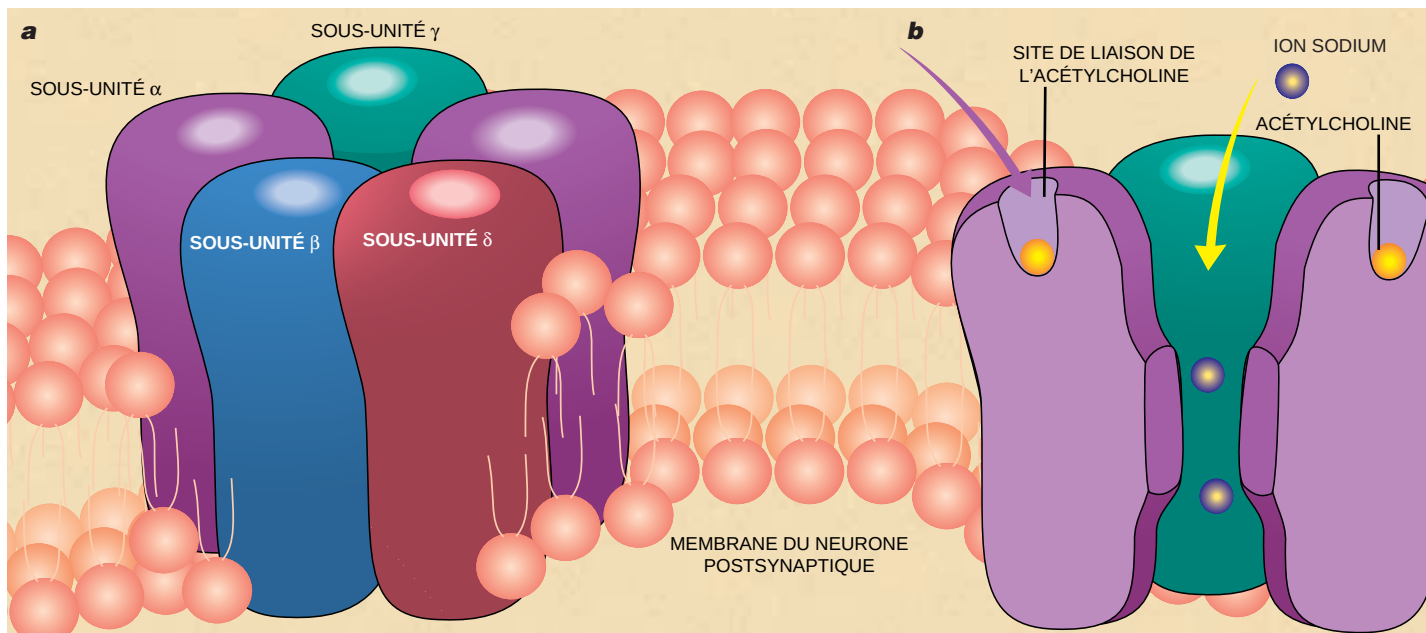




2. LE RÉCEPTEUR DE L'ACÉTYLCHOLINE est associé à un canal ionique (a), qui est constitué de cinq sous-unités nommées alpha (α), bêta (β), gamma (γ) et delta (δ). Lorsque l'acétylcholine se fixe sur

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.

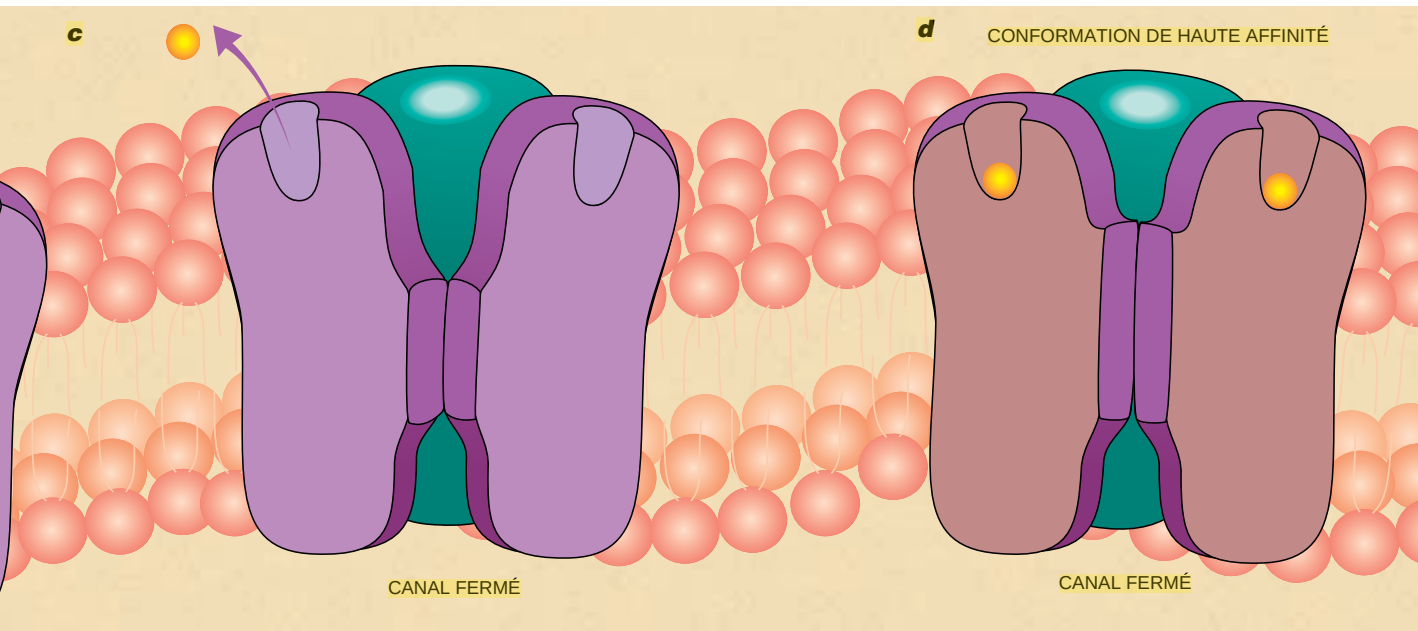
Toutefois, quand le neurotransmetteur est appliqué sur la membrane

