

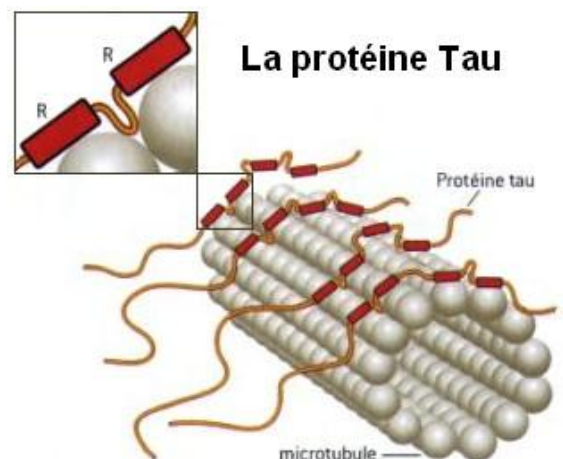
CHAPITRE I :

TRAÇABILITE DU SIGNAL NERVEUX

I.1. LE FLUX (TRANSPORT) AXONAL :

Un système complexe de transport axonal permet à différents composants intracellulaires, métabolites et catabolites de se déplacer dans les axones, dans les deux sens, entre le corps cellulaire et les extrémités axonales d'un même neurone. C'est les microtubules neuronaux qui sont responsables de ce flux, encore appelés neurotubules, ils sont formés par l'assemblage de polymères de tubuline alpha et beta. Les microtubules sont en permanence assemblés et désassemblés à leur deux extrémités mais suivant des vitesses différentes. Ce phénomène nécessite la présence de GTP et permet de définir une polarité aux microtubules avec une extrémité se polymérisant plus rapidement notée par le signe (+) et une extrémité se polymérisant moins rapidement et notée par le signe (-).

Dans les axones, à la différence des dendrites, la polarité des microtubules est uniforme et toutes les extrémités (+) sont orientées vers les terminaisons axonales. Par ailleurs, certaines protéines associées aux microtubules (MAP) sont spécifiques des neurones. Il s'agit de la protéine MAP2 et de la protéine tau qui toutes deux jouent un rôle majeur dans l'assemblage et la stabilisation des microtubules.



On distingue le transport (ou flux) axonal rapide du transport axonal lent.

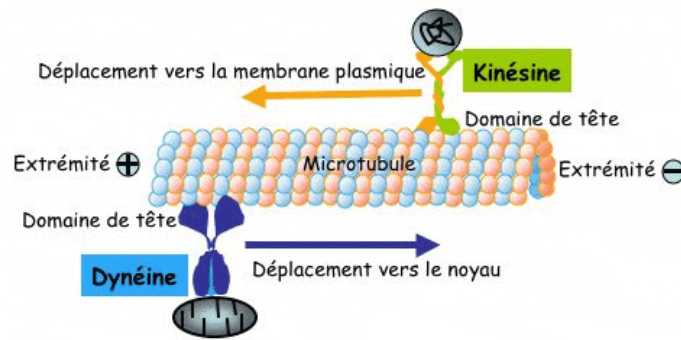
1.1.1) le transport axonal lent : d'une vitesse de 1 à 3 mm par jour, il est exclusivement antérograde et permet le transport de molécules de haut poids moléculaire. Il participe soit au renouvellement du cytoplasme et de la membrane plasmique de l'axone soit à l'élongation des axones observée au cours de la croissance nerveuse ou des processus de régénération axonale.

1.1.2) le transport axonal rapide : d'une vitesse de 100 à 400 mm par jour, il est soit antérograde, soit rétrograde.

a) flux antérograde : ce type de transport concerne des molécules de faible poids moléculaire (neurotransmetteurs, protéines membranaires de l'axone) qui sont transportées dans des vésicules cheminant le long des microtubules. Le mouvement de ces vésicules requière une ATPase nommée kinésine.

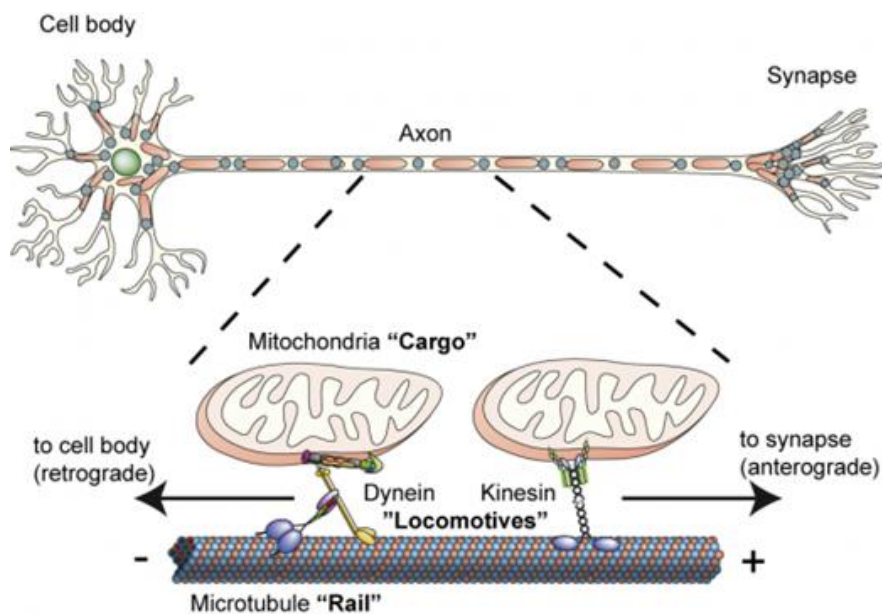
KINÉSINE ET DYNÉINE (PROTÉINES MOTRICES)

Terminaison
axonale



Corps
cellulaire
(péricaryon)

La kinésine va former un pont entre les vésicules et l'**extrémité (-)** des microtubules puis va générer un mouvement **vers l'extrémité (+)** des microtubules en hydrolysant l'ATP. Le même mécanisme de transport antérograde s'applique aux mitochondries.



b) flux rétrograde : ce flux permet le transport vers le soma de deux types de structures observables en microscopie électronique : les **corps plurivésiculaires** et les **corps multilamellaires**.

* **Les corps plurivésiculaires** transportent des molécules membranaires qui soit seront dégradées par les enzymes lysosomales, soit exerceront un effet biologique au niveau du corps cellulaire. C'est le cas par exemple de molécules très importantes pour la survie neuronale, les **neurotrophines**. Les neurotrophines sont des facteurs solubles indispensables à la survie neuronale ainsi qu'à la pousse axonale au cours du développement. La première neurotrophine identifiée est le **NGF (Nerve Growth Factor)**.

