



**HAL**  
open science

# NOUVEAUX MÉCANISMES DE L'IMPLICATION DES OLIGODENDROCYTES DANS LA CONDUCTION DE L'INFLUX NERVEUX

Elisa Mazuir, Anne-Laure Dubessy, Nathalie Sol-Foulon

► **To cite this version:**

Elisa Mazuir, Anne-Laure Dubessy, Nathalie Sol-Foulon. NOUVEAUX MÉCANISMES DE L'IMPLICATION DES OLIGODENDROCYTES DANS LA CONDUCTION DE L'INFLUX NERVEUX. *La Lettre des Neurosciences*, 2020. ⟨hal-03066328⟩

**HAL Id: hal-03066328**

**<https://hal.science/hal-03066328v1>**

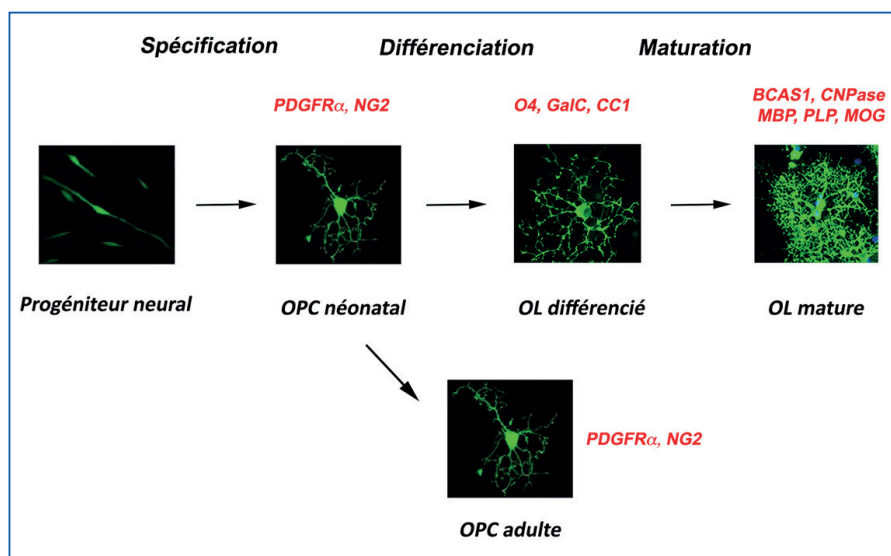
Submitted on 12 Jan 2021

**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.



HAL Authorization



**Figure 2 - Les différentes étapes du développement des oligodendrocytes**

Après la phase de spécification, les OPCs vont progresser selon différents stades pour générer des oligodendrocytes matures myélinisants. Chacun de ces stades est caractérisé par des marqueurs antigéniques spécifiques. Un pool d'OPC persiste dans le SNC adulte.

Abréviations : OPC : Oligodendrocyte Progenitor Cell; OL: Oligodendrocyte; PDGFR $\alpha$ : Platelet-Derived Growth Factor Receptor alpha; NG2: Neural/Glial antigen 2 proteoglycan; O4: anticorps monoclonal dirigé contre les sulfatides; GalC: Galactocérébroside; CC1: anticorps monoclonal dirigé contre APC (Adenomatous Polyposis Coli); BCAS1: Breast Carcinoma Amplified Sequence 1; CNPase: 2',3'-Cyclique-Nucleotide 3'-Phosphodiesterase; MBP: Myelin Basic Protein; PLP: Proteolipid Protein; MOG: Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein.

différenciation des OPCs sont donc complexes, variés et soulignent l'importance de la fenêtre temporelle dans laquelle doit se dérouler ce processus. L'étape finale de maturation des oligodendrocytes conduit à la synthèse de myéline. Cette dernière étape requiert l'expression de Myrf (myelin related factor), un facteur nécessaire à la maturation terminale en oligodendrocytes myélinisants (10), à l'image de Krox20/Egr2 (early growth response 2) dans le système nerveux périphérique. Lors de cette étape, les oligodendrocytes ont une activité de synthèse de membranes très intense et peuvent myéliniser de 20 à 60 segments d'axones. La myélinisation est également sous la dépendance de l'activation de kinases, telles que la phosphoinositide 3 kinase/Akt/mTOR, ERK1/2 et Fyn. Les processus d'extension et d'enroulement des prolongements des oligodendrocytes autour de segments d'axones nécessitent, par ailleurs, une régulation dynamique du cytosquelette d'actine (11).

