



HAL
open science

Les purines : des acteurs clés de la neuromodulation du système nerveux central

Eric Boué-Grabot, Nelson Rebola

► To cite this version:

Eric Boué-Grabot, Nelson Rebola. Les purines : des acteurs clés de la neuromodulation du système nerveux central: Purines et ModuLation synaptique. Lettre des Neurosciences, 2014, 47, pp.12-14. hal-01146663

HAL Id: hal-01146663

<https://hal.science/hal-01146663>

Submitted on 29 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

- (2) Zimmermann, H. Nucleotide signaling in nervous system development. *Pflügers Archiv : European journal of physiology* 452, 573-588 (2006).
- (3) Zimmermann, H. Purinergic signaling in neural development. *Seminars in cell & developmental biology* 22, 194-204 (2011).
- (4) Cunha, R.A. Different cellular sources and different roles of adenosine: A1 receptor-mediated inhibition through astrocytic-driven volume transmission and synapse-restricted A2A receptor-mediated facilitation of plasticity. *Neurochem.Int.* 52, 65-72 (2008).
- (5) Gomes, C.V., Kaster, M.P., Tome, A.R., Agostinho, P.M. & Cunha, R.A. Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration. *Biochim.Biophys.Acta* 1808, 1380-1399 (2011).
- (6) Silva, C.G., et al. Adenosine receptor antagonists including caffeine alter fetal brain development in mice. *Sci Transl Med* 5, 197ra104 (2013).



PURINES ET MODULATION SYNAPTIQUE

ERIC BOUÉ-GRABOT (IMN, CNRS UMR 5293, Université de Bordeaux) et NELSON REBOLA (IINS, CNRS UMR 5297, Université de Bordeaux)

Proposé dans les années 70 par G. Burnstock, le concept de transmission purinergique a mis longtemps à s'établir, principalement dû au fait que l'ATP étant la source d'énergie intracellulaire de toutes les cellules de l'organisme, il était contre-intuitif qu'une molécule ubiquitaire puisse servir de neurotransmetteur spécifique (1). Il est maintenant largement admis que l'ATP extracellulaire et ses produits de dégradation, l'ADP et l'adénosine, obtenus par l'action d'ectonucléotidases membranaires, sont des neuromodulateurs qui vont se fixer sur une pléthore de récepteurs ionotropiques (P2X) et métabotropiques (P1 et P2Y) exprimés différemment à la surface des neurones dans le système nerveux central.

Contrôle présynaptique purinergique

Lors de sa libération extracellulaire par les neurones, les cellules gliales ou microgliales, les purines modulent efficacement la transmission synaptique en agissant sur les récepteurs purinergiques situés tant au niveau présynaptique qu'au niveau postsynaptique. Les actions présynaptiques sont fortement liées au type de purine libérée et des récepteurs qu'elles activent. Les récepteurs de l'adénosine (P1) aussi bien que les récepteurs de l'ATP (P2) peuvent être présents

dans les terminaisons nerveuses où leur activation entraîne une modification de la libération vésiculaire.

L'action la plus évidente de l'adénosine dans les circuits neuronaux est la diminution de la transmission synaptique par une inhibition présynaptique de la libération de neurotransmetteurs. Cette inhibition se produit *via* l'activation de récepteurs présynaptiques A1 de l'adénosine, qui sont notamment enrichis au niveau des synapses excitatrices (2). Le mécanisme par lequel les récepteurs A1 inhibent la transmission synaptique est lié à l'inhibition des canaux calciques dépendants du voltage de type N, ce qui réduit efficacement l'entrée présynaptique du calcium induite par le potentiel d'action (2).