Les neurotrophines sont essentiellement synthétisées par les cellules de la névroglie et en particulier par les **astrocytes** et les **cellules de Schwann**. Elles sont captées par des récepteurs membranaires spécifiques exprimés au niveau de la membrane axonale et c'est l'ensemble neurotrophine couplée à son récepteur qui est transporté par voie rétrograde jusqu'au corps cellulaire neuronal. Outre les neurotrophines, de nombreuses molécules captées dans le milieu extracellulaire par les terminaisons axonales sont également transportées jusqu'au corps cellulaire. Ces

molécules permettent d'informer le neurone sur le milieu extracellulaire. Dans certains cas des molécules toxiques sont captées et transportées jusqu'au corps cellulaire. Ce mécanisme pourrait être en cause dans certaines pathologies neurodégénératives. Par ailleurs, des agents infectieux sont également capables de se disséminer par voie axonale rétrograde. C'est le cas en particulier du virus de la rage (d'où le temps d'incubation très long) et du prion (agent infectieux non conventionnel impliqué dans la maladie de la vache folle).

* Les corps multilamellaires contiennent des mitochondries dégénérées qui, à l'issue du transport rétrograde, seront dégradées par l'appareil lysosomal des neurones. Des mitochondries nouvellement générées sont parallèlement transportées via le flux axonal antérograde.

Qu'il s'agisse de corps plurivésiculaires ou de corps multilamellaires, le mécanisme du flux axonal rétrograde fait intervenir une ATPase nommée dynéine. La dynéine va former un pont entre d'une part les corps plurivésiculaires ou multilamellaires et d'autre part l'extrémité (+) des microtubules. Puis, en hydrolysant l'ATP, la dynéine va générer un mouvement vers l'extrémité (-) des microtubules, donc vers le corps cellulaire neuronal.

1.2. Du potentiel d'action à la neurosécrétion pré-synaptique :

1.2.1. L'influx nerveux :

Un neurone donné reçoit simultanément des stimuli excitateurs ou inhibiteurs exprimés par de faibles variations des potentiels de membrane qui diffusent vers le pericaryon puis le cône d'émergence en rayonnant à partir des diverses synapses.

Le déclenchement d'un potentiel d'action au départ de l'axone dépend alors de l'intégration quantitative, topographique et temporelle des divers stimuli reçus. Pour qu'un potentiel apparaisse il faut que la valeur du potentiel membranaire au niveau du cône d'émergence tombe au-dessous d'une certaine valeur seuil : le seuil de déclenchement (modulable). Il faut donc considérer le neurone comme une véritable centrale informative (sinon informatique) qui gère la décision de déclencher ou non le potentiel d'action qui va courir le long de l'axone.

Les stimuli reçus tendent donc à ouvrir quelques canaux Na^+ (canaux de fuite) qui dépolarisent la membrane. Mais la plupart des neurones possèdent simultanément des canaux K^+ similaires qui s'ouvrent immédiatement et viennent repolariser la membrane en s'opposant au déclenchement du potentiel : ce sont les canaux K^+ instantanés. Ce n'est qu'au-delà d'un seuil de dépolarisation atteint, propre à chaque neurone, que les canaux voltages dépendants vont se déclencher. Le potentiel d'action sera alors initié en loi du tout ou rien. Le seuil va donc dépendre d'une intégration du nombre relatif de canaux de fuites Na^+ et K^+ par rapport à celui des canaux voltaïques.

Une fois initié au cône d'émergence la propagation unidirectionnelle est facilitée par l'onde d'hyperpolarisation liée à l'ouverture retardée des canaux voltaïques K^+ : l'hyperpolarisation transitoire associée à la période réfractaire du canal voltaïque Na^+ interdit toute nouvelle dépolarisation, imposant à partir du cône d'émergence que les nouvelles dépolarisation s'effectuent plus en aval sur l'axone, sur des canaux encore au repos.

Lorsque le potentiel d'action propagé arrive à l'extrémité de l'axone, il permet l'ouverture des canaux voltaïques Ca^{++} qui sont spécifiquement localisés dans la région du bouton terminal. L'ouverture de ces canaux permet l'entrée d'un flux massif de calcium. La concentration en Ca^{++} du cytoplasme est alors suffisante pour



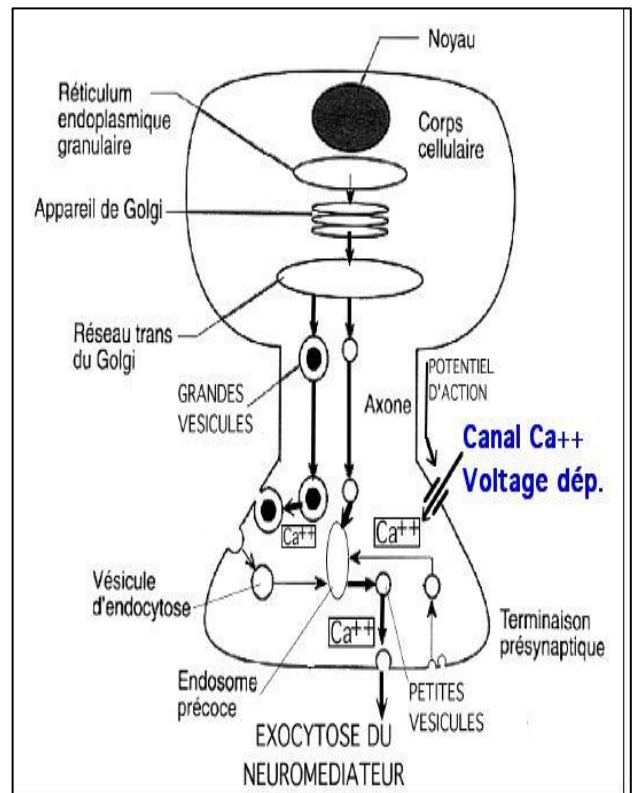
déclencher le processus d'exocytose et le déversement des vésicules synaptiques dans la fente synaptique. L'excès de Calcium est ensuite très rapidement réexporté grâce à l'activation de Ca^{++} ATPases. Les canaux Ca^{++} sont donc de véritables transducteurs, transformant un signal électrique en signal chimique.

Le taux intra-cytoplasmique de Ca^{++} déclenche alors l'exocytose des vésicules synaptiques. Ces dernières diffèrent dans leurs tailles (petites et grandes) et ont des destinations différentes.

1.2.2. Le cycle des grandes vésicules synaptiques :

Les grandes vésicules sphériques ont un mode de cyclage différent de celui des petites vésicules.