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 plus 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.



tème est prêt à fonctionner à nouveau (c). Le récepteur peut aussi prendre d'autres conformations, pour lesquelles l'affinité du neurotransmetteur augmente : le récepteur devient réfractaire, c'est-à-dire

qu'il reste fermé en présence d'acétylcholine (d). Selon l'hypothèse proposée, des changements de conformation de ce type participent à la plasticité neuronale et à la mémoire.

Ces transitions entre conformations moléculaires distinctes ressemblent aux transitions «allostériques», mises en évidence, dans les années 1960, avec des enzymes bactériennes, alors que j'étais l'élève de Jacques Monod. Enzymes et récepteurs régulateurs servent de commutateurs moléculaires. Dès 1982, avec T. Heidmann, nous avons supposé que les transitions lentes vers des états réfractaires de haute affinité pouvaient jouer un rôle dans la régulation de l'efficacité des synapses à transmettre un signal. La conversion lente vers l'état désensibilisé pourrait représenter une première «trace de mémoire» au niveau moléculaire.

Détecteurs de coïncidences

De surcroît, les récepteurs des neurotransmetteurs pourraient servir à détecter des coïncidences temporelles, comme le supposait le neuropsychologue canadien Donald Hebb, d'une manière beaucoup plus générale, en 1949, dans sa théorie de l'apprentissage. Cette capacité pourrait résulter d'une propriété partagée par la plupart des récepteurs : ils possèdent plusieurs sites de reconnaissance de signaux moléculaires différents et ils en intègrent les effets. Par exemple, les récepteurs neuronaux de l'acétylcholine portent, sur leur face synaptique, en plus des sites de liaison du

neurotransmetteur, des sites de liaison du calcium et, sur leur face interne, en contact avec le milieu interne du neurone postsynaptique, des sites susceptibles d'être phosphorylés par des enzymes cytoplasmiques (ces enzymes ajoutent des groupes phosphate).

Le calcium a un double rôle de modulateur, selon qu'il s'agit du calcium localisé dans la fente synaptique ou du calcium situé dans le neurone postsynaptique. Le calcium de la fente synaptique règle la fréquence d'ouverture des récepteurs nicotiniques : c'est un régulateur de l'efficacité synaptique. Quand il entre dans le neurone postsynaptique, par une autre voie, indépendante, il déclenche un système de signalisation intracellulaire : par exemple, des réactions de phosphorylation. La transition concertée et rigide du récepteur va «lire» la coïncidence entre les deux voies et contribuer à une modulation à plus long terme.

On connaît une douzaine de sous-unités pour le récepteur nicotinique, qui se combinent pour donner des propriétés physiologiques et pharmacologiques variées. La combinatoire de ces différentes espèces chimiques et de leurs diverses conformations offre d'innombrables «modulations» possibles. Selon l'hypothèse que nous proposons, ces mécanismes participent à la plasticité cérébrale à court terme des informations et à leur stockage à long terme.

Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent l'apprentissage et la mémoire ont été étudiés dans des organismes simples, telle la drosophile, ou dans des structures limitées du cerveau, tel l'hippocampe. Toutefois la difficulté est grande lorsqu'il s'agit de relier les observations faites au niveau moléculaire sur ces systèmes élémentaires avec le comportement d'un organisme plus évolué et avec ses fonctions cognitives.

Pour contourner cette difficulté, nous avons d'abord élaboré avec Stanilas Dehaene, des modèles formels d'organismes artificiels, qui paraissent plausibles sur le plan neurobiologique et qui sont capables d'effectuer des tâches de mémoire cognitive. Ces modèles évitent de passer directement du niveau moléculaire au niveau cognitif sans prendre en compte la complexité d'organisation du système nerveux central. En particulier, ils mettent en place les récepteurs allostériques à des positions critiques du réseau. Toutefois, ces schémas restent encore très spéculatifs. Afin de les mettre à l'épreuve, nous avons tenté d'abord avec Sylvie Granon et Catherine Vidal, puis avec Marina Picciotto, d'examiner les conséquences sur le comportement d'apprentissage soit du blocage, soit même de l'inactivation totale de récepteurs nicotiniques spécifiques dans le cerveau.