

de milliards de synapses dont le neurotransmetteur est l'acétylcholine. L'organe électrique constitue une source exceptionnellement riche et homogène de récepteurs, qui permet sa purification en quantités suffisantes et l'identification de l'organisation moléculaire et de la séquence (voir la figure 2). Les récepteurs de l'acétylcholine sont présents non seulement dans l'organe électrique des gymnotes, mais aussi à la jonction neuromusculaire et dans le cerveau de l'homme, et ils ont une structure très voisine.

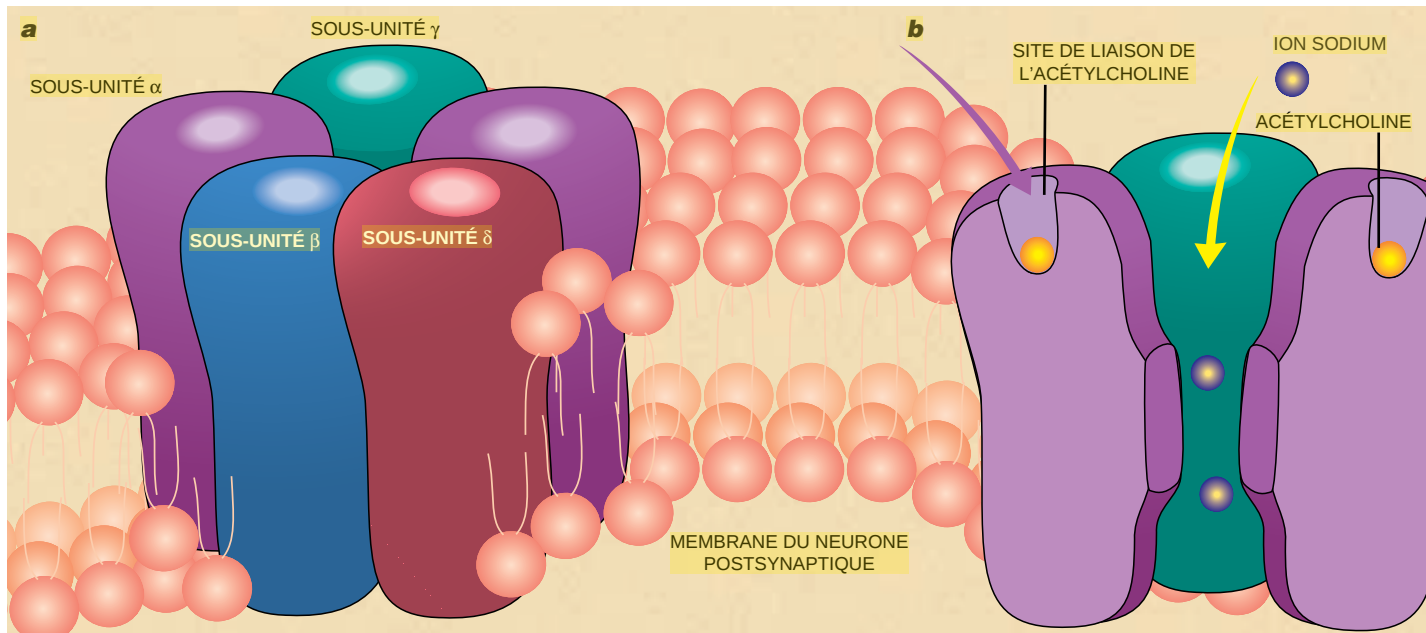
Les canaux ioniques ouverts par l'acétylcholine et par d'autres neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate laissent passer des ions sodium, potassium ou calcium, chargés positivement. Ils produisent alors une dépolarisation de la membrane synaptique (la différence de potentiel qui règne de part et d'autre de la membrane de la cellule nerveuse s'annule). Ceux qui laissent passer des ions chargés négativement, comme le chlore, ont l'effet inverse ; ce sont des neurotransmetteurs inhibiteurs, tels la glycine et le

GABA. Dans tous les cas, la transduction d'un signal chimique en un signal électrique engage l'ouverture d'un canal ionique (correspondant à une activation). Il y a ouverture d'une porte ionique par une clé-neurotransmetteur.

