

Dopamine et comportement

En perturbant spécifiquement certains récepteurs du système de la dopamine, on en élucide le fonctionnement.

Le système nerveux central fonctionne grâce à plusieurs neurotransmetteurs, notamment à la dopamine, qui participe au contrôle des mouvements, aux fonctions cognitives et à l'humeur ; on la surnomme le neurotransmetteur de la récompense. Si l'on connaît les grandes lignes du fonctionnement cérébral, on ignore certains détails des mécanismes : les cibles précises des neurotransmetteurs, les systèmes de rétrocontrôle, les causes des anomalies responsables de diverses pathologies, telles la maladie de Parkinson ou la schizophrénie. De nouveaux modèles animaux permettent de les préciser.

Jusque dans les années 1960, on étudie le fonctionnement des différents systèmes de neurotransmetteurs, en détruisant les neurones utilisant ces neurotransmetteurs. Ainsi pour les neurones dopaminergiques, on injecte une neurotoxine dans le locus niger d'un rat, siège de nombreux neurones dopaminergiques. Cette méthode reproduit les symptômes des patients atteints de la maladie de Parkinson, et permet aux biologistes d'étudier *in vivo* la fonction des récepteurs dopaminergiques. Par ailleurs, en administrant des agonistes et des antagonistes dopaminergiques (des molécules qui potentialisent ou qui inhibent l'action de la dopamine) à des rats déficients en dopamine, on détermine quels sont les effets comportementaux dus à l'activation ou à l'inactivation des récepteurs dopaminergiques.

Malheureusement, cette méthode brutale détruit tous les sous-types de récepteurs dopaminergiques, et ne différencie pas leur rôle spécifique.

Aujourd'hui, on connaît cinq types de récepteurs dopaminergiques, identifiés par leur séquence génétique, et qui sont pharmacologiquement distincts : les récepteurs D₁, D₂, D₃, D₄ et D₅. Grâce à leurs homologues de structure et de fonction, on a regroupé D₁ et D₅, d'une part (c'est la sous-famille D₁), et D₂, D₃ et D₄, d'autre part (c'est la sous-famille D₂). On sait différencier l'action pharmacologique des deux sous-familles, mais on a des difficultés à préciser la fonction des différents membres de chaque sous-famille.

Pour y parvenir, les biologistes utilisent les techniques du génie génétique qui

modifient spécifiquement l'expression d'un gène *in vivo*, et par conséquent, la production d'une protéine particulière. Deux modèles animaux ont ainsi été obtenus récemment : dans le modèle d'Emiliana Borrelli et de ses collègues de l'Unité CNRS UPR 6520, à Strasbourg, le gène codant le récepteur D₂ est spécifiquement inactivé ; dans le modèle de Bruno Giros de l'Unité INSERM 288, à Paris, et de ses collègues de l'équipe de Marc Caron, à l'Université Duke, le gène codant le transporteur de la dopamine, la molécule qui permet la recapture du neurotransmetteur par le neurone présynaptique, est inactivé.