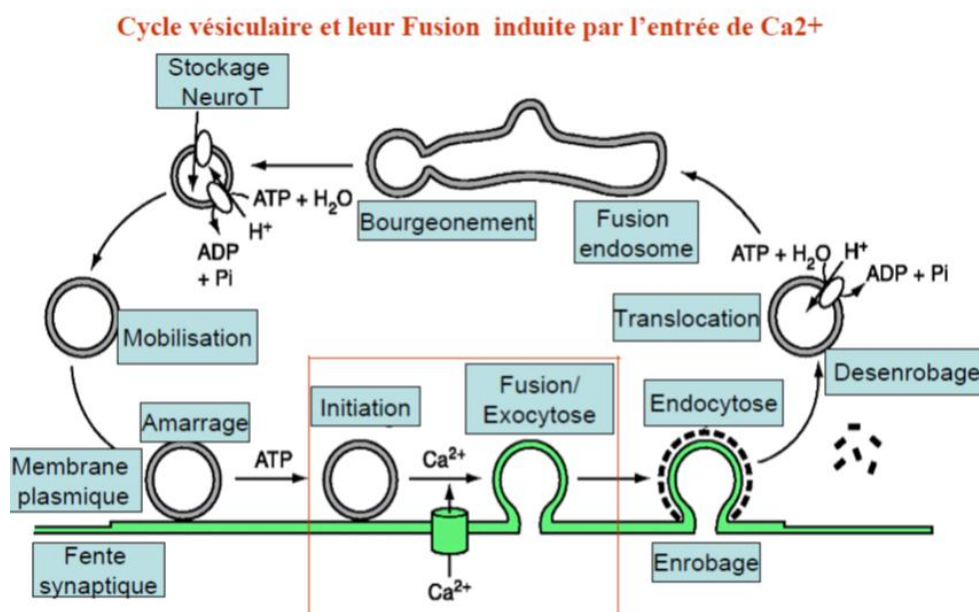
- Elles sont exocytées **plus latéralement** dans les terminaisons, et **non** sur le **site spécifique** de la membrane présynaptique. La **synapsine** et la **synaptobrevine** sont **absentes** ; cette absence pouvant parfaitement expliquer le défaut d'adressage vers la membrane synaptique spécifique.
- Le contenu sécrétoire est élaboré par une voie vésiculaire golgienne avec transfert trans-axonique. La **synaptophysine** est **absente**.
- La **synaptotagmine** est présente et l'exocytose peut être calcium dépendante.



CYCLAGES VESICULAIRES ET MEMBRANAIRES

1.2.3. Le cycle des petites vésicules synaptiques :

La libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique sous l'influence du Calcium correspond à une série d'évènements cycliques :



- 1) **REPLISSAGE DES PETITES VÉSICULES** synaptiques avec les neuromédiateurs synthétisés dans l'axoplasme. La synaptophysine est une molécule de la membrane des vésicules synaptiques qui s'assemble en hexamères et qui servent de pore-canal permettant ce pompage moléculaire (La synaptophysine est apparentée aux connexines constitutives des connexons d'une gap junction).
- 2) **TRANSLOCATION DES VÉSICULES** vers la membrane présynaptique. La synapsine est localisée à la face externe des membranes vésiculaires. Elle est calmoduline- Ca^{++} dépendante (également AMPc dépendante). Elle permet la jonction avec le cytosquelette (via la spectrine) et conduit les vésicules au contact de la membrane présynaptique dans la zone du réseau.
- 3) **LA RECONNAISSANCE DE SITES SPÉCIFIQUES** sur le versant interne de la membrane présynaptique, suivie d'un processus de fusion des membranes aboutissant à l'ouverture de la vésicule synaptique et au déversement du neuromédiateur (ouverture des synaptopores). Le processus de préexocytose des vésicules synaptiques dépend de plusieurs complexes protéiques.
 - Des complexes protéiques d'attachement : SNAPs/SNAREs. Les SNAPs forment un complexe de protéines cytosoliques (SNAPS 25, alpha, bêta, etc). Les SNAPS reconnaissent des SNAREs ; il s'agit de récepteurs au SNAPs localisés à la fois sur la membrane vésiculaire (synaptobrevine = VAMP2 = v-SNARE) et présynaptiques (syntaxine = Stx = t-SNARE).
 - Le NSF, nécessaire à la reconnaissance stéréospécifique SNAPs-SNAREs. En son absence les vésicules s'accumulent près du réseau mais ne fusionnent pas.

N.b :

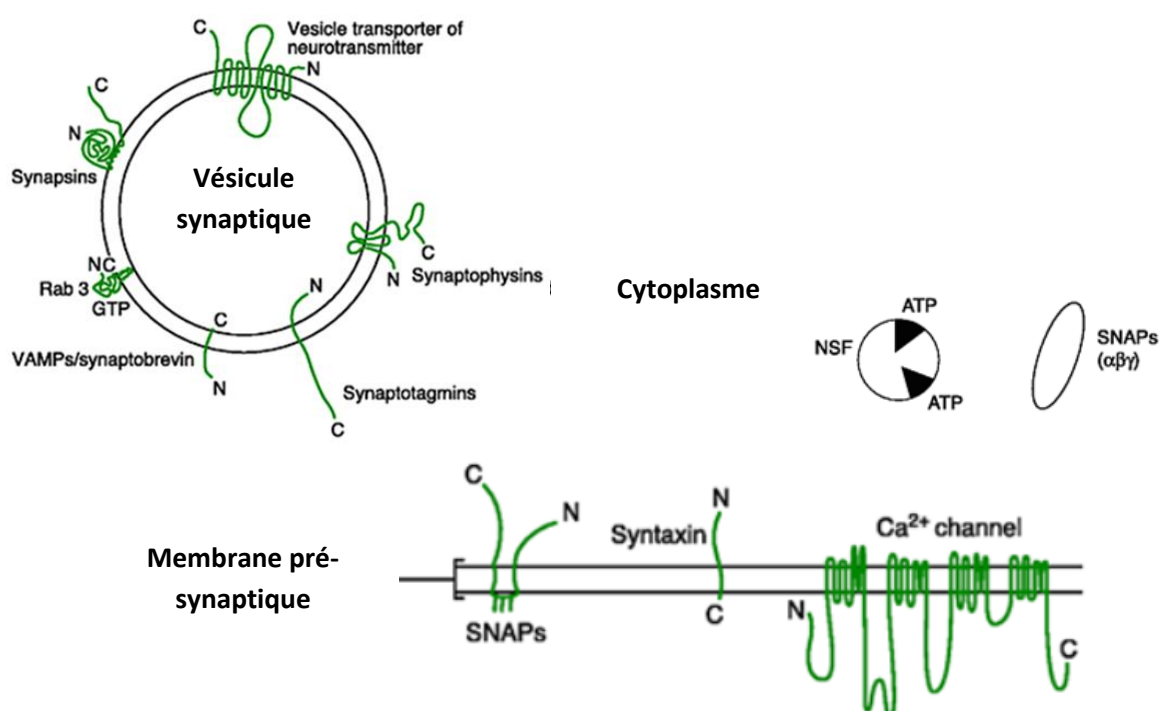
SNARE = Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF) Attachment protein Receptor

