

## La jonction synaptique : aspects fonctionnels

Au niveau présynaptique, les molécules dont on admet qu'elles jouent un rôle de neurotransmetteur classique (en particulier celles de la famille des « amines », figure 1), une fois synthétisées, se répartissent en deux ensembles : l'un stocké dans les vésicules et l'autre, dans le cytoplasme. L'ensemble stocké dans le compartiment vésiculaire est considéré comme « libérable », c'est-à-dire qu'il est mobilisé par l'arrivée d'un potentiel d'action présynaptique selon un processus de libération « quantique » par exocytose du contenu vésiculaire dépendante du  $Ca^{++}$ . La notion « quantique » se réfère ici à l'exocytose d'un contenu vésiculaire, ou *quantum* statistiquement stable de molécules de neurotransmetteur libérées (voir *m/s* n° 8, vol. 4, p. 476). Le compartiment cytoplasmique est considéré comme un compartiment de « réserve » ; il peut donner lieu, en condition basale, au repos, à une libération non quantique de neurotransmetteur, non dépendante du  $Ca^{++}$ . Synthèse, stockage et libération du neurotransmetteur ne sont pas seulement dépendants de l'activité intrinsèque du neurone présynaptique ; ces processus sont rétrocontrôlés d'une part en fonction de la recapture active du neurotransmetteur par un système membranaire

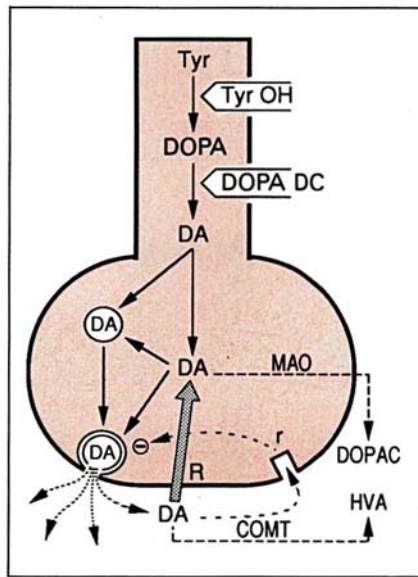


Figure 1. Exemple des étapes pré-synaptiques du cycle d'un neurotransmetteur comme la dopamine (DA). Tyr = tyrosine, acide aminé précurseur ; DOPA = dihydroxyphénylalanine ; Tyr OH = tyrosine hydroxylase ; DOPA DC = DOPA décarboxylase ; R = recapture ; r = récepteur présynaptique ; MAO = mono-amine oxydase (inactivation) ; DOPAC = acide dihydroxyphénylacétique (métabolite) (inactivation) ; COMT = catéchol-orthométhyltransférase (inactivation) ; HVA = acide homovanilique (métabolite) (inactivation).

spécifique présynaptique, d'autre part du fait de l'interaction du neurotransmetteur avec des autorécepteurs présynaptiques. Ces notions rendent compte de fonctions auto-crine et paracrine des neurones.

Les molécules peptidiques, plutôt considérées comme des neuromodulateurs, dérivent de précurseurs synthétisés au niveau du soma qui sont ensuite scindés par des endopeptidases. Véhiculés jusqu'à la terminaison présynaptique par le flux axonique antérograde, ils peuvent être stockés dans des vésicules, seuls, ou colocalisés avec une amine. Les petites vésicules contiennent une seule espèce moléculaire de type amine, alors que amines et peptides, voire plusieurs peptides sont colocalisés dans des grosses vésicules. Les deux messagers peuvent donc être libérés simultanément et/ou séparément. Les peptides ne sont pas recapturés. Enfin, que ce soit pour les neurotransmetteurs ou les neuromodulateurs, là où les enzymes d'inactivation peuvent se trouver soit dans la terminaison présynaptique (inactivation après recapture), soit dans le milieu extracellulaire, soit dans les deux.

Lors de la transmission de l'information, le message moléculaire déclenche, au niveau post-synaptique, une transduction dont la pre-

mière étape est la liaison allostérique transmetteur-récepteur (T-R) au niveau de la membrane post-synaptique. Celle-ci peut entraîner différentes réactions amplificatrices en cascade au niveau intracellulaire, en fonction de la nature des récepteurs concernés. Selon des critères relatifs à la source des messagers (bouton synaptique ou varicosité), au rythme de libération (synchrone et massif, ou plus ou moins saccadé ou continu), à la durée et à la nature des effets déclenchés, on parlera de neurotransmission ou de neuromodulation.

La situation la plus simple (figure 2A) consiste en la formation d'une liaison T-R où R est le site de liaison situé sur une protéine-canal ; cette liaison T-R entraîne directement une modification de conformation de la protéine-canal conduisant à une modification de perméabilité aux ions et donc de conductance. Celle-ci peut être spécifique (pour un seul ion) ou non (plusieurs ions). On dira que la protéine R est un ionophore chimiodépendant. C'est, par exemple, le cas des récepteurs cholinergiques nicotiques, gabaergiques A ou de la glycine. L'effet post-synaptique final sera, suivant la ou les conductance(s) mise(s) en jeu, une modification locale de la différence de potentiel transmembranaire dépolarisante (potentiel de plaque, potentiel post-synaptique excitateur, PPSE) pour les synapses excitatrices, suivie ou non d'émission de potentiel d'action, ou hyperpolarisante (potentiel post-synaptique inhibiteur, PPSI) pour les synapses inhibitrices.