Au-delà de la forte inhibition induite par l'activation du récepteur A1, l'adénosine peut également augmenter la transmission synaptique par l'activation du récepteur A_{2A}. Les récepteurs A_{2A} sont particulièrement abondants dans le striatum mais ont une distribution beaucoup plus restreinte dans le SNC que les récepteurs A₁, qui sont ubiquitaires. Néanmoins, des études récentes ont montré que, nonobstant leur faible niveau d'expression, les récepteurs A_{2A} ont une distribution plus généralisée dans le cerveau et que leur activation entraîne une augmentation de la probabilité de libération des neurotransmetteurs dans le cortex, l'hippocampe et le striatum (3,4). Comme tous les membres de la famille des récepteurs P1, les récepteurs A_{2A} sont des récepteurs métabotropiques, mais contrairement aux récepteurs A₁, qui sont couplés à des protéines Gi/o, les récepteurs A_{2A} sont

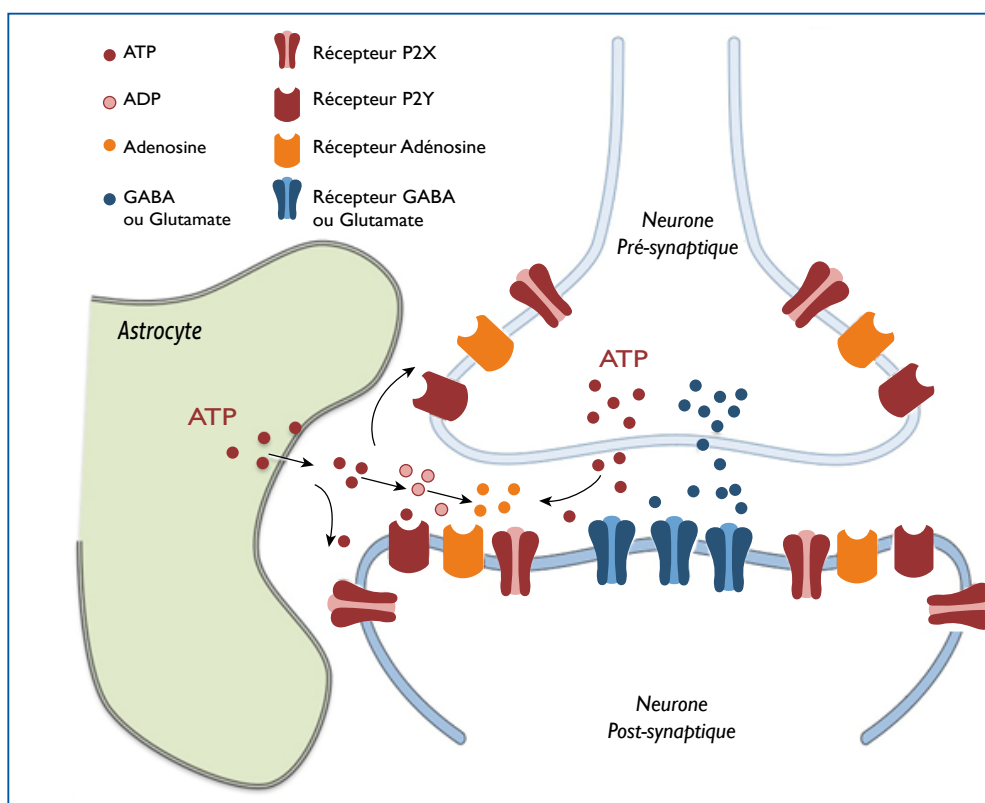


Figure - Résumé de la localisation des différents récepteurs purinergiques au niveau des synapses.

couplés à des protéines Gs, induisant ainsi une augmentation des taux d'AMPc. Le mécanisme par lequel les récepteurs A_{2A} augmentent la libération synaptique semble dépendant de l'activation de la protéine kinase A ; néanmoins, dans certaines études, la participation de la protéine kinase C a également été rapportée (2).