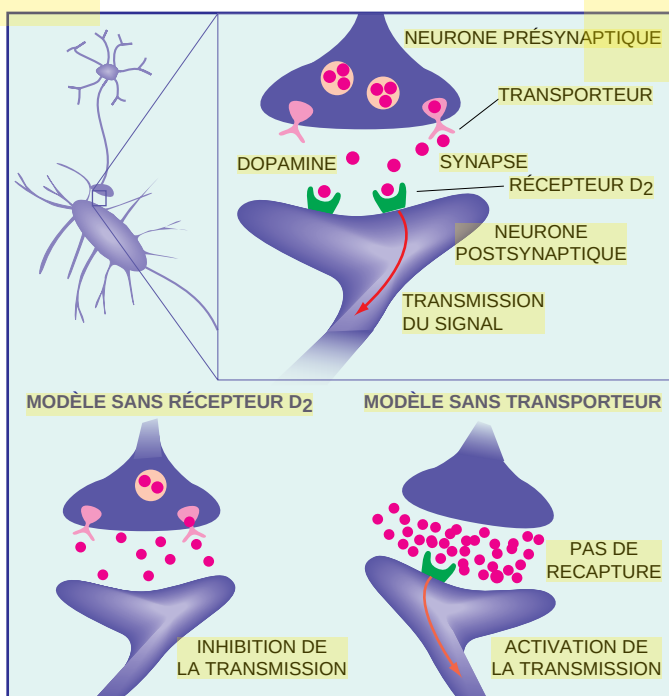
LES RÉCEPTEURS D₂

Les souris obtenues par l'équipe d'E. Borrelli n'expriment plus le récepteur dopaminergique D₂, et elles présentent des anomalies de comportement : elles ont des difficultés de locomotion et de coordination des mouvements. Tous les autres sous-types de récepteurs dopaminergiques sont exprimés normalement. D'après ce modèle, le récepteur D₂ est le principal responsable des fonctions de locomotion et de coordination *in vivo*. De plus, les souris transgéniques ont des symptômes très semblables à ceux des

patients atteints de la maladie de Parkinson qui souffrent de rigidité musculaire et de tremblements.

Chez ces personnes, la concentration en dopamine diminue notablement (jusqu'à 80 pour cent de sa valeur normale) en raison de la destruction de nombreux neurones dopaminergiques. Les troubles observés chez le modèle animal étant très semblables aux troubles moteurs des parkinsoniens, on en conclut que ces derniers sont essentiellement dus à un défaut de stimulation des récepteurs D₂. Ce nouveau modèle animal servira à tester l'efficacité des traitements futurs de la maladie de Parkinson, et permettra de distinguer, *in vivo*, les molécules spécifiques des récepteurs D₂ de celles qui agissent sur les autres récepteurs de la même famille.

Quand les récepteurs D₂ sont absents, les neurones postsynaptiques ne sont pas activés : le système dopaminergique est inhibé. Au contraire, dans le second modèle, le système dopaminergique est stimulé à l'ex-



La dopamine assure la transmission de certains messages cérébraux. Normalement, elle se lie à ses récepteurs postsynaptiques, par exemple aux récepteurs D₂, ce qui active la transmission. Quand elle a fini d'agir, la dopamine est partiellement recaptée par le neurone présynaptique par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique. Dans le neurone, elle est stockée dans des vésicules. Dans le modèle animal privé de récepteurs D₂ postsynaptiques (en bas à gauche), le système dopaminergique est inhibé. Lorsqu'un animal est dépourvu de transporteurs de la dopamine (en bas à droite), le neurotransmetteur s'accumule dans la fente synaptique et active sans arrêt le système. Le nombre des récepteurs postsynaptiques diminue afin de s'opposer à l'action de la dopamine en excès.

cès parce que le système ne cesse d'émettre des signaux. Pour que la transmission assurée par la dopamine soit spécifique, elle doit être limitée dans le temps et dans l'espace. Normalement, après avoir agi sur les neurones postsynaptiques, la dopamine est recaptée par les neurones d'origine (elle est aussi un peu dégradée par des enzymes présentes dans la fente synaptique, l'espace qui sépare neurones présynaptiques et neurones postsynaptiques). La recapture est assurée par des transporteurs, des molécules transmembranaires localisées sur le neurone présynaptique.

Dans le modèle de B. Giros, les transporteurs ne sont pas fabriqués, de sorte que la recapture de la dopamine n'a pas lieu. On constate que les animaux ont une activité locomotrice anormalement élevée : les souris sont cinq à six fois plus actives que les souris témoins (on enregistre le nombre d'allées et venues des souris dans leur cage au moyen de deux cellules photoélectriques, placées selon les deux axes de la cage).

LA SUPPRESSION DU TRANSPORTEUR

Pourquoi une telle hyperactivité ? La dopamine, qui n'est pas recaptée par le neurone présynaptique, agit en permanence sur les neurones postsynaptiques, activant sans cesse le système. Le système nerveux tente de pallier cet excès de dopamine : les neurones présynaptiques libèrent moins de dopamine et le nombre de récepteurs postsynaptiques, sur lesquels agit la dopamine, diminue notablement. Bien que la production de dopamine et que l'efficacité de la transmission diminuent, le système est hyperstimulé : la dopamine reste 100 fois plus longtemps dans la fente synaptique que chez les témoins.