En outre, la myélinisation est étroitement dépendante de l'activité électrique des axones (12). En effet, les oligodendrocytes sont capables d'adapter leur synthèse de myéline en fonction de l'activité électrique de l'axone. Cette propriété est liée à leur capacité à établir des interactions de types synaptiques et extra-synaptiques avec les axones. Les oligodendrocytes sont réceptifs à la libération de neurotransmetteurs (glutamate, GABA...). Cette libération vésiculaire de neuromédiateurs, dépendante de l'activité neuronale, est importante pour la progression de la myélinisation, mais ne semble pas requise pour son initiation (13). Ces données démontrent que la myélinisation d'un circuit neuronal peut être adaptative en fonction de son activité. Ce concept de myélinisation adaptative a des répercussions importantes pour une meilleure compréhension des pathologies demyélinisantes, cognitives et neuropsychiatriques.

[brahim.nait\\_oumesmar@upmc.fr](mailto:brahim.nait_oumesmar@upmc.fr)

#### RÉFÉRENCES

- (1) Marques S, et al. (2016) Science. 352(6291): 1326-1329.
- (2) Lee Y, et al. (2012) Nature. 487(7408): 443-8.
- (3) Dubessy AL, et al. (2019) Glia 67 (12):2248-2263.
- (4) Kirby L, et al. (2019) Nat Commun 10(1):3887.
- (5) Kessaris N, et al. (2006) Nat Neurosci 9(2):173-9.
- (6) Pringle NP, et al. Dev Biol 1996. 177(1):30-42.
- (7) Lu QR, et al. (2002) Cell 109(1):75-86.
- (8) Zhou Q, Anderson DJ. (2002) Cell 109(1):61-73.
- (9) Fauveau M, (2018) Glia 66(10):2221-2232.
- (10) Emery B, et al. (2009) Cell. 138(1):172-85.
- (11) Zuchero JB, et al. (2015) Dev Cell 34(2):152-67.
- (12) Demerens C, et al. (1996) Proc Natl Acad Sci U S A. 93(18):9887-92.
- (13) Mensch S, et al. (2015) Nat Neurosci 18(5):628-30.

#### NOUVEAUX MÉCANISMES DE L'IMPLICATION DES OLIGODENDROCYTES DANS LA CONDUCTION DE L'INFLUX NERVEUX

ELISA MAZUIR<sup>1</sup>, ANNE-LAURE DUBESSY<sup>1, 2</sup>, NATHALIE SOL-FOULON<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Sorbonne Université, Inserm, CNRS, Institut du Cerveau et de la Moelle Épineuse, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, <sup>2</sup>Service de Neurologie, Hôpital Saint Antoine, Paris)