À la différence de l'adénosine, qui agit exclusivement par l'activation de récepteurs métabotropiques, les nucléotides peuvent activer à la fois des récepteurs ionotropiques (P2X) et des récepteurs métabotropiques (P2Y). Les récepteurs P2X présynaptiques, par leur perméabilité calcique importante et/ou par une dépolarisation de la membrane présynaptique, modulent la libération de neurotransmetteurs dans de nombreuses synapses, induisant ainsi une augmentation de la probabilité de libération de neurotransmetteurs (5). Les différents sous-types de récepteurs P2X sont tous présents dans le cerveau, mais il semble que les récepteurs contenant les sous-types P2X2 et P2X3 soient à l'origine de la plupart des effets présynaptiques signalés jusqu'à présent (5,6). Bien que les réponses P2X présynaptiques aient été décrites dans de nombreuses synapses du cerveau, la fonction physiologique précise de cette modulation présynaptique reste à établir. Les récepteurs P2Y sont également présents au niveau présynaptique. Contrairement aux récepteurs P2X, l'activation de récepteurs P2Y par les nucléotides induit principalement une diminution de la libération vésiculaire. La diminution de la probabilité de libération induite par l'activation de récepteurs P2Y résulte d'une inhibition des canaux calciques dépendants du voltage par des protéines $G_{q/11}$ ou G_{10} . La plupart des évidences fonctionnelles indiquant un contrôle de la transmission synaptique par des récepteurs présynaptiques P2X et P2Y proviennent de travaux où différents sous-types de ces deux familles de récepteurs ont été activés par des agonistes exogènes plus ou moins sélectifs. Les mécanismes endogènes par lesquels les récepteurs P2 sont engagés pour moduler la libération vésiculaire sont loin d'être entièrement compris.

Transmission synaptique purinergique

La première observation de courants synaptiques excitateurs rapides médiés par l'ATP fut réalisée dans l'habénula médiane (1). Depuis, des courants synaptiques portés par les récepteurs P2X postsynaptiques ont été également rapportés dans plusieurs régions du système nerveux central comme le locus coeruleus, l'hippocampe, le cortex, l'hypothalamus et la moelle épinière (5). Toutefois, dans tous les cas, ces courants synaptiques médiés par l'ATP sont rares, de faible amplitude (10-15 % de celle des courants glutamatergiques) et nécessitent généralement de fortes stimulations électriques, indiquant que la transmission synaptique purinergique rapide est une composante minoritaire de la transmission synaptique. Contrairement au système nerveux périphérique, il n'y a d'ailleurs à ce jour aucun exemple dans le système nerveux central de libération endogène d'ATP capable de déclencher des potentiels d'action suggérant que

la signalisation purinergique dans le système nerveux central a une action essentiellement modulatrice de la transmission synaptique médiée par d'autres neurotransmetteurs.

Il a d'ailleurs été établi que l'ATP est un cotransmetteur libéré avec les neurotransmetteurs excitateurs tels que l'acétylcholine, la noradrénaline ou le glutamate. De façon inattendue, le GABA est aussi co-libéré avec l'ATP par certains neurones de la moelle épinière et de l'hypothalamus latéral où ils activent respectivement des récepteurs-canaux $GABA_A$ inhibiteurs et P2X excitateurs (7). La localisation des récepteurs P2X à la membrane est également un argument en faveur d'une action neuromodulatrice. En effet, les récepteurs P2X postsynaptiques, principalement P2X2, P2X4 et P2X6 sont rarement présents à la synapse et sont situés dans les compartiments péri/extrasynaptiques et dendritiques (5).

