la taurine et le GABA. De plus, bien qu'encore discutées, différentes voies de libération des gliotransmetteurs ont été proposées comme par exemple la libération via la fusion de vésicules à la membrane, l'ouverture des hémicanaux, ou encore par inversion de transporteurs.

L'astrocyte, une morphologie complexe

Les astrocytes ne sont pas en interaction étroite avec une seule synapse, mais plutôt avec une population de synapses voisines appartenant à de nombreux neurones. Les astrocytes protoplasmiques, par opposition aux astrocytes fibreux présents dans la substance blanche, sont caractérisés par une morphologie dite « spongiforme », qui peut varier selon l'âge et les régions. Du corps cellulaire émanent un à plusieurs prolongements principaux trapus, d'où émerge une arborescence complexe de prolongements spongiformes qui sont en apposition étroite avec les éléments neuronaux des synapses. De plus, chaque astrocyte étend probablement au moins un prolongement, appelé pied astrocytaire ou prolongement astrocytaire périvasculaire, en apposition étroite avec les vaisseaux sanguins, conférant à l'astrocyte des fonctions diverses, dont certaines restent encore à être identifiées.

Une particularité des astrocytes est que chacun occupe un territoire qui lui est propre, territoire que l'on appelle « domaine » (Figure 2) (3). De ce fait, il a été évalué chez le rongeur que chaque astrocyte, dans l'hippocampe par exemple, était en apposition étroite avec plus de 100 000 synapses dont les éléments post-synaptiques appartiennent à de nombreux neurones. Ces 100 000

synapses voisines sont donc potentiellement régulées par un même astrocyte, et ce très certainement en fonction de l'intensité et du pattern d'activité synaptique. De plus, et ce de manière beaucoup plus intéressante, les astrocytes ne sont pas isolés, mais couplés les uns aux autres par des jonctions communicantes constituées de deux connexons/hémicanaux formés chacun de 6 connexines, les connexines 30 et 43, permettant aux astrocytes de former un réseau appelé syncytium et donc de communiquer. Ce réseau associé à la complexité morphologique des astrocytes, conférerait à ces cellules gliales de nombreuses fonctions indispensables au bon fonctionnement des synapses, et aux fonctions cognitives (4-6).

De la synapse tripartite aux fonctions cognitives

Ainsi, les astrocytes régulent l'excitabilité neuronale et l'efficacité de la transmission synaptique via des mécanismes pré- (ex. modification de la probabilité de libération) ou post-synaptiques (ex. modification de l'activité des récepteurs) et ce dans de nombreuses structures du cerveau. Dans l'hippocampe, une région du cerveau impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémoire, ces cellules gliales régulent l'efficacité de la transmission synaptique excitatrice glutamatergique au cours d'un large éventail d'activités synaptiques depuis la synapse unique (7) jusqu'à des activités beaucoup plus intenses impliquant le réseau neuronal. Par exemple, au niveau des synapses entre les régions CA3 et CA1 de l'hippocampe, en libérant la D-sérine dans la fente synaptique, les astrocytes contrôlent l'activité des récepteurs synaptiques glutamatergiques de type NMDA et en conséquence, l'induction de la plasticité synaptique à long terme (8-11) et la mémoire (9-11). En effet, pour être activés, les récepteurs NMDA classiques constitués de deux sous-unité GluN1 et deux sous-unités GluN2