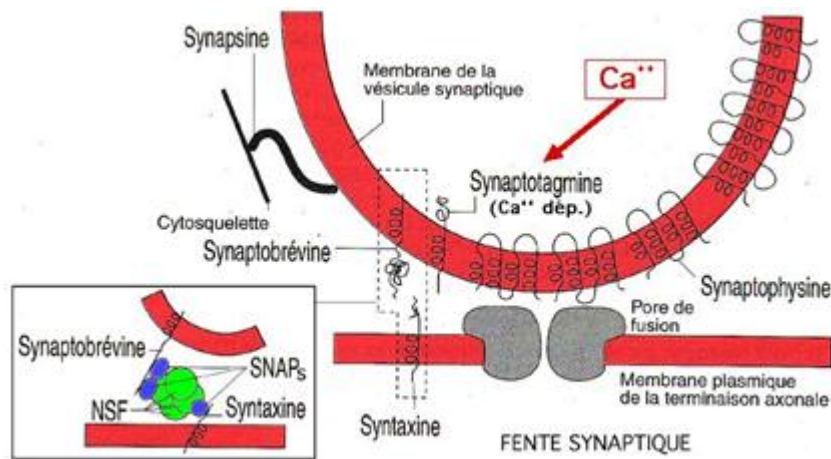
SNAP = Synaptosome Associated Protein

VAMP2 = Vesicular Associated Membrane Protein

NSF = NEM-sensitive factor. **NEM** = N-ethylmaleimide, petite molécule qui inhibe le NSF

- La synaptotagmine molécule transmembranaire des vésicules synaptiques : elle est calcium dépendant et gère la fusion avec la membrane présynaptique au niveau des pores de fusion (synaptopores). NSF et Synaptotagmine sont deux molécules essentielles dans le mécanisme.
- 4) **UN RECYCLAGE DES MEMBRANES** présynaptiques qui implique les endosomes précoces.





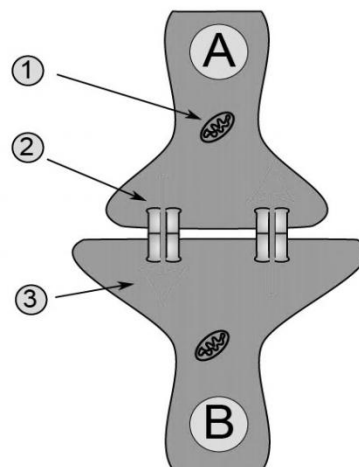
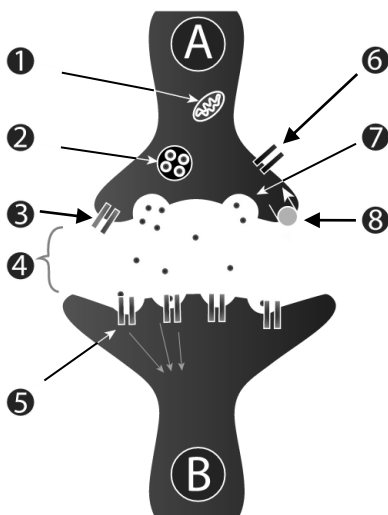
Fusion avec le compartiment accepteur

Les vésicules provenant d'un compartiment ne fusionnent qu'avec un seul type de compartiment = spécificité de fusion entre 2 compartiments.

1.3. TRANSMISSION SYNAPTIQUE :

Les synapses représentent une zone de jonction spécialisée, située à l'endroit où la terminaison d'un axone entre en contact avec un autre neurone ou un autre type de cellule. Les synapses comportent deux éléments distincts, l'élément présynaptique et l'élément postsynaptique dénommés ainsi sur la base du sens de transmission de l'information nerveuse. L'élément présynaptique est généralement composé d'un bouton terminal, alors que l'élément postsynaptique peut être une dendrite, le soma d'un autre neurone ou une cellule non neuronale. L'espace entre la membrane présynaptique et la membrane postsynaptique représente la fente ou l'espace synaptique. Les synapses sont de deux grands types:

- **les synapses chimiques** (Figure de gauche). Légende: A: Neurone présynaptique B: Neurone postsynaptique, 1. Mitochondrie, 2. Vésicules synaptiques remplies de neurotransmetteur, 3. Autorécepteur, 4. Espace (fente) synaptique, 5. Récepteur au neurotransmetteur, 6. Canal calcique, 7. Fusion vésiculaire et exocytose du neurotransmetteur, 8. Pompe de recaptage du neurotransmetteur
- **les synapses électriques** (Figure de droite).



1.3.1. SYNAPSES ELECTRIQUES :

Les synapses électriques sont minoritaires en nombre mais présentes dans tout le système nerveux. De telles synapses sont également trouvées entre de nombreuses cellules non neuronales, comme les cellules gliales, les cellules musculaires lisses, les cellules myocardiques...

Les synapses électriques permettent le passage direct, passif, de courants ioniques d'un neurone à l'autre, par l'intermédiaire de canaux membranaires spécialisés. Les synapses électriques sont situées en jonctions étroites (gap junctions) où l'espace entre les membranes pré- et postsynaptiques n'est que de 3 nm, contre 20 à 50 nm pour les synapses chimiques. Les jonctions étroites comportent, dans la membrane de chaque neurone, des canaux appariés se faisant face avec précision de telle sorte que chaque paire de canaux forme un canal par mise en continuité des canaux de chaque cellule. Chaque canal (connexon) est constitué par la combinaison six petites protéines, les connexines. Ces canaux permettent le passage des ions, mais leur diamètre, de 1 à 2 nm, est suffisamment important pour laisser passer également de petites molécules organiques (ATP, métabolites cellulaires...), directement du cytoplasme d'une cellule au cytoplasme de l'autre. Le passage des courants ioniques se fait de façon passive par ces canaux, ceux-ci créant une continuité électrique entre deux neurones. La source de courant est habituellement le courant de diffusion passive généré localement par le potentiel d'action (PA), comme dans le cadre de la conduction le long de l'axone d'un neurone. Ces jonctions directes permettent une très haute vitesse de transmission d'un neurone à l'autre (le délai synaptique est de l'ordre du 10^e de ms). La transmission est ainsi très rapide et un PA du neurone présynaptique produit, quasi instantanément, un PA dans le neurone postsynaptique.

Dans la majorité des cas, la communication est bidirectionnelle, les échanges ioniques ayant lieu dans les deux sens. Lorsque deux neurones sont ainsi couplés électriquement par des synapses électriques, un PA dans le premier neurone provoque un petit courant ionique qui traverse la synapse électrique et atteint le second neurone. Ce courant est à l'origine d'un potentiel postsynaptique (PPS) dans le second neurone. Parce que la plupart des synapses électriques sont bidirectionnelles, lorsque le second neurone émet un PA, il va, en retour, affecter l'excitabilité du premier neurone et créer à son tour un PPS. Les PPS générés par les synapses électriques dans le cerveau des mammifères sont en général de faible amplitude (< 1mV) et insuffisants pour déclencher un PA dans le neurone postsynaptique. Dans la plupart des cas cependant, un neurone établit des synapses électriques avec de nombreux autres neurones: plusieurs PPS simultanés peuvent en fait exciter correctement un neurone donné. Ceci représente une forme d'intégration synaptique. L'intérêt de ces synapses est de permettre la synchronisation de l'activité neuronale en agissant par excitation réciproque d'une part et de transmettre une information à un niveau très faible, en dessous du seuil de déclenchement des PA d'autre part.