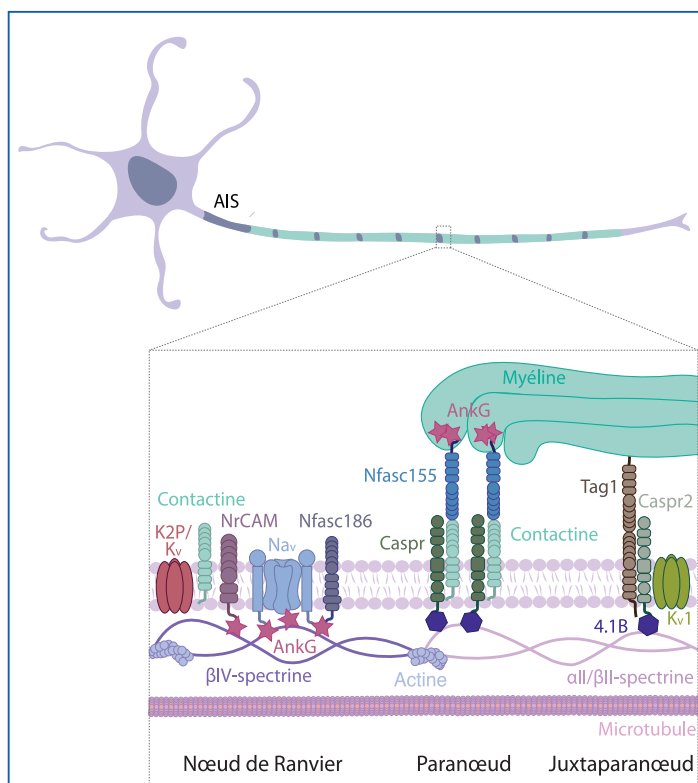
Les fonctions cognitives et motrices se développent grâce à la mise en place de circuits neuronaux spécifiques propageant les informations le long des axones entre des régions cérébrales distantes, sous forme d'un influx nerveux ou potentiel d'action, jusqu'aux synapses où il provoque la libération de neurotransmetteurs. La plasticité des connexions synaptiques, mais aussi la vitesse de conduction de l'influx nerveux le long de l'axone, constituent des points clés permettant de réguler le fonctionnement neuronal. La propagation des potentiels d'action résulte d'un changement de perméabilité membranaire aux ions Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>,

l'entrée d'ions  $\text{Na}^+$  entraînant une dépolarisation rapide et la sortie d'ions  $\text{K}^+$  la repolarisation. L'influx nerveux est généré au niveau du segment initial de l'axone (AIS) puis propagé, grâce à l'ouverture de canaux sodiques voltage-dépendants ( $\text{Na}_v$ ). Ces canaux  $\text{Na}_v$  sont exprimés de manière diffuse et homogène le long des axones non myélinisés. En revanche, le long des axones myélinisés, ils sont enrichis aux nœuds de Ranvier, petits domaines amyéliniques s'intercalant entre les segments recouverts de myéline ou internœuds. Cette organisation assure la propagation saltatoire de l'influx nerveux plus rapide qu'un phénomène de propagation continue. Dans le système nerveux central (SNC), les oligodendrocytes génèrent la myéline produite par l'enroulement de leur membrane autour de l'axone ce qui assure l'isolation et la nutrition de l'axone (1). Ils assurent également l'assemblage des nœuds de Ranvier par plusieurs mécanismes complémentaires.

### Composition moléculaire des nœuds de Ranvier et domaines périnodaux

Les axones myélinisés sont segmentés en sous-domaines aux caractéristiques structurales et fonctionnelles distinctes. Au sein des différents domaines axonaux, trois grandes catégories de protéines sont retrouvées : les canaux ioniques dépendants du voltage, les molécules d'adhésion cellulaire et les protéines d'échafaudage qui assurent une connexion avec le cytosquelette. Les principales protéines sont représentées sur la figure 1. Le segment initial de l'axone (AIS) et les nœuds de Ranvier ont une composition moléculaire très proche et sont très enrichis en canaux  $\text{Na}_v$ . Les canaux sodiques sont des hétérotrimères, formés d'une