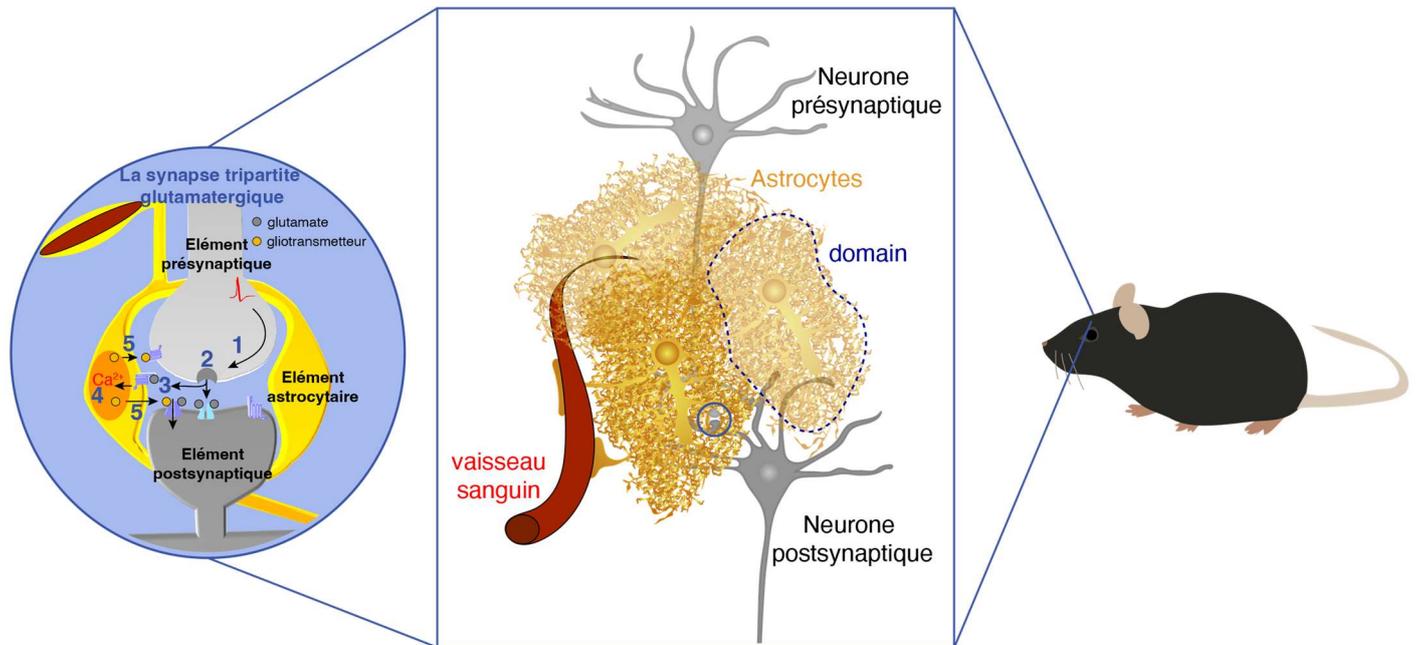


Figure 2 - Régulation astrocytaire : de la synapse au réseau astrocytaire, pour mieux comprendre les bases cellulaires des fonctions cognitives.

L'astrocyte participe activement aux fonctions cognitives, comme la mémoire, en régulant la transmission synaptique depuis la synapse unique (à gauche) jusqu'aux 100 000 synapses dans son domaine et au-delà via le réseau astrocytaire (au centre).

requièrent la présence du glutamate et d'un co-agoniste, qui est soit la glycine soit la D-sérine. Au niveau des synapses excitatrices entre les régions CA3 et CA1, il s'agit de la D-sérine. La disponibilité en D-sérine d'origine astrocytaire est étroitement liée 1) à l'activité calcique astrocytaire, 2) à l'activation des récepteurs aux endocannabinoïdes de types 1 et 3) au flux glycolytique. En effet, une fois le glucose recapté par l'astrocyte, il subit une série de transformations qui conduit notamment à la production de la L-sérine, le précurseur de la D-sérine (9-11). Un changement du flux glycolytique aura donc des répercussions sur les fonctions des récepteurs NMDA (10-11).

Dès lors, pour mieux comprendre l'implication des astrocytes dans les fonctions cognitives il est indispensable de porter son attention sur la manière dont l'astrocyte régule la communication neuronale depuis la synapse unique, jusqu'aux 100 000 synapses dans son domaine et enfin jusqu'au syncytium auquel il appartient (Figure 2).

Conclusion

Pour finir, comme indiqué au début de l'introduction, les astrocytes sont idéalement positionnés entre les vaisseaux et les synapses. Les gliotransmetteurs ayant pour la plupart une origine glycolytique, il est donc indispensable de ne pas dissocier le rôle des astrocytes

dans la régulation de la transmission synaptique et le métabolisme cérébral, deux fonctions astrocytaires intimement liées (12). Mais attention, les neurones et les astrocytes ne sont pas seuls, les autres classes de cellules gliales comme les cellules microgliales et les oligodendrocytes jouent également un rôle crucial dans la communication neuronale notamment.

sarah.moutadem@inserm.fr

aude.panatier@inserm.fr

Références

- (1) Ventura R & Harris KM (1999) J Neurosci 19(16):6897-906.
- (2) Araque A et al. (1999) Can J Physiol Pharmacol 77, 699-706.
- (3) Bushong EA et al. (2002) J Neurosci 22, 183-192.
- (4) Giaume C et al., (2021). Physiol Rev 101(1):93-145.
- (5) Mazaud D et al., (2021). Glia 69(11):2527-2545.
- (6) Murphy-Royal C et al. (2023) Nat Neurosci 26(11):1848-1856
- (7) Panatier A et al. (2011). Cell 146(5):785-98.
- (8) Henneberger C. et al. (2010). Nature 463, 232-236.
- (9) Robin L.M., et al. (2018). Neuron 98, 935-944 e935.
- (10) Le Douce J et al. (2020). Cell Metab 31(3):503-517.e8.
- (11) Fernández-Moncada I et al. (2024) Nat Commun 15(1):6842.
- (12) Bonvento G & Bolanos J (2021) Cell Metab 3(8):1546-1564.