De surcroît, on constate que les souris qui n'ont pas de transporteur de la dopamine sont insensibles à la cocaïne. Normalement, cette drogue agit par l'intermédiaire du transporteur de la dopamine : elle augmente les concentrations en dopamine dans les synapses en se liant au transporteur, empêchant le neuromédiateur de s'y fixer, ce qui inhibe sa recapture. Chez les animaux transgéniques, la recapture est déjà inhibée, et la cible de la cocaïne n'existe pas : l'inhibition du transporteur de la dopamine a les mêmes conséquences que l'administration de cocaïne.

Ces animaux permettront aux neuropharmacologues de préciser les mécanismes liés à la dépendance et de mieux comprendre la schizophrénie, puisque les patients qui en sont atteints ont un système dopaminergique hyperstimulé □

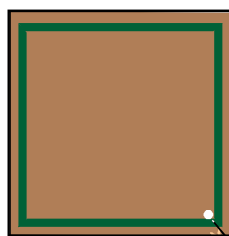
JEU-CONCOURS

N°22

BILLARDS DE MATHÉMATICIEN

Au billard, l'adresse des joueurs étant de plus en plus grande, on impose parfois de ne toucher la boule visée qu'après avoir fait une « bande », c'est-à-dire avoir ricoché

sur un côté du billard. Ce mois-ci, je vous propose d'étudier cette technique sur des billards de formes polygonales avec des boules idéales réduites à un point. Il n'est pas difficile de démontrer que sur un billard en triangle équilatéral, partant d'un sommet, on peut toucher n'importe quelle boule dans le triangle après une, deux ou trois bandes différentes sauf le centre du triangle avec une seule bande, car la boule « projectile » frappera la boule cible avant d'avoir effectué la bande imposée. Qu'en est-il sur un billard carré ? Plus précisément, partant d'un sommet, quelles sont, en pourcentage, les surfaces maxima du billard à l'intérieur desquelles on peut toucher une boule après une, deux, trois ou quatre bandes différentes ? Il est entendu que la boule cible ne doit être



touchée qu'après le nombre de bandes imposées et qu'une fois le sommet de départ, et la ou les bandes choisies, on ne peut en changer selon la position de la boule cible. Envoyez-nous vos réponses à ces quatre questions.

Si cela vous amuse vous pouvez étudier le même problème sur un billard hexagonal régulier avec réflexions sur une, deux ou trois bandes différentes. Naturellement on supposera une réflexion parfaite sur les côtés : l'angle d'incidence est égal à l'angle de réflexion par rapport à la normale au point de contact, et d'autre part une boule arrivant sur un sommet sera considérée comme non réfléchi.

Envoyez vos réponses aux questions sur carte postale à Pour la Science, 8, rue Férou, 75006 Paris. Parmi les réponses exactes reçues pendant le mois d'avril 1996, dix gagnants tirés au sort recevront le livre *Le calcul intensif*, Bibliothèque Pour la Science.

RÉPONSE AU JEU-CONCOURS N°20

Aux symétries près par rapport aux diagonales de l'échiquier, le cavalier est dans une position perdante au coup suivant sur que sur les cases a1, b1 et b2 (en notation échiquéenne) la tour étant respectivement en b2, d3 et d4. Partant de cette constatation, la tour capture le cavalier en au plus trois coups sur l'échiquier 4 × 4, à savoir :

Ta3 – Cc2 – Ta4... prise au coup suivant.

Sur un échiquier 5 × 5 au plus quatre coups :

Ta4 – Cd3 – Tc4 – Cb2 – Td4
Ce5 – Td4
Cc1 – Tc3

Enfin sur l'échiquier 6 × 6, il faut au plus cinq coups :

Ta4 – Cd5 – Te4 – Cb6 – Td4
Cf6 – Te5
Cc3 – Td4 – Ca2 – Tc4
Ce2 – Tc4
Cb1 – Td3
Cb5 – Td3

Remarque : Sur un échiquier n × n, pour n supérieur à 7, on démontre que le cavalier peut toujours échapper à la tour.