Au niveau du contact entre cellules nerveuses, ou synapses, lorsqu'une impulsion électrique envahit la terminaison nerveuse, le neurone libère une bouffée de molécules de neurotransmetteur (environ trois millions de molécules d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire). Le



1. LE FUMEUR des *Joueurs de cartes* de Paul Cézanne (peint entre 1890 et 1892) se concentre grâce à la nicotine contenue dans le tabac, qui améliore les facultés d'attention et la mémoire de travail.



2. LE RÉCEPTEUR DE L'ACÉTYLCHOLINE est associé à un canal ionique (a), qui est constitué de cinq sous-unités nommées alpha (α), bêta (β), gamma (γ) et delta (δ). Lorsque l'acétylcholine se fixe sur

l'un de ses deux sites de liaison, le canal s'ouvre, laissant les ions sodium pénétrer dans la cellule postsynaptique (b). Rapidement l'acétylcholine se dissocie de son site, le canal se referme, et le sys-

volume de la fente synaptique (l'espace qui sépare le neurone présynaptique du neurone postsynaptique) étant très modeste, la concentration locale d'acétylcholine augmente brusquement et pendant un temps très bref. Il en résulte une impulsion chimique de haute concentration qui franchit l'espace synaptique en moins d'une milliseconde avant d'atteindre les molécules de récepteur, situées sur la face postérieure de la synapse.

Dès que le neurotransmetteur se fixe à son récepteur, le canal ionique s'ouvre, laissant passer des ions qui modifient la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane du neurone postsynaptique. Le message électrique véhiculé par le neurone présynaptique a d'abord été transformé en message chimique, lequel est à nouveau traduit en message électrique par le neurone postsynaptique.

L'affinité de l'acétylcholine pour son récepteur est, en général, faible, et le neurotransmetteur se dissocie rapidement de son site de liaison : le canal se referme. Le récepteur est prêt à fonctionner à nouveau, sans temps mort. Les paramètres physico-chimiques de l'interaction récepteur-neurotransmetteur sont ajustés pour une transmission rapide, fiable et répétitive.

Toutefois, quand le neurotransmetteur est appliqué sur la membrane

postsynaptique de manière prolongée, l'amplitude de la réponse diminue lentement. Cette «désensibilisation» de la réponse se manifeste entre quelques centaines de secondes et plusieurs minutes. Dans ces conditions, le récepteur ne répond plus à l'acétylcholine : il est désensibilisé ou réfractaire. Normalement l'acétylcholine a une faible affinité pour son récepteur. Au contraire, quand le récepteur est réfractaire, c'est que l'acétylcholine y est fixée avec une affinité particulièrement élevée. Dans ces conditions, la dissociation du neurotransmetteur est lente, et la transmission des signaux chimiques émis par le neurone présynaptique est bloquée.

Ainsi, les récepteurs nicotiniques présentent spontanément au moins trois conformations différentes : la conformation fermée, la conformation ouverte et la conformation réfractaire. Ces états sont interconvertibles, mais dans des délais différents. Ils ne sont pas restreints aux récepteurs de l'acétylcholine : on les retrouve pour la plupart des récepteurs liés à un canal ionique (glutamate, GABA, glycine), mais aussi pour les récepteurs liés aux protéines G. L'existence de cette flexibilité conformationnelle introduit une plasticité fonctionnelle des récepteurs, certes à court terme, mais critique dans les communications entre cellules nerveuses.

Un commutateur moléculaire

Les transitions conformationnelles d'activation et de désensibilisation ont été analysées par diverses méthodes physico-chimiques. On peut les reproduire dans le tube à essai avec des fragments de membrane synaptique et suivre la dynamique des transitions entre états avec un analogue fluorescent de l'acétylcholine. Thierry Heidmann, dans mon laboratoire, a démontré que l'état désensibilisé lie l'acétylcholine, même si celle-ci n'est présente qu'en très faible quantité (à des concentrations beaucoup plus faibles que l'état de repos ou que l'état actif). Son affinité pour le neurotransmetteur est plus de 100 fois élevée que celles de la conformation active et de la conformation de repos. Le chercheur britannique Nigel Urwin a même pu distinguer ces états à l'aide d'une méthode de microscopie électronique très élaborée : lors de la transition vers l'état ouvert, les segments polypeptidiques qui bordent les parois du canal et sont enroulés en hélice, passent d'une conformation brisée à une conformation linéaire. Au contraire, le passage vers l'état désensibilisé s'accompagne d'une réorganisation plus globale de la molécule qui modifie la disposition relative des sous-unités du récepteur.