Le rôle précis des synapses électriques varie d'une région du cerveau à une autre. Ces synapses sont souvent trouvées lorsque la fonction de la structure considérée nécessite que l'activité entre neurones voisins soit hautement synchronisée. Ainsi, les gap junctions entre neurones sont-elles particulièrement fréquentes pendant les premiers stades du développement. Les gap junctions permettraient alors à des cellules voisines d'échanger des signaux à la fois électrique et chimique, susceptibles de contribuer à leur croissance et à leur maturation. Initialement, du fait des études faites exclusivement chez le poisson et les invertébrés, les synapses électriques étaient considérées comme « une forme de communication primitive ».

En fait, la différenciation des synapses électriques dans le SNC des mammifères est plus récente que celle de la transmission chimique.

1.3.2. SYNAPSES CHIMIQUES :

Dans le système nerveux de l'homme adulte, en règle générale, la transmission synaptique est d'origine chimique. Les synapses chimiques utilisent des **neurotransmetteurs**, substances chimiques libérées par les neurones présynaptiques, comme support de la communication. Elles sont nettement plus nombreuses que les synapses électriques; leur taille et leur forme varient considérablement dans le système nerveux central. L'information, sous forme d'impulsions électriques se propageant jusqu'à l'extrémité de l'axone, est transformée dans le bouton terminal en un signal chimique qui permet le franchissement de la fente synaptique (ou espace synaptique). Celle-ci a une largeur de 20 à 50 nm, soit 10 fois la largeur de l'espace qui sépare les gap junctions. Au niveau de la membrane postsynaptique, ce signal chimique est en général à nouveau transformé sous forme d'un signal électrique. Le signal chimique est lui-même représenté par un neurotransmetteur, stocké et libéré par les vésicules synaptiques dans la partie présynaptique.

- L'espace synaptique est rempli d'une matrice de protéines extracellulaires fibreuses qui permettent l'adhésion des membranes pré et postsynaptiques.
- L'élément présynaptique est généralement représenté par une terminaison axonique. Celle-ci contient des dizaines de **vésicules synaptiques** de petit diamètre (50 nm) contenant les neurotransmetteurs de type acides aminés et amines et, pour certains neurones, des vésicules de plus grand diamètre (environ 100 nm) appelées **granules de sécrétion** contenant les neurotransmetteurs de type peptides.
- Dans les membranes pré et postsynaptiques sont accumulées des protéines formant des **zones de différenciation membranaire**. Du côté présynaptique, les zones représentant le site de libération des neurotransmetteurs sont appelées **zones actives**. Les vésicules synaptiques sont rassemblées dans le cytoplasme adjacent aux zones actives. Du côté postsynaptique, la zone contenant les récepteurs des neurotransmetteurs qui transforment le signal intercellulaire en signal intracellulaire est appelée la **densité postsynaptique**.

Au niveau du système nerveux central, les synapses peuvent être classées, selon leur portion pré et postsynaptique, en synapses

- axodendritiques, ▪ axosomatiques, ▪ axoaxoniques, ▪ dendrodendritiques

Au niveau du système périphérique, on trouve des synapses entre

- les axones du système nerveux autonome (ou végétatif) et les glandes, les muscles lisses et le cœur ;
- les axones des neurones moteurs de la moelle spinale et les muscles squelettiques. Ces synapses sont les **jonctions neuromusculaires**. La membrane postsynaptique, nommée **plaque motrice**, est organisée en nombreux replis profonds formant l'appareil sous-neural où sont situés les très nombreux récepteurs à l'acétylcholine. La transmission synaptique neuromusculaire est rapide et fiable: normalement un PA dans l'axone moteur déclenche toujours un PA dans la cellule musculaire qu'il innerve. Cette fiabilité vient en partie des spécialisations structurales de la jonction neuromusculaire: la membrane présynaptique contient un grand nombre de zones actives et les replis de la membrane postsynaptique constituent une importante surface de haute densité de récepteurs postsynaptiques.



Comparaison entre synapse électrique et chimique

Synapse électrique	Synapse chimique
– Continuité entre les deux cellules. – Elles utilisent les GAP Jonctions pour la communication – Le mode de transmission de l'information est le courant. – Il n'y a pas de délai dans sa transmission. – Les cellules sont séparées par un espace de 3-4 nm. – La communication est bidirectionnelle.	– Présence d'une fente synaptique. – Les deux cellules sont séparées par un espace de 20-40 nm. – Du point de vue structural : il y'a des zones actives contenant les vésicules et la machinerie sécrétoire ainsi que des récepteurs post-synaptiques. – Le mode de transmission est chimique. – Il y'a un délai de 0,3-5 ms. – La communication est unidirectionnelle.

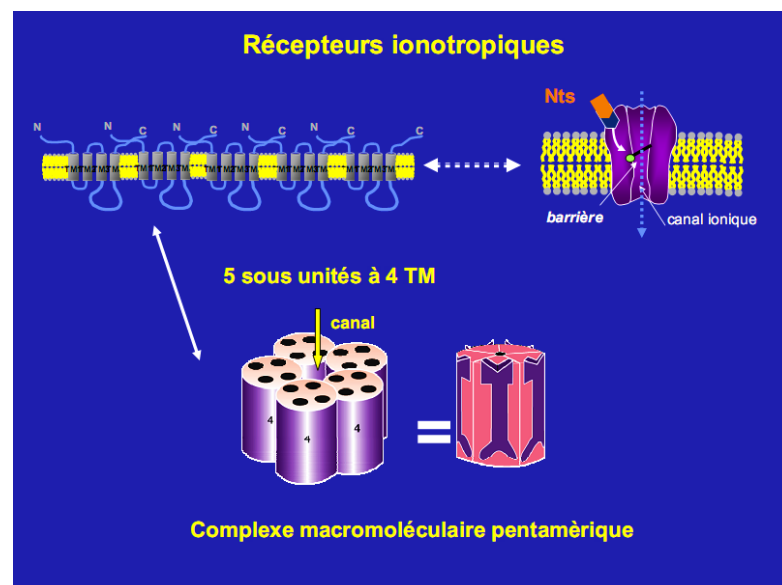
1.4. L'ETAPE POSTSYNAPTIQUE :

Il est évident que le mécanisme d'activation postsynaptique, initie de nouveaux potentiels d'action qui dépendront du type de neurotransmetteur, en fait du type de récepteur reconnu sur la membrane postsynaptique. Il est nécessaire donc d'étudier les différents récepteurs postsynaptiques et les neurotransmetteurs qui puissent exister.