Cependant, dans de nombreux cas, le lien fonctionnel entre la formation du complexe T-R et l'effet amplificateur intracellulaire produit passe par l'intermédiaire d'une G-protéine de couplage membranaire liée à R. C'est, par exemple, le cas (figure 2B) de la modulation de la conformation d'un ionophore protéique membranaire par G, l'ensemble R-G-ionophore formant un système dont la fonction sera de modifier une ou des conductances modulant l'excitabilité post-synaptique. Ces effets sont à court terme et portent principalement sur l'excitabilité post-synaptique, ils seraient caractéristiques des phénomènes de « neurotransmission ».

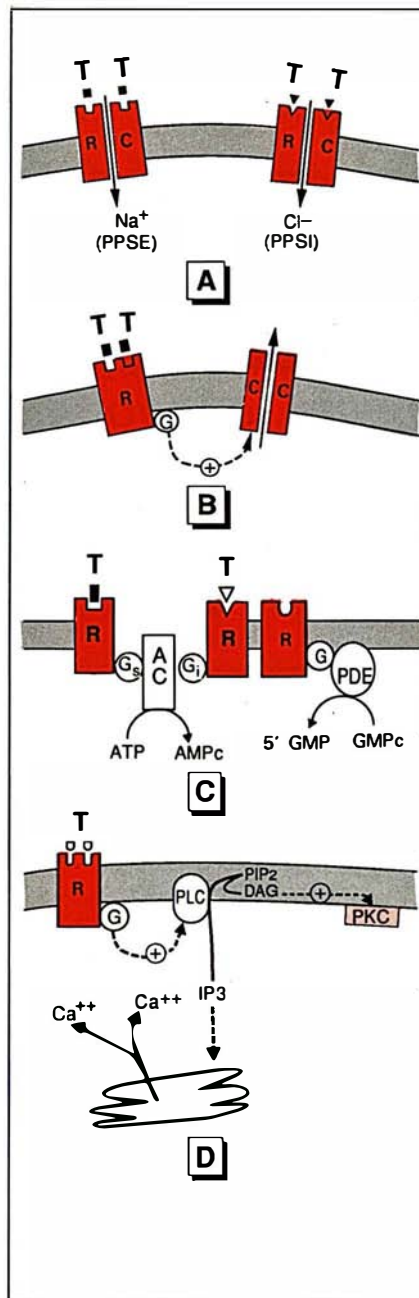


Figure 2. **A : liaison des transmetteurs (T) à des récepteurs-canaux (R-C).** **B : liaison des transmetteurs à des récepteurs (R) couplés à des protéines-canaux par l'intermédiaire de G-protéines.** **C : liaison des transmetteurs à des récepteurs couplés à des enzymes effectrices par l'intermédiaire de G-protéines activatrices (G<sub>s</sub>) ou inhibitrices (G<sub>i</sub>).** L'enzyme effectrice peut être l'adénylate cyclase (AC), comme dans le cas des récepteurs adrénergiques  $\beta 1$  et  $\beta 2$ . Plus rarement (cas de la rhodopsine, récepteur photonique des bâtonnets de l'œil, couplée par l'intermédiaire de la transducine), l'enzyme effectrice peut être une phosphodiesterase qui hydrolyse le GMPc en 5'GMP. **D : récepteurs couplés à la phospholipase C qui, activée, va hydrolyser le phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate membranaire en inositol 1, 4, 5 triphosphate (IP<sub>3</sub>) et diacylglycérol (DAG).** IP<sub>3</sub> va se lier à un récepteur du réticulum endoplasmique, provoquant la sortie de calcium ionisé de cet organe. DAG est un activateur de la protéine kinase C (PKC). PPSE = potentiel post-synaptique excitateur, dépolarisant. PPSI = potentiel post-synaptique inhibiteur, hyperpolarisant.

« neurotransmission ».

Les autres cas d'intervention d'une G-protéine de couplage (figures 2C, 2D) conduisent à l'inhibition (G<sub>i</sub>) ou à l'activation (G<sub>s</sub>) de la synthèse d'un second messager comme intermédiaire entre la chaîne des processus membranaires (liaison T-R → G-protéine de couplage → enzyme membranaire → second messager) et sa répercussion sur les fonctions cellulaires. Une variante se rencontre dans les cas où la G-protéine active une phosphodiesterase qui provoquera à son tour l'inactivation d'un second messager (figure 2C). L'ensemble de ces effets d'ordre métabolique, qui peuvent être à long terme, portent plutôt sur les fonctions générales post-synaptiques que sur l'excitabilité membranaire : ils pourraient être qualifiés de « neuromodulation ».

Enfin, on doit souligner que la genèse des effets post-synaptiques au travers des mécanismes de transduction décrits ici n'est pas spécifique des communications nerveuses, mais représente un processus universel commun, entre autres, au système nerveux et au système endocrinien (voir m/s suppl. au n° 10, vol. 4, décembre 1988, Récepteurs Membranaires). Cet aspect rend compte d'une certaine universalité des processus de communication et de transduction utilisés par les cellules d'un organisme.

Jean-Paul Rivot  
Bernard Calvino  
Marc Peschanski