

Neurotransmission : de la glycine autour des canaux NMDA

Les « acides aminés excitateurs », dont le glutamate est le principal représentant, sont des neurotransmetteurs ubiquitaires dans le système nerveux central des mammifères. La plupart des neurones, sinon tous, peuvent être dépolarisés — donc activés — par la libération de glutamate à proximité de leur membrane cytoplasmique. Les électrophysiologistes font grand usage de cette propriété quasi uniformément distribuée. Ils font en particulier libérer par leurs électrodes de petites quantités de glutamate lorsqu'ils cherchent à enregistrer n'importe quelle population de neurones dont l'activité spontanée est normalement trop faible pour permettre une détection valable.

L'action du glutamate est couplée à l'ouverture de canaux ioniques. La liaison du neurotransmetteur sur des récepteurs spécifiques produit deux types d'effets, caractérisés par leur durée d'action : une dépolarisation membranaire rapide, de l'ordre de la milliseconde, et une dépolarisation de longue durée (entre 10 et 15 millisecondes) accompagnée de nombreux phénomènes secondaires. Des études pharmacologiques ont permis de différencier trois types de récepteurs sous-tendant ces effets dépolarisants, en fonction des molécules agonistes et antagonistes les plus efficaces. La dépolarisation de courte durée dépend essentiellement de la mise en jeu des récepteurs dits « kaïnates » (K) et « quisqualates » (Q), dont les agonistes sont respectivement l'acide kaïnique et l'acide quisqualique. Les canaux ouverts par la liaison du glutamate au niveau de ces récepteurs K et Q permettent le passage brutal du sodium (vers l'intérieur du neurone) et du potassium (vers l'extérieur), mais pas celui du calcium (*m/s* n° 6, vol. 5, p. 419-420). La dépolarisation de longue durée dépend d'un troisième type de canal, couplé à un récepteur dit « NMDA » parce qu'il est le site privilégié de l'action agoniste de

l'acide N-méthyl-DL-aspartique [1, 2].

Le canal NMDA n'a encore été ni isolé ni caractérisé du point de vue moléculaire, mais l'analyse pharmacologique et électrophysiologique a révélé certains aspects de son fonctionnement. Le canal NMDA a la particularité, pour un canal couplé à un récepteur, d'être dépendant de la différence de potentiel membranaire. Cette dépendance est liée à la présence d'ions Mg^{2+} dans le canal, lorsque l'on est au potentiel de repos, et au blocage que ces ions exercent alors à l'encontre du passage des

autres ions. Lorsque la membrane est dépolarisée (de 30 mV par rapport au potentiel de repos) les ions Mg^{2+} s'écartent ; la liaison du glutamate — ou d'un autre agoniste — avec le récepteur provoque alors le passage de cations (*figure 1*) et l'accroissement de la dépolarisation qui, lui-même, produit un renforcement positif de l'activité du canal auquel la longue durée de l'effet est sans doute liée. Une autre particularité du canal NMDA, par rapport aux autres canaux ouverts par le glutamate, est le fait que le cation dont le passage est le plus important est le Ca^{2+} ,