sous-unité principale (sous unité  $\alpha$ ) de 260kDa qui constitue le pore, et de deux sous-unités  $\beta$  dites « accessoires » (2). Les sous-unités  $\alpha$ , codées par la famille de gènes SCNA, existent sous 10 isoformes différentes, et seules  $\text{Na}_v1.1$ ,  $\text{Na}_v1.2$ ,  $\text{Na}_v1.3$  et  $\text{Na}_v1.6$  ont été décrites dans le SNC. Leur expression varie en fonction du sous-type de neurones, de la région cérébrale, et du stade développemental.  $\text{Na}_v1.2$  signe l'immaturité des nœuds, tandis que  $\text{Na}_v1.6$  est l'isoforme caractéristique des nœuds matures, qui permettrait l'adaptation à des fréquences de décharges plus élevées. Les sous-unités  $\beta$  sont une sous-famille de 4 protéines qui se comportent comme des molécules d'adhérence cellulaire et jouent un rôle clé de régulation de l'ouverture du pore et de son expression à la surface. Les canaux potassiques observés au niveau des nœuds sont les  $\text{K}_v7$  (KCNQ2 et KCNQ3) et  $\text{K}_v3.1$ , ainsi que TREK-1 et TRAAK, appartenant à la sous-famille des canaux potassiques à deux pores, impliqués dans des courants dits de fuite, non dépendants du voltage. Ces canaux ont une fonction essentielle de stabilisation du potentiel de repos membranaire, ils permettent la repolarisation de la membrane et régulent l'amplitude du potentiel d'action (3). Étroitement associées aux canaux ioniques, sont retrouvées des molécules d'adhérence cellulaire appartenant à la superfamille des immunoglobulines : la Neurofascine186, NrCAM et la Contactine-1. L'Ankyrine G interagit avec les canaux sodiques ( $\text{Na}_v$ ) et potassiques ( $\text{K}_v$ ) voltage-dépendants et les protéines d'adhérence cellulaires et permet leur ancrage au cytosquelette sous-jacent constitué d'actine et de faisceaux de microtubules. Les spectrines s'associent étroitement avec l'actine, en un réseau structuré, couplé à la membrane, qui permet d'organiser la distribution des protéines membranaires. Les structures paranodales flanquent les nœuds de Ranvier et constituent la zone où les boucles de la gaine de myéline s'ancrent sur la membrane axonale. Ils sont joutés par les juxtaparanœuds, enrichis en canaux potassiques  $\text{K}_v1$ .



**Figure 1** - Représentation schématique de la composition moléculaire d'un nœud de Ranvier, paranœud et juxtaparanœud dans le système nerveux central. Le nœud de Ranvier est une zone amyélinique, constituée d'un regroupement de canaux perméables aux ions  $\text{Na}^+$  ( $\text{Na}_v$ ) et de canaux perméables aux ions  $\text{K}^+$  ( $\text{K}_v$  et  $\text{K2P}$ ), qui permet de régénérer l'influx nerveux se propageant le long de l'axone. Associés à ces canaux, des molécules d'adhérence cellulaire (neurofascine (Nfasc186), NrCAM, contactine) et des protéines d'ancrage au cytosquelette d'actine (ankyrine G et BIV spectrine) assurent leur assemblage et leur maintien. Le paranœud correspond à la zone d'ancrage des boucles de myéline sur l'axone de chaque côté du nœud, grâce à des interactions entre molécules d'adhérence - la neurofascine 155 exprimée par les oligodendrocytes et Caspr/contactine exprimées par l'axone - et des protéines d'ancrage au cytosquelette (ankyrine G et/ou B, protéine 4.1B, alphaII et betaII spectrines). Les juxtaparanœuds sont situés sous la gaine de myéline et sont enrichis en canaux potassiques et molécules d'adhérence Caspr2 et Tag1.

## Mécanismes d'assemblage des nœuds de Ranvier

Les oligodendrocytes sont essentiels à l'assemblage des nœuds de Ranvier auquel ils contribuent par plusieurs mécanismes complémentaires (2). Lors du processus de myélinisation l'ancrage des boucles de myéline aux paranœuds induit la réorganisation du cytosquelette et la formation d'une barrière de diffusion restreignant la localisation des protéines nodales aux nœuds. Les molécules d'adhérence nodales telles que la Neurofascine186, en interagissant avec des protéines de matrice extracellulaire, contribuent également à l'agrégation des protéines nodales. Enfin, la présence d'agrégats de canaux sodiques régulièrement espacés ou « pré-nœuds » a été observée le long du nerf optique avant la myélinisation, et en l'absence de contact direct avec les cellules gliales, par le groupe de B. Barres (4). Ces résultats ont été reproduits récemment sur des neurones GABAergiques inhibiteurs de l'hippocampe en culture et *in vivo* au cours du développement (5). L'induction de ces agrégats dépend de l'ajout de facteurs sécrétés par