Neuromodulation purinergique

Les récepteurs P2X interagissent fonctionnellement avec de nombreux autres récepteurs à des neurotransmetteurs et en particulier avec différents membres de la superfamille des récepteurs nicotinniques comprenant les récepteurs nicotinniques, de la sérotonine (5-HT₃) et du GABA ($GABA_A$). Dans tous les cas, la co-activation des deux types de récepteurs induit une inhibition croisée qui se traduit par des réponses inférieures à la somme des réponses individuelles de chaque agoniste. Le couplage fonctionnel repose sur une interaction physique entre les deux types de récepteurs qui forment un complexe. Récemment, il a été montré que l'interaction physique entre les récepteurs P2X4 et $GABA_A$ postsynaptiques déprime les courants postsynaptiques inhibiteurs dans l'hypothalamus et augmente l'excitabilité cellulaire (8). Au contraire, l'activation de récepteurs P2Y postsynaptiques provoque *via* une élévation du calcium intracellulaire, une augmentation durable de la transmission GABAergique dans les cellules de Purkinje du cervelet (9). Les récepteurs P2X sont également capables de moduler les phénomènes de plasticité synaptique à long terme des neurones pyramidaux CA1 dans l'hippocampe. Les effets sont parfois opposés et pourraient impliquer des récepteurs P2X et/ou P2Y. En effet, beaucoup d'études basées sur l'utilisation d'outils pharmacologiques peu spécifiques ne permettent pas toujours d'identifier les sous-types de récepteurs P2 impliqués. Dans certains cas, l'entrée de calcium via les récepteurs P2X inhiberait la potentialisation à long terme (PLT) dépendante de l'activation des récepteurs NMDA alors que d'autres travaux suggèrent que les récepteurs P2X potentialiseraient la PLT en agissant sur le nombre de récepteurs NMDA à la synapse (5). L'activation des récepteurs P2X extrasynaptiques par la libération gliale d'ATP constitue très certainement le meilleur exemple de modulation purinergique de l'activité synaptique. Dans l'hypothalamus, le glutamate et la noradrénaline provoquent la libération d'ATP par les astrocytes. Ainsi libéré, l'ATP active les récepteurs P2X7 extrasynaptiques qui provoquent *via* un mécanisme dépendant du calcium et de la protéine kinase

PI3K, une augmentation lente et durable de la transmission glutamatergique, très certainement due à une insertion de récepteurs AMPA à la synapse (5). Dernièrement, il a été montré que les récepteurs postsynaptiques P2X2 des neurones de l'hippocampe activés par l'ATP libéré dans l'espace extracellulaire par les cellules gliales, déclenchent l'internalisation des récepteurs AMPA synaptiques *via* un mécanisme dépendant du calcium et de la protéine kinase CamK2. Il en résulte une diminution du nombre de récepteurs AMPA à la synapse et une dépression durable de l'activité synaptique dans l'hippocampe (10). Ainsi, la libération gliale d'ATP peut déclencher des phénomènes de plasticité synaptique dont la direction (dépression ou potentialisation) dépend du type de récepteurs P2X exprimés.

Les récepteurs A_{2A} de l'adénosine, très présents au niveau présynaptique dans le système nerveux central et en particulier dans le striatum, peuvent être également exprimés au niveau postsynaptique. Dans l'hippocampe, à la synapse des fibres moussues, les récepteurs A_{2A} sont postsynaptiques et leur activation potentialise à long terme les courants NMDA postsynaptiques. Ainsi, l'adénosine issue du catabolisme de l'ATP libéré avec le glutamate au niveau présynaptique lors de stimulations à haute fréquence, va favoriser une nouvelle forme de plasticité qui nécessite la coactivation des récepteurs A_{2A} , NMDA ainsi que celle des récepteurs métabotropiques du glutamate mGluR5 (11).

Ainsi, la signalisation purinergique exerce de nombreuses fonctions neuromodulatrices en particulier en établissant le lien entre la communication gliale et les circuits neuronaux dont toute l'étendue et les rôles physiologiques et/ou pathologiques restent à découvrir.