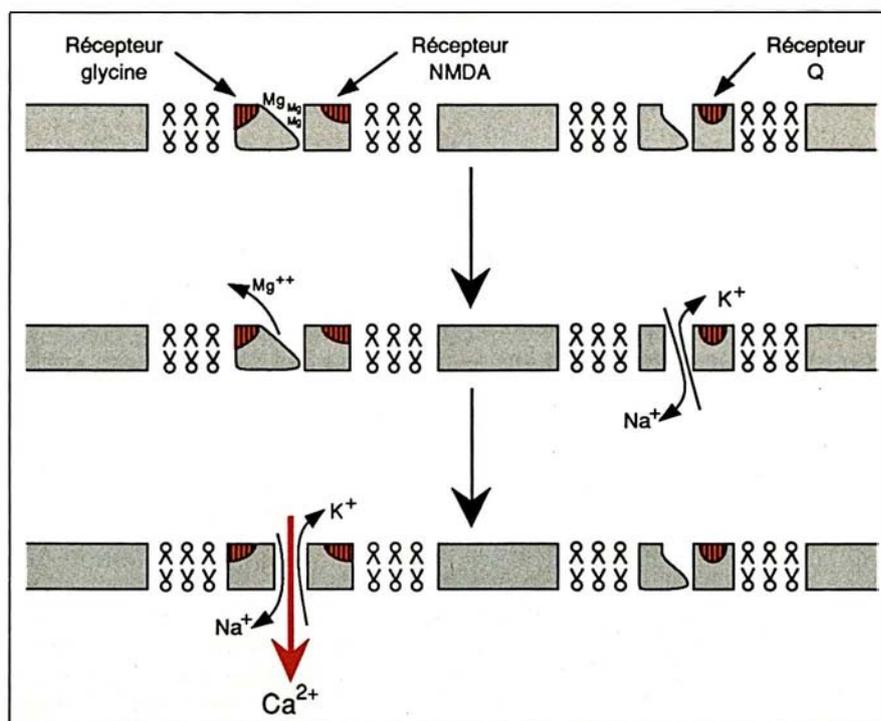


Figure 1. **Schémas du fonctionnement du canal NMDA.** En l'absence du neurotransmetteur, les canaux Q et NMDA sont fermés. La liaison d'un agoniste provoque l'ouverture du canal Q et la dépolarisation membranaire qui chasse les ions Mg^{2+} qui bloquaient le canal NMDA. La liaison de l'agoniste sur le récepteur NMDA, en présence de glycine, provoque l'ouverture du canal et le passage des cations, en particulier l'entrée de Ca^{2+} . On peut noter que ces schémas ne sont valides que si des récepteurs NMDA et non-NMDA (ici Q) sont localisés dans des sites proches de la membrane cellulaire. Une telle co-localisation vient en effet d'être démontrée sur des neurones hippocampiques [13].

même si du sodium et du potassium passent également.

Les caractéristiques très particulières de ce canal ont attiré beaucoup d'intérêt, et les espoirs n'ont pas été déçus. Le canal NMDA s'avère en effet beaucoup plus complexe dans son fonctionnement que les canaux K et Q, et on a, au cours des dernières années, découvert de nombreuses substances modulatrices de son activité, parmi lesquelles on peut citer la PVP (phencyclidine), le MK 801, la kétamine (*m/s n° 7, vol. 5, p. 524*) ou l'acide kynurénique. Une observation faite par Johnson et Ascher en 1987 [3] a bouleversé les idées que l'on se faisait de ces canaux NMDA en montrant qu'ils possédaient un site récepteur additionnel pour la glycine.

La glycine était connue dans le système nerveux central comme un neurotransmetteur inhibiteur, agissant au niveau de sites de liaison spécifiques dont l'antagoniste est la strychnine. On savait qu'il existait un autre site de liaison à haute affinité pour la glycine dans le cerveau — pour lequel la strychnine n'était pas un antagoniste — et que ce site se retrouvait dans des régions riches en récepteurs NMDA. En étudiant des neurones corticaux et diencephaliques dans des expériences de *patch-clamp* (*m/s n° 9, vol. 3, p. 538-542*), Johnson et Ascher s'étaient rendu compte que l'importance de la réponse obtenue après application de NMDA était, paradoxalement, inversement proportionnelle à la vitesse de perfusion de la solution de NMDA. Une des explications possibles de ce phénomène était la présence dans le milieu d'une substance facilitatrice libérée toniquement par les autres cellules de la culture. En perfusant rapidement la solution contenant le NMDA, on limiterait l'accumulation de la substance en question au niveau de la membrane cellulaire étudiée. Les études du milieu conditionnant conduisirent à la démonstration que la substance facilitatrice pouvait être la glycine, et que celle-ci se fixerait sur un site récepteur distinct de celui du NMDA. Johnson et Ascher confirmèrent cette facilitation allostérique, démontrant que si la glycine n'était

pas capable d'ouvrir, elle-même, le canal ionique, sa liaison semblait nécessaire à l'action du NMDA.

