

■■■ **Après NO, CO : un nouveau neurotransmetteur ?** NO, neurotransmetteur, vaso-dilatateur (*endothelium derived relaxing factor*) et agent bactéricide et tumoricide sécrété par le polynucléaire et le macrophage, n'est probablement pas le seul médiateur gazeux produit par les cellules de mammifères (*m/s n° 10, vol. 7, p. 1094 et n° 8, vol. 8, p. 843*) [1]. Plusieurs observations sont en faveur de cette hypothèse : (1) l'isoforme 2 constitutive et ubiquitaire de l'hème oxygénase (l'isoforme 1 inductible par son substrat est essentiellement exprimée dans le système réticuloendothélial) est présente en abondance dans le cerveau, notamment au niveau de l'épithélium et du bulbe olfactifs, de l'hippocampe et du cervelet. Elle catalyse la transformation de l'hème en biliverdine avec production d'une molécule de monoxyde de carbone (CO). La contribution de cette isoforme au catabolisme de l'hème est mineure, suggérant un rôle fonctionnel particulier dans le cerveau pour le produit gazeux de la catalyse enzymatique ; (2) l'enzyme limitante de la biosynthèse du noyau porphyrine précurseur de l'hème, la δ aminolévulinate synthase, et la cytochrome P-450 réductase, catalysant la production d'électrons indispensables à l'activité de l'hème oxygénase, sont coexprimées dans les mêmes territoires du cerveau que l'hème oxygénase 2 ; (3) certaines régions du cerveau riches en guanylate cyclase sont dépourvues de NO synthase. En conséquence, NO ne serait pas l'unique activateur physiologique de la guanylate cyclase. L'hypothèse selon laquelle CO, gaz éminemment toxique par son affinité pour l'hémoglobine 230 fois supérieure à celle de l'oxygène, puisse avoir un rôle fonctionnel dans le cerveau est sérieusement confortée par les résultats récemment publiés par S. Snyder et son équipe, à Baltimore (MD, USA) [2]. La concentration basale de GMP cyclique dans des cultures primaires de neurones olfactifs est élevée. Selon ces auteurs, cette concentration n'est pas significativement modifiée en pré-

sence de N-nitro arginine méthylester (NAME), inhibiteur de la NO synthase, et l'activité catalytique de la NO synthase, sa présence en *immunoblot* et celle de son ARN messager sont indétectables dans ces mêmes cultures. En revanche, la concentration en GMP cyclique est fortement diminuée en présence d'hémoglobine, qui fixe à la fois NO et CO. Il en est de même en présence d'un inhibiteur de l'hème oxygénase, le Zn PP-9. L'effet inhibiteur de ce dernier composé est levé en présence de nitroprussiate de sodium, précurseur de NO, et s'exerce donc bien sélectivement sur l'hème oxygénase et non sur la guanylate cyclase. Enfin, d'une part, ces mêmes neurones en culture primaire déplétés en GMP cyclique après traitement par le Zn PP-9 récupèrent une concentration normale en GMP cyclique en présence d'un milieu conditionné par des cellules cultivées sans inhibiteur, et, d'autre part, l'augmentation de la concentration en GMP cyclique induite par différentes substances odoriférantes est inhibée par l'hémoglobine et le Zn PP-9, mais non par la NAME. Tous ces résultats, même s'ils n'apportent pas la preuve que, *in vivo*, CO est un neurotransmetteur, sont néanmoins intrigants. CO et NO : gaz toxiques, sous-produits de la pollution industrielle et de la cigarette, rouages essentiels de notre noble substance cérébrale ? Que l'on se rassure, selon Mendelejev, le prochain sur la liste n'est autre que... l'oxygène moléculaire.

[1. Culotta E, Koshland DE. *Science* 1992 ; 258 : 1862-5.]

[2. Verma A, *et al.* *Science* 1993 ; 259 : 381-4.]

■■■ **La synaptogenèse, c'est l'établissement d'un dialogue.** La formation des synapses est un événement fondamental dans la mise en place du système nerveux, durant lequel une interaction complexe associe un élément présynaptique, constitué par le cône de croissance axonal, et une structure post-synaptique

qui se différencie au niveau de la membrane de la cellule cible (*voir m/s lexique neurobiologie, mai 1992, p. 52*). On sait depuis longtemps que les synapses neuromusculaires ne s'établissent pas n'importe où sur la fibre musculaire, et il existe donc, apparemment, une différenciation post-synaptique préalable à l'arrivée de l'axone. Les études morphologiques ont toutefois démontré que l'axone motoneuronal joue un rôle inducteur dans la concentration de divers éléments de la structure post-synaptique. Kendal Broadie et Michael Bate [1] (University of Cambridge, UK) ont essayé de mieux définir cette interaction en profitant d'une drosophile mutante (*prospero*) chez laquelle l'innervation motoneuronale est largement retardée. Cette pathologie n'affecte pas directement le muscle et crée donc un modèle expérimental de différenciation découplée puisque le muscle poursuit sa maturation en l'absence de l'afférence présynaptique. Les résultats obtenus précisent quels sont les éléments post-synaptiques autonomes et les autres. La fibre musculaire définit seule, en effet, les zones de contact synaptique en enrichissant ces régions en molécules impliquées dans l'adhérence et le guidage axonal. Elle présente également, au temps normal, les récepteurs membranaires des neurotransmetteurs appropriés. En revanche, ces récepteurs restent très largement dispersés à la membrane de la fibre et ne se concentrent pas, comme ils le devraient, aux sites synaptiques. Le renforcement de la synthèse de récepteurs qui intervient normalement après la synaptogenèse n'existe pas non plus. C'est donc bien un partage des tâches qui a lieu lors de la formation d'une synapse fonctionnelle. Cela n'est finalement pas si surprenant puisqu'il s'agit de la construction d'une structure qui permettra non pas seulement, comme on l'a longtemps pensé, le passage directionnel d'une information, mais bien la continuation d'un dialogue.

[1. Broadie K, Bate M. *Nature* 1993 ; 361 : 350-3.]