eric.boue-grabot@u-bordeaux.fr
rebola@gmail.com

RÉFÉRENCES

- (1) Burnstock, G. *Trends Pharmacol Sci* 27, 166-176, (2006).
- (2) Fredholm, B. B., Chen, J. F., Cunha, R. A., Svenningsson, P. & Vaugeois, J. M. *Int Rev Neurobiol* 63, 191-270, (2005).
- (3) Bannon, N. M., Zhang, P., Ilin, V., Chistiakova, M. & Volgushev, M. *Neuroscience* 260, 171-184, (2014).
- (4) Panatier, A. et al. *Cell* 146, 785-798, (2011).
- (5) Khakh, B. S. & North, R. A. *Neuron* 76, 51-69, (2012).
- (6) Rodrigues, R. J., Almeida, T., Richardson, P. J., Oliveira, C. R. & Cunha, R. A. *J Neurosci* 25, 6286-6295, (2005).
- (7) Jo, Y. H. & Schlichter, R. *Nat Neurosci* 2, 241-245, (1999).
- (8) Jo, Y. H. et al. *J Biol Chem* 286, 19993-20004, (2011).
- (9) Saitow, F., Murakoshi, T., Suzuki, H. & Konishi, S. *J Neurosci* 25, 2108-2116, (2005).
- (10) Pougnet, J. T. et al. *Neuron* 83, 417-430, (2014).
- (11) Rebola, N., Lujan, R., Cunha, R. A. & Mulle, C. *Neuron* 57, 121-134, (2008).

RÔLE DES PURINES DANS LA COMMUNICATION ENTRE LES NEURONES ET LES CELLULES GLIALES

ELENA AVIGNONE (Institut Interdisciplinaire des Neurosciences, Université de Bordeaux), AUDE PANATIER (CNRS, Neurocentre Magendie, Inserm U862, Université de Bordeaux)

Les cellules gliales sont capables de détecter et de libérer de l'ATP. Dans le cerveau, il existe deux grandes classes de cellules gliales : les cellules macrogliales et les cellules microgliales. Le groupe des cellules macrogliales est constitué 1) des astrocytes, idéalement situés entre les vaisseaux et les synapses, 2) des oligodendrocytes, formant la gaine de myéline le long des axones et 3) des cellules gliales de type NG2, cellules précurseurs des oligodendrocytes. La deuxième classe est composée des cellules microgliales, aussi connue sous le nom de cellules immunitaires du cerveau. Le système purinergique joue un rôle important dans les interactions entre les neurones et les cellules gliales. D'une part, toutes les classes de cellules gliales expriment des récepteurs purinergiques contrôlant des fonctions vitales. D'autre part, ces cellules libèrent également des purines, jouant un rôle important dans la signalisation entre les cellules gliales ainsi qu'entre les cellules gliales et les neurones (figure ci-après).

Selon les régions du cerveau, les astrocytes expriment les 4 types de récepteurs à l'adénosine (A_1 , A_{2A} , A_{2B} et A_3) ainsi que des récepteurs de type P2 (ionotropiques : P2X₁₋₇ et métabotropiques : P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, P2Y₁₂). Les cellules microgliales expriment également des récepteurs à l'adénosine (A_1 , A_{2A} , A_{2B} , A_3), des récepteurs P2 ionotropiques (P2X₁, P2X₄, P2X₇) et P2 métabotropiques (P2Y₆, P2Y₁₂, P2Y₁₃, P2Y₁₄). Certains récepteurs peuvent être activés ensemble et avoir une action coopérative, alors que d'autres peuvent fonctionner indépendamment. Les oligodendrocytes expriment des récepteurs de type P2X7 et P2Y1. En plus de ces récepteurs, les cellules gliales de type NG2 expriment le récepteur A1 (1,2) (figure ci-après).

Astrocytes et transmission purinergique

Les astrocytes constituent une source importante d'adénosine dans le cerveau (figure ci-après). Ces cellules gliales, dites « spongiformes », sont constituées de nombreux prolongements à l'interface entre les vaisseaux et les synapses. Dans l'hippocampe et le cortex, il a été estimé qu'un astrocyte était en interaction étroite avec au minimum un vaisseau, *via* les pieds astrocytaires, et un peu plus de 100 000 synapses, *via* de fins prolongements, au sein de son propre territoire, non occupé par l'astrocyte voisin. Les purines libérées par les pieds astrocytaires en fonction des récepteurs qu'elles activent, ont un effet « vasoconstricteur » ou « vasodilatateur ».