

LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE

Le cerveau et ses autoroutes de l'information:

Les synapses du cerveau forment des circuits par lesquels passent tous les signaux électriques et chimiques commandant nos pensées et nos actes.

Comprendre les mécanismes grâce auxquels le cerveau guide nos faits et gestes quotidiens, des compétences motrices les plus simples aux tâches cognitives les plus complexes, est l'une des grandes quêtes des neurosciences. Une quête d'ailleurs pas purement académique, puisque les réponses des chercheurs permettront aussi de développer des traitements contre quantité de désordres affectant le cerveau et l'organisme humain en général.

Au prix de dizaines d'années d'un patient travail, les chercheurs ont acquis une vision relativement précise des processus étroitement orchestrés et formidablement complexes par lesquels les cellules du cerveau (*neurones*) communiquent entre elles, un phénomène appelé *transmission synaptique*. Au coeur de ce processus se trouve un groupe de molécules chimiques, les *neurotransmetteurs*, qui, en tant que messagers du cerveau, assurent la transmission des signaux nous permettant de pointer un index, de respirer le parfum d'une fleur ou de nous rappeler un souvenir d'enfance. Le signal qui se propage le long de l'*axone*, prolongement unique du neurone, est essentiellement électrique, mais il a besoin, pour transporter son message à travers la *synapse*, région de contact remplie de liquide entre deux neurones, de substances chimiques connues sous le nom de neurotransmetteurs.

Jusqu'ici, les chercheurs en ont identifié plus de cent. Stimulant ou inhibant d'autres neurones, ou modulant finement leur action, ils ont chacun un rôle bien spécifique. Certains sont des messagers d'alarme qui, en mettant en éveil d'autres systèmes de l'organisme leur

permettent de répondre à un danger ou à un stress. D'autres accélèrent la transmission de l'information d'une structure à l'autre du cerveau. Au niveau le plus fondamental, toutes nos actions, nos pensées, nos humeurs et nos émotions - tout ce qui nous fait ce que nous sommes - sont contrôlées par ces substances chimiques omniprésentes dans le cerveau.

Sprinters d'une course de relais chimique

Les neurotransmetteurs sont les sprinters d'une course de relais non-stop; le témoin qu'ils se passent est encodé de messages chimiques déterminant l'activité de chacun de nos organes. Ce sont eux qui commandent aux muscles des jambes de propulser le corps en avant ou aux cellules de l'oreille d'extraire d'une multitude de bruits de fond un son précis pour le traiter. Le coup de pistolet du starter est un signal électrique qui pulse à travers un neurone pour mettre en piste un ou plusieurs neurotransmetteurs porteurs d'instructions chimiques destinées à la cellule voisine. Cette course, d'une durée de quelques dizaines de millisecondes, se déroule simultanément dans des millions, voire des milliards des quelque 100 milliards de cellules nerveuses que contient le cerveau.

Cette course de relais interneuronale a pour site des jonctions spécialisées se situant au point où l'axone de la cellule nerveuse, c'est-à-dire les prolongements filamenteux formant les grandes voies des autoroutes de l'information du cerveau, touchent presque la membrane du neurone qui reçoit le message, ceci le plus souvent au niveau d'un prolongement neuronal appelé *dendrite*. Entre les deux se trouve la synapse, minuscule fente séparant le neurone *présynaptique*, qui transmet le signal, du dendrite *postsynaptique*, qui le reçoit.

De minuscules poches ou *vésicules* situées du côté axonal des synapses fourmillent de neurotransmetteurs qui n'attendent qu'une chose: le signal électrique qui, se propageant le long de l'axone, va les

faire entrer en action. Lorsque ce signal arrive, les vésicules fusionnent avec la surface de l'axone et libèrent leur charge de neurotransmetteurs dans la synapse, où ils se lient aux *récepteurs* du neurone postsynaptique. Situés à la surface des cellules, les récepteurs sont des molécules ayant une structure parfaitement adaptée à celle de certains neurotransmetteurs. Le récepteur est la serrure, le neurotransmetteur la clé. Quand la « clé » trouve la bonne « serrure », la cellule qui reçoit est activée, c'est-à-dire branchée ou débranchée, selon que le neurotransmetteur est un activateur (qui branche la cellule) ou un inhibiteur (qui la débranche).

Il existe aussi des facteurs dont le rôle est de moduler ce processus. Le même neurotransmetteur peut avoir plusieurs récepteurs, ayant chacun une fonction bien spécifique. Ainsi connaît-on 15 récepteurs de la sérotonine. Certains sont associés à la dépression, d'autres à la prise de poids et aux hallucinations. Chaque cellule nerveuse est équipée de certains types seulement de récepteurs et ne peut donc être activée que par des types correspondants de neurotransmetteurs. Certains neurotransmetteurs peuvent avoir des effets opposés, c'est-à-dire inhiber certains récepteurs et en stimuler d'autres. Les cellules nerveuses peuvent aussi avoir des quantités très différentes de récepteurs, si bien que le même neurotransmetteur exercera des effets très différents selon la région du cerveau où il est libéré.

Implications pathologiques et thérapeutiques

Sachant que beaucoup de neurotransmetteurs sont impliqués dans des maladies neurologiques, les chercheurs ont pu mettre au point des stratégies thérapeutiques efficaces. Certaines cellules nerveuses peuvent être endommagées ou détruites selon qu'elles reçoivent une quantité trop grande ou trop petite de certains neurotransmetteurs. Exemple, le glutamate, un neurotransmetteur présent dans toutes les régions du cerveau. Libéré à concentrations excessives, il a sur les cellules nerveuses un effet toxique qui ne serait pas étranger aux

lésions cérébrales observées à la suite d'accidents ischémiques. Autre exemple, la dopamine. La déplétion en dopamine est une des principales caractéristiques de la maladie de Parkinson, alors qu'une présence excessive de ce neurotransmetteur joue un rôle dans la schizophrénie, une gravissime maladie neuropsychiatrique dont souffrent des centaines de milliers de personnes. Dans la maladie d'Alzheimer, les cellules utilisant l'acétylcholine semblent être les principales victimes de l'atrophie des neurones qui caractérise cette forme de démence.

Nombreuses sont, parmi les substances pharmaceutiques utilisées dans le traitement des troubles de l'humeur et autres pathologies cérébrales, celles qui agissent sur la production ou l'absorption des neurotransmetteurs. Quelques-uns des antidépresseurs les plus efficaces interviennent dans le transport de la sérotonine, améliorant la présence de celle-ci dans le cerveau et corrigeant ainsi le déficit de cette substance associé à la dépression. Les deux médicaments maintenant disponibles contre la maladie d'Alzheimer agissent sur l'enzyme assurant la dégradation de l'acétylcholine. Ainsi, au fur et à mesure qu'ils sauront mieux quels sont les neurotransmetteurs qui contrôlent telle ou telle fonction précise du cerveau, les chercheurs pourront mettre au point des traitements rationnels, capables de corriger les déséquilibres et rétablir les fonctions normales.

Mais les récepteurs fournissent encore aux concepteurs de stratégies thérapeutiques une autre cible pouvant s'avérer fructueuse. Grâce aux progrès réalisés ces dernières années, on sait en effet caractériser avec précision la forme, les dimensions et les activités de bon nombre de récepteurs. En s'appuyant sur ces informations, il est donc possible de commencer à concevoir des stratégies visant à manipuler chimiquement les récepteurs, de manière à les induire à ouvrir ou fermer leurs «écluses», c'est-à-dire à refuser ou recevoir les neurotransmetteurs se dirigeant vers eux. Les connaissances acquises sur les fonctions des récepteurs sont à la base de bon nombre des

traitements le plus récemment proposés contre certaines maladies neurologiques, ainsi que de ceux qui se trouvent actuellement au stade de développement préclinique.

Le Naltrexone, médicament utilisé pour le traitement de l'alcoolisme, en est un bon exemple. Il agit, en effet, en inhibant les récepteurs des endorphines, substances chimiques naturellement présentes dans le cerveau et imitant les opioïdes, que l'on appelle aussi récepteurs de la morphine. D'autres substances de la classe des antagonistes des opioïdes sont actuellement à l'essai.

Que se passe-t-il « en aval des récepteurs »?

A partir du moment où un neurotransmetteur a activé un récepteur, le signal chimique induit au niveau du neurone postsynaptique un effet physiologique spécifique. Des centaines de laboratoires étudient actuellement les phénomènes biochimiques qui se produisent « en aval des récepteurs », c'est-à-dire tout de suite après leur activation. Le Dr Paul Greengard, spécialiste de neurobiologie moléculaire à Rockefeller University, a conduit dans ce domaine des travaux de pointe, qui lui ont valu la "Charles A. Dana Award in Health" pour 1997.

Le Dr Greengard et d'autres étudient depuis près de 50 ans la cascade de phénomènes qui se produisent au sein du neurone récepteur. Ils ont enrichi de connaissances fondamentales notre savoir des fonctions des neurotransmetteurs et de leurs interactions. Ils ont découvert dans la cascade un élément critique qui est un phénomène biochimique appelé phosphorylation des protéines, processus au cours duquel une molécule de phosphate se fixe sur une protéine. Le stade de phosphorylation auquel se trouve une protéine donnée détermine les effets physiologiques qu'aura celle-ci et peut donc avoir un profond impact sur la fonction cérébrale. Il est généralement reconnu de nos jours que la phosphorylation des protéines est le mécanisme de

régulation central de la cellule nerveuse et qu'il module à la fois la libération des neurotransmetteurs par le neurone présynaptique ainsi que les effets que ceux-ci ont à l'intérieur du neurone postsynaptique.

Elucider les phénomènes moléculaires et cellulaires participant à la transmission synaptique et identifier les multiples facteurs qui les modulent sont deux domaines de recherche extrêmement importants. Cette recherche devrait améliorer la compréhension des fonctions fondamentales du système nerveux central et le développement de traitements capables de soulager les souffrances qu'endurent des millions de personnes atteintes de troubles neurologiques et psychiatriques. Si les progrès réalisés dans cette voie ont été extraordinaires, il reste néanmoins beaucoup de territoires inexplorés dans ce qui constitue l'une des plus grandes quêtes des neurosciences.