Plusieurs travaux récents précisent cette modulation opérée par la glycine. L'utilisation de substances antagonistes de la glycine au niveau du complexe-récepteur NMDA a permis de démontrer qu'elle était non seulement nécessaire mais même indispensable à l'ouverture du canal [4, 5]. Il y aurait ainsi une situation de co-agonisme au niveau d'un complexe-récepteur : la glycine et le NMDA agiraient de concert, à l'instar de ce que l'on connaît de l'association entre les benzodiazépines et le GABA au niveau du récepteur GABA_A (mais d'une façon beaucoup plus puissante). Un second mode d'action de la glycine a été suggéré par d'autres travaux de *patch-clamp* [6]. Pour ces auteurs, le principal effet de la glycine serait la prévention de la désensibilisation qui apparaît lors de l'application prolongée d'un agoniste du récepteur NMDA. La glycine n'empêcherait pas le phénomène mais accélérerait considérablement la récupération.

Dans des tranches de système nerveux central adulte, il est très difficile d'apprécier le rôle de la glycine en raison de l'importante concentration de la substance dans le tissu. L'utilisation d'antagonistes sélectifs (comme le kynurénate, le 7-chlorokynurénate ou l'indole-2-carboxylic acid) a cependant permis de suggérer que la glycine joue effectivement un rôle de facilitation tonique chez l'adulte [7, 8].

Sans que cela ait été établi *in vivo*, on peut donc considérer que l'altération des systèmes de contrôle du canal couplé au récepteur NMDA par la glycine aurait des effets majeurs sur la neurotransmission. Or les canaux glutamate couplés au récepteur NMDA ont été mis en cause dans les mécanismes neurotoxiques associés à des maladies aussi diverses que l'épilepsie [9], l'ischémie [10], la chorée de Huntington [11] ou la sclérose latérale amyotrophique [12]. Certains des antagonistes du récepteur glycinergique sont présents de façon endogène dans le tissu nerveux. C'est le cas, en

particulier, de l'acide kynurénique qui est métabolisé à partir du tryptophane suivant une chaîne annexe de celle qui conduit à la sérotonine. Il est plus que probable que la recherche de désordres de ce métabolisme va prendre un grand essor à la lumière de ces résultats expérimentaux qui, à terme, pourraient se révéler fondamentaux pour l'élaboration de thérapeutiques contre de nombreuses maladies du système nerveux central ■

Marc Peschanski

RÉFÉRENCES

1. Cotman CW, Iversen LL. Excitatory amino acids in the brain: focus on NMDA receptors. *Trends Neurosci* 1987; 10: 263-5.
2. MacDermott AB, Dale N. Receptors, ion channels and synaptic potentials underlying the integrative actions of excitatory amino acids. *Trends Neurosci* 1987; 10: 280-4.
3. Johnson JW, Ascher P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature* 1987; 325: 529-31.
4. Kleckner NW, Dingledine R. Requirement for glycine in activation of NMDA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Science* 1989; 241: 835-7.
5. Huettner JE. Indole-2-carboxylic acid: a competitive antagonist of potentiation by glycine at the NMDA receptor. *Science* 1989; 243: 1611-3.
6. Mayer ML, Vyklicky L, Clements J. Regulation of NMDA receptor desensitization in mouse hippocampal neurons by glycine. *Nature* 1989; 338: 425-7.
7. Kemp JA, Foster AC, Leeson PD, et al. 7-chlorokynurenine acid is a selective antagonist at the glycine modulatory site of the N-Methyl D aspartate receptor complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 835-7.
8. Thomson AL, Walker VE, Flynn DM. Glycine enhances NMDA-receptor mediated synaptic potentials in neocortical slices. *Nature* 1989; 338: 422-4.
9. Stasheff SF, Anderson WW, Clark S, Wilson WA. NMDA antagonists differentiate epileptogenesis from seizure expression in an *in vitro* model. *Science* 1989; 245: 648-51.
10. Auer R, Kalimo H, Olsson Y, Wieloch T. The dentate gyrus in hypoglycemia: pathology implicating excitotoxin-mediated neuronal necrosis. *Acta Neuropathol* 1985; 67: 279-88.
11. Coyle JT, Schwarcz R. Lesion of striatal neurons with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature* 1976; 263: 244-6.
12. Plaitakis A, Constantakakis E, Smith J. The neuroexcitotoxic aminoacids glutamate and aspartate are altered in the spinal cord and brain in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1988; 24: 446-9.
13. Bekkers JM, Stevens CF. NMDA and non-NMDA receptors are co-localized at individual excitatory synapses in cultured rat hippocampus. *Nature* 1989; 341: 230-3.