1.4.1. LES RECEPTEURS DE LA MEMBRANE POST-SYNAPTIQUE :

On considère actuellement qu'il existe deux types des récepteurs qui ne s'excluent pas l'un l'autre pour un type de neurotransmetteur ...:

A) les récepteurs de type I : récepteurs-canaux ou récepteurs ionotropes (ou récepteurs ionotropiques) :



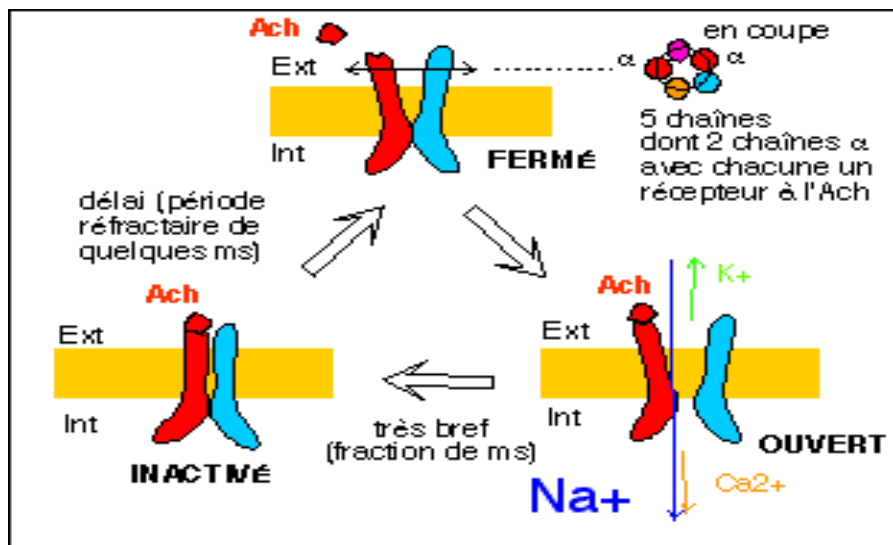
A. Récepteurs Type I : Récepteurs à activité de canal

- Membranaire
- Ce type de récepteur est utilisé par les médiateurs synaptiques
- Couplage direct à un canal ionique
- Effet :
 - dépolarisation : excitateur
 - hyper-polarisation : inhibiteur
- Echelle de temps de la réponse cellulaire : en milliseconde . C'est une transmission instantanée de l'information à travers la synapse
- Structure (Récepteur nicotinique) : 5 sous unités avec 4 domaines transmembranaires

Principaux récepteurs de type I :

- **Récepteur nicotinique de l'ACH** : excitateur (plaque motrice) (Na^+)
- **Récepteur NMDA (Glutamate)** : excitateur (SNC) (Ca^{++} , Na^+)
- **Récepteur GABAA** : inhibiteur (SNC) (Cl^-)

L'exemple type en est le récepteur à l'acétylcholine au niveau de la membrane postsynaptique de la jonction musculaire striée du muscle squelettique. Ce récepteur est formé de 5 sous-unités (dont 2 identiques) de glycoprotéines associées en un canal transmembranaire présentant deux sites de fixation de l'Ach (acétylcholine) au niveau des deux chaînes identiques (alpha). Le modèle proposé explique l'ouverture du canal par changement de conformation à la suite de la fixation des molécules d'Ach sur leur site. Le modèle du canal présente trois états : fermé, ouvert, désensibilisé (fermé mais par une autre "porte" que dans le premier état; on dit aussi inactivé). L'ion entrant serait essentiellement le Na^+ , avec un peu de Ca^{2+} , et l'ion sortant le K^+ (en faible quantité). Dans le cas de la synapse neuromusculaire du muscle strié squelettique le seuil d'apparition d'un PA serait toujours atteint (on parle de quantum d'ACh libéré, qui correspond à une unité nécessaire à la génèse d'un PA postsynaptique).



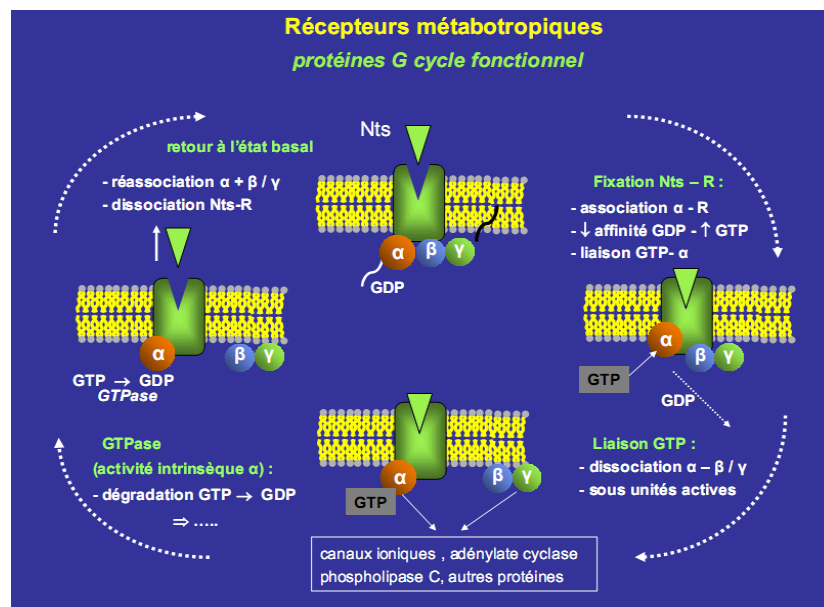
Une représentation schématique d'un récepteur ionotrope à acétylcholine (ACh) ou récepteur ionotrope, le seul récepteur canal CONNU avec certitude (isole, cristallisé, cartographié...)

Il y'a véritablement transduction c'est-à-dire changement de nature du signal : le neurotransmetteur libéré est un signal chimique, le PA est un signal électrique, propagé le long de la membrane de la cellule musculaire. Ce type de récepteurs canaux qui s'ouvrent très vite (*synapses rapides*) existent pour de nombreux neurotransmetteurs (excitateurs : dépolarisants) ou inhibiteurs (hyperpolarisants; en fait, dans ce cas, l'ion qui pénètre semble être le Cl^- qui, essentiellement, s'oppose à une dépolarisation due à d'autres neurotransmetteurs, il

y'a donc plus inhibition qu'hyperpolarisation), aussi bien dans le système nerveux central que dans le système nerveux périphérique : apsesartate, glutamate, Gaba (acide gamma-aminobutyrique), glycine, dopamine, NAdr (noradrénaline), Adr (adrénaline)... La modulation de leur action se ferait essentiellement par la régulation du nombre d'unités réceptrices par unité de surface de la membrane postsynaptique.

- B) les récepteurs de type II : récepteurs métabotropes stimuleraient un second messenger intracellulaire qui à son tour pourrait provoquer soit un changement métabolique soit l'ouverture d'un éventuel canal ionique (leur activation modifierait la perméabilité membranaire à tel ou tel ion).

Appelés encore **récepteurs couplés aux protéines G**, pour le flux d'ions qu'ils génèrent et qui dépend d'une ou de plusieurs étapes métaboliques, ces récepteurs ne comportent pas de canaux ioniques dans leur propre structure. Les récepteurs métabotropes agissent indirectement sur des canaux ioniques postsynaptiques, en activant des molécules intermédiaires, des **protéines transductrices appelées protéines G**. Les trois types de neurotransmetteurs - acides aminés, amines et neuropeptides - peuvent activer ces récepteurs et produire ainsi des réactions postsynaptiques plus lentes, plus durables et plus variées que celles induites par l'activation des récepteurs-canaux.