les oligodendrocytes et requiert également une maturation axonale (4, 5, 6). Une analyse récente en spectrométrie de masse du milieu conditionné d'oligodendrocytes a permis de révéler la nature de ces facteurs et d'identifier le rôle de la Contactine combinée avec les protéines de matrice extracellulaire RPTP/Phosphacan ou Tenascine-R dans la formation des pré-nœuds (figure 2) (6).

## Quels sont les principaux leviers permettant de réguler la vitesse de propagation des potentiels d'action ?

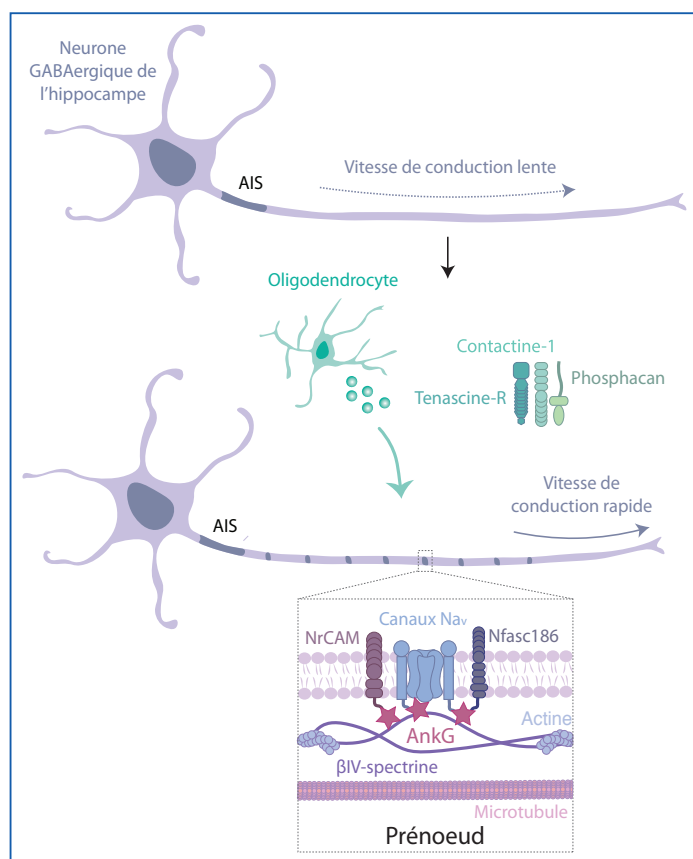
L'expression de différents sous-types de canaux  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  et leur distribution le long de l'axone permet de moduler la fréquence, l'amplitude et la vitesse de propagation des potentiels d'action (7). La morphologie de l'axone notamment son diamètre, l'épaisseur de la gaine de myéline et la taille des internœuds sont également des facteurs clés (pour revue, 2). De nombreux travaux montrent que ces paramètres sont modulés par l'activité électrique du neurone, contribuant ainsi au renforcement des circuits neuronaux impliqués afin d'optimiser la bonne coordination des informations dans le

circuit lors des apprentissages. On observe ainsi une augmentation des performances après entraînement lors de tâches motrices ou de tests d'orientation dans l'espace. Cette augmentation est médiée par une myélinisation dite adaptative qui résulte de la détection de l'activité électrique axonale par les oligodendrocytes et leurs précurseurs (OPCs ou cellules NG2+) qui influe sur leur prolifération, leur différenciation et *in fine* la myélinisation de l'axone (1). De plus, la largeur et la distribution des nœuds peuvent contribuer à ajuster finement la vitesse de transmission du signal électrique (8). Ainsi, bien que la taille typique d'un nœud soit de 1 à 2  $\mu\text{m}$ , des variations sont observées entre axones, notamment dans le nerf optique, les axones du système auditif dans le tronc cérébral, ou le cortex avec des différences entre neurones inhibiteurs et excitateurs (8, 9, 10).

## Quel serait le rôle des oligodendrocytes dans la régulation de la conduction de l'influx nerveux ?

Outre leur fonction de myélinisation, les oligodendrocytes et leurs précurseurs sécrètent des facteurs ayant des propriétés neuromodulatrices et de neuroprotection, et contribuent ainsi à la communication glie-neurone. De plus, ces facteurs, *via* la formation de pré-nœuds, ont un impact fonctionnel sur l'activité neuronale au cours du développement. Ainsi, des enregistrements électrophysiologiques *in vitro* de neurones d'hippocampe présentant ou non des pré-nœuds, montrent une corrélation entre la présence de pré-nœuds et une accélération de la vitesse de conduction (5). Les oligodendrocytes joueraient ainsi un rôle précoce d'accélération de la vitesse de conduction avant la myélinisation.

L'ensemble de ces travaux illustre le rôle crucial des interactions neurone-glie, dans la mise en place et le bon fonctionnement des circuits neuronaux. Au sein



**Figure 2** - Schéma représentant l'induction de l'agrégation des protéines nodales sur les neurones GABAergiques de l'hippocampe par la contactine, la tenascine R et le phosphacan, avant le dépôt de la gaine de myéline. Ces protéines, sécrétées par les oligodendrocytes, participent ainsi à la formation de pré-nœuds qui accélèrent la vitesse de propagation des potentiels d'action. Ces pré-nœuds sont observés sur des neurones GABAergiques de l'hippocampe en culture et *in vivo* au cours du développement. Ces neurones inhibiteurs ont un rôle important dans la régulation de la temporalité de décharge des neurones excitateurs et donc dans le fonctionnement des circuits neuronaux. (schéma adapté de A. Desmazières)

du vaste réseau de cellules gliales et de neurones interconnectés, les oligodendrocytes participent de manière active à la propagation de l'influx nerveux, d'une part en adaptant leur capacité de myélinisation en réponse aux signaux neuronaux, mais également en fournissant un support métabolique aux neurones, et enfin par leur impact sur l'agrégation des canaux  $\text{Na}_v$  aux nœuds de Ranvier et aux prénœuds avant la myélinisation.

elisa.mazuir@icm-institute.org  
annelaure.dubessy@aphp.fr  
nathalie.sol-foulon@upmc.fr

#### RÉFÉRENCES

- (1) Stadelmann C et al. (2019) *Physiol Rev* 99: 1381–1431; doi:10.1152/physrev.00031.2018.
- (2) Freeman SA, et al. (2016) *Cell Mol Life Sci.* 73(4):723. doi: 10.1007/s00018-015-2081-1
- (3) Brohawn SG et al. (2019) *Elife.* 8, pii: e50403. doi: 10.7554/eLife.50403.
- (4) Kaplan MR et al. (1997) *Nature.* 386(6626):724-8.
- (5) Freeman SA, et al. (2015) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 112 doi: 10.1073/pnas.1419099112
- (6) Dubessy AL, et al. (2019) *Glia* 67(12):2248-2263. doi: 10.1002/glia.23681
- (7) Debanne D et al., (2011) *Physiol. Rev.* 91:555-602
- (8) Arancibia-Cárcamo IL et al. (2017) *Elife.* 6, pii: e23329. doi: 10.7554/eLife.23329
- (9) Ford M et al. (2015) *Nat Commun.* 6:8073. doi: 10.1038/ncomms9073.
- (10) Micheva KD et al. (2018) *eNeuro.* 5(5). pii: ENEURO.0297-18.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0297-18

## LES CELLULES DU LIGNAGE OLIGODENDROCYTAIRE SONT DES PARTENAIRES ACTIFS CLÉS DES NEURONES

MARÍA CECILIA ANGULO (Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris (IPNP), UMR\_S1266, INSERM, Université de Paris, Paris)

Dans le système nerveux central (SNC) des vertébrés, la myélinisation par les oligodendrocytes (OL) est déterminante pour accélérer la conduction des potentiels d'action et pour assurer le soutien métabolique des neurones. La myélinisation dans le SNC repose sur la génération, la prolifération et la différenciation des précurseurs d'oligodendrocytes (PO). Ces précurseurs, aussi appelés cellules NG2, sont très abondants au début du développement, mais persistent également à l'âge adulte où ils constituent la population principale des cellules prolifératives du SNC (1). Nous savons aujourd'hui que le processus de myélinisation est influencé par les interactions fonctionnelles entre les neurones et les cellules de la lignée des oligodendrocytes aux différents stades de leur maturation. En effet, les PO et les OL détectent leur environnement à l'aide d'une large gamme de récepteurs pour des neurotransmetteurs qui répondent à l'activité neuronale à travers différents mécanismes de communication, en modulant leurs propriétés et leur fonction. De façon remarquable, les PO sont les seules

cellules gliales qui reçoivent de véritables entrées synaptiques en provenance des neurones dans le SNC (2). De plus, d'autres modes de communication non-synaptiques comme la transmission extra-synaptique ou les interactions mécaniques existent également entre les neurones et la lignée oligodendrocytaire (3). Ces interactions multiples font de ces cellules gliales des partenaires clés des neurones. Dans ce contexte, le glutamate et l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), les deux principaux neurotransmetteurs du SNC, sont des molécules idéales pour établir un lien entre les neurones et les cellules du lignage oligodendrocytaire comme en témoigne la diversité des récepteurs ionotropiques et métabotropiques pour ces neurotransmetteurs exprimés par les PO et les OL dans différentes régions du SNC. L'activité des récepteurs au glutamate et au GABA de ces cellules est probablement requise pour la migration, la survie, la prolifération et la différenciation des PO en OL ainsi que pour la myélinisation (3). Une meilleure compréhension du rôle de l'activité neuronale sur la fonction de ces cellules est donc essentielle pour mieux comprendre l'impact de la myélinisation sur la maturation et le fonctionnement des circuits neuronaux. De plus, les altérations des interactions neurone-oligodendrogliose représentent un mécanisme candidat important dans les nombreux troubles du SNC liés à la myéline.

### **Le glutamate dans la communication neurone-oligodendrogliose**

Parmi les récepteurs au glutamate, les PO expriment principalement des récepteurs AMPA synaptiques et les OL, des récepteurs NMDA extra-synaptiques (3). Il a été montré que la perte progressive d'expression des récepteurs AMPA au cours de la différenciation des PO en OL est concomitante à la perte des synapses glutamatergiques (4). L'expression de ces récepteurs et la présence des synapses sont donc limitées à l'état de progéniteur. Certaines études suggèrent que les synapses glutamatergiques des PO inhibent leur prolifération, mais d'autres résultats récents soutiennent plutôt un rôle dans la survie des PO ayant entamé la différenciation. Enfin, il a été aussi suggéré que ces récepteurs AMPA jouent un rôle dans la migration *in vitro* et *ex vivo* (3). Le rôle des synapses glutamatergiques des PO n'est donc pas encore clairement établi. De même, le rôle des récepteurs NMDA dans le développement des OL et la myélinisation a été très controversé. Des données récentes, cependant, ont proposé une nouvelle piste intéressante. L'activation de ces récepteurs au niveau des gaines de myéline faciliterait l'absorption de glucose à partir de l'espace extracellulaire. Ce glucose se transformerait en lactate qui serait libéré vers l'axone. De cette manière, les axones réguleraient finement leur propre apport énergétique (5). Toutefois, la source de glutamate (ou éventuellement d'un autre neurotransmetteur comme l'aspartate, la glycine ou la D-sérine) activant les récepteurs NMDA myéliniques reste encore à définir. La myélinisation est un processus très plastique tout au long de la vie qui peut avoir lieu en absence de signaux neuronaux (figure 1, gauche). Néanmoins, plusieurs données provenant