Ce type de transmission comporte **trois phases** :

1. Les molécules de neurotransmetteur se fixent aux protéines du récepteur enchâssées dans la membrane postsynaptique.
2. Les protéines du récepteur activent les protéines G.
3. Les protéines G activent les protéines représentant les "effecteurs" de la réponse du récepteur.

Les récepteurs métabotropes consistent en une protéine transmembranaire comportant un site de liaison extracellulaire pour le neurotransmetteur (dans la fente synaptique) et un site de liaison intracellulaire pour la protéine G. La protéine G se déplace librement sur la face intracellulaire de la membrane postsynaptique et se présente sous deux conformations fonctionnelles, liée au GTP ou liée au GDP. La protéine G comporte en effet 3 sous-unités protéiques (α , β , γ) et la sous-unité α est capable de se lier au GTP ou au GDP. La liaison du GDP à la sous-unité α entraîne la liaison de la sous-unité α aux sous-unités β et γ et par voie de fait l'inactivation du complexe. A l'inverse, la liaison du GTP à la sous-unité α entraîne la dissociation de la sous-unité α du trimère.

La liaison du neurotransmetteur sur le récepteur entraîne l'activation de la protéine G, c'est-à-dire la liaison du GTP à la sous-unité α au niveau du domaine intracellulaire des récepteurs métabotropes. La protéine G activée se dissocie alors du récepteur: la sous unité α -GTP ou le complexe β - γ vont pouvoir agir sur les "effecteurs". Ceux-ci sont soit des canaux ioniques enchâssés dans la membrane et directement sensibles aux protéines G soit d'autres protéines effectrices qui vont à leur tour modifier directement ou indirectement la conductance des canaux ioniques. Ces protéines effectrices sont souvent des enzymes comme l'adényl cyclase, les phospholipases... à l'origine d'étapes métaboliques intermédiaires responsables de toute une variété de réponses postsynaptiques. Les molécules synthétisées par ces enzymes sont appelées **seconds messagers** (le premier messenger est de fait le neurotransmetteur libéré dans l'espace synaptique). Les seconds messagers diffusent plus loin dans le cytosol où elles peuvent activer d'autres enzymes, capables elles-mêmes de réguler le fonctionnement des canaux ioniques et modifier le métabolisme cellulaire. Les protéines G peuvent ainsi modifier les propriétés des canaux ioniques directement ou indirectement par activation de **diverses voies intracellulaires**. Celles-ci utilisent les seconds messagers qui exercent la modulation finale sur les canaux.

B. Récepteurs Type II : Récepteurs couplés au PG

- Membranaires
- Couplage indirect (via une protéine G) à un effecteur:
 - Une enzyme (adényl-cyclase, phospholipase A2, C, D)
 - Un canal ionique (Ca^{++} , K^{+} ou Na^{+})
- Cet effecteur va également changer la concentration intracellulaire du

second messenger (AMPC, Ca^{++} , phosphoinositides et GMPC).

- Échelle de temps : en seconde
- Structure : 400 à 500 AA (7 DT)

Principaux récepteurs de type II:

- Récepteurs adrénergiques : α 1, α 2, β 2
- Récepteurs muscariniques de Ach: M 1, M 3
- Récepteurs dopaminergiques : DA 1, DA 2
- Récepteurs à l'angiotensine II (AgII) : AT 1

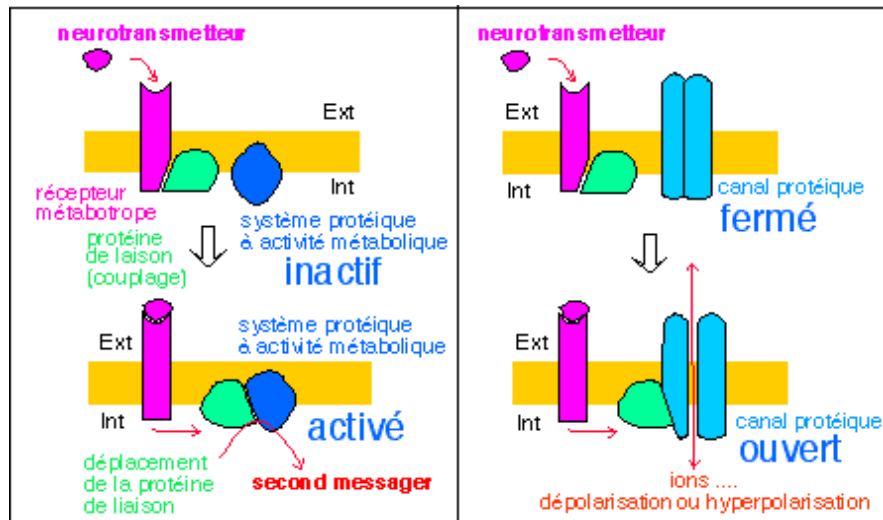
Structure:

- Une seule chaîne polypeptidique à 7 domaines transmembranaire formant une hélice
- Protéine G : attachée au domaine cytoplasmique de la membrane

Il existe un très grand nombre de variantes de chaque sous-unité protéique constituant la protéine G, ce qui permet, par combinaison différente, la constitution d'un très grand nombre de types de protéine G. La nature des différentes étapes enzymatiques qui suivent l'activation de ces récepteurs dépend de la combinaison des sous-unités des protéines G.

Les effets postsynaptiques liés aux récepteurs couplés aux protéines G sont donc plus lents, plus durables et plus variés que les effets liés aux récepteurs ionotropes. Le délai et la durée de la réponse peut aller de quelques centaines de ms si l'activation des canaux par la protéine G est directe à plusieurs minutes ou heures si l'activation est indirecte. C'est principalement la mise en jeu de ces cascades de réaction qui explique le délai et la durée prolongées d'action liés à ces récepteurs. Certaines de ces réactions conduisent à l'activation de protéines régulatrices de la transcription génique; dans ce cas, la durée d'action peut s'étendre sur plusieurs mois ou d'avantage encore. Les neurotransmetteurs participent ainsi au codage à long terme des informations nerveuses. Quelle que soit leur type, le mécanisme d'action des protéines G reste cependant similaire.

Ces récepteurs seraient donc à action plus lente mais plus facilement modulables selon l'état physiologique de la cellule (**synapses lentes et modulables**). On connaît leur existence pour des neurotransmetteurs (parfois appelés neuromodulateurs) comme la dopamine, la NAdr, l'Adr, la sérotonine, l'histamine, les enképhalines....



Une représentation schématique de deux types THÉORIQUES de **récepteurs métabotropique**; à gauche un récepteur associé à une protéine à activité métabolique, qui intervient dans le fonctionnement cellulaire grâce à un **second messenger**; et à droite, un récepteur métabotropique associé à un canal ionique (dont l'existence est supposée mais aucun n'a été isolé à ce jour à ma connaissance); selon l'ion qui passe dans le canal et selon le sens de son passage on peut avoir une action excitatrice ou dépolarisante ou inhibitrice ou hyperpolarisante.

1.4.2. SECONDS MESSAGERS CYTOPLASMIQUES :

A. L'AMPC

- premier second messenger décrit
- synthétisée par l'adényl -cyclase qui est activée par des protéines Gs et inhibée par des Gi
- hydrolysée par des phosphodiésthérases
- active des protéines kinases A qui régulent plusieurs protéines intracellulaires (figure)

B. Calcium (Ca^{2+})

- très utilisé par la cellule.
- second messenger ubiquitaire
- régulé par plusieurs canaux membranaires
- l'augmentation de la concentration du calcium [Ca^{2+}] est à l'origine de multiples réponses:
 - Contraction de la fibre musculaire
 - Sécrétion de certaines substances
 - Division cellulaire

C. L'inositol1,4,5-triphosphate (IP3) et le diacylglycérol (DAG)

- la conséquence d'une hydrolyse du PIP2 (lipide membranaire) par une phospholipase C.
- L'IP3 régule la libération du Ca^{2+} à partir de ses sites de stockage intracellulaires
- Le DAG et le Ca^{2+} activent une protéine kinase C dépendante (comme la protéine kinase A) de l'AMPC.

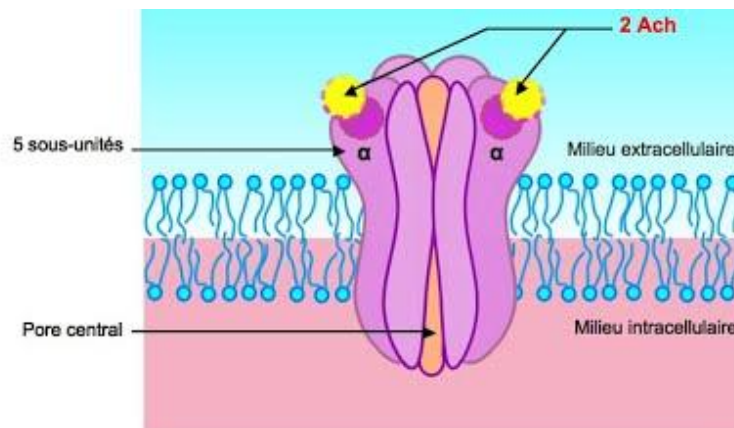
1.4.3. PRINCIPAUX RECEPTEURS :

Un même neurotransmetteur peut activer les deux types de récepteurs et provoquer au sein d'une même synapse des effets rapides et prolongés. Tous les neurotransmetteurs de type neuropeptide utilisent par contre des récepteurs de type métabotropes. Les deux types de récepteurs peuvent subir une **désensibilisation**: il s'agit de la diminution de l'amplitude de la réponse postsynaptique si le neurotransmetteur est présent en permanence (par exemple lors d'une salve de PA).

A. Récepteurs de l'Acétylcholine (ACh)

Ils sont de deux types:

- Récepteurs ionotropes (nicotiniques)



Les récepteurs nicotiniques sont de gros complexe protéique constitué de 5 sous-unités formant un pore central, le canal ionique. Les canaux ioniques activés par l'ACh sont perméables à la fois au Na^+ et au K^+ . Il s'agit d'un récepteur à action rapide présent dans la jonction neuromusculaire et dans certaines synapses neuro-neuronales. Les différents types de récepteurs se distinguent les uns des autres par le type d'assemblage des sous-unités. L'assemblage dans les synapses neuro-neuronales est de type $3\alpha, 2\beta$; dans les jonctions neuromusculaires, il est de type $2\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ou $2\alpha, \beta, \gamma, \epsilon$. Les sous-unités α représentent le site de liaison des molécules d'ACh. Figure: Récepteur nicotinique à l'ACh.

Les récepteurs nicotiniques se trouvent dans les synapses entre les fibres pré- et post-ganglionnaires des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Ils sont également présents dans de nombreuses terminaisons nerveuses non-végétatives, par exemple, à la jonction neuromusculaire.

De très nombreuses toxines bloquent la jonction neuromusculaire. Par exemple, en se liant aux récepteurs nicotiniques de l'ACh, certains venins de serpent provoquent une paralysie en empêchant l'ACh d'ouvrir les canaux ioniques postsynaptiques. Le même principe est utilisé par les indiens d'Amérique du Sud qui utilisent le curare : celui-ci bloque également les récepteurs nicotiniques de l'ACh.

- Récepteurs métabotropes (muscariniques) :

Le terme muscarinique provient de la muscarine, un poison d'un champignon vénéneux. Il existe au moins 5 sous-types de récepteurs muscariniques notés M1 à M5, localisés sur toutes les cellules effectrices stimulées par les neurones postganglionnaires du système nerveux parasympathique ainsi que celles stimulées par les neurones cholinergiques postganglionnaires du système nerveux sympathique.

NB : la muscarine active uniquement les récepteurs muscariniques, la nicotine n'active que les récepteurs nicotiniques, l'ACh active les deux types de récepteurs. Les drogues pharmacologiques peuvent bloquer l'un ou l'autre des deux types de récepteurs.

B. Récepteurs du glutamate :

Ils sont de trois types:

- Récepteurs NMDA : récepteurs ionotropes (NMDA = N-méthyl-D-aspartate)
- Récepteurs non NMDA ou récepteurs AMPA/kainate : récepteurs ionotropes
- Récepteurs métabotropes du glutamate (mGluR)

Les récepteurs NMDA et non NMDA sont formés de plusieurs types de sous-unités protéiques qui, en se combinant différemment donnent lieu à une large variété de récepteurs. Les canaux ioniques activés par le glutamate sont perméables à la fois au Na^+ et au K^+ mais également au Ca^{2+} (surtout les récepteurs NMDA). Les PPSE produits par les récepteurs NMDA peuvent donc augmenter la concentration en Ca^{2+} dans la cellule postsynaptique, le Ca^{2+} pouvant de fait agir comme second messager dans les neurones postsynaptiques.

C. Récepteurs du GABA :

Ils sont de 2 types:

- Récepteurs GABA_A: récepteurs ionotropes perméables au Cl^- (d'où une activité inhibitrice: le potentiel de la cellule postsynaptique devient plus négatif que le potentiel seuil). Ce sont des pentamères formés de la combinaison de 5 types de sous-unités protéiques. La diversité des sous-unités explique la diversité des récepteurs GABA_A.
- Récepteurs GABA_B: récepteurs métabotropes

Les benzodiazépines, les barbituriques, l'alcool agissent sur les récepteurs du GABA.

D. Récepteurs de la sérotonine (5-HT) :

Ils sont de 3 classes:

- Récepteurs 5-HT₁ et récepteurs 5-HT₂ : récepteurs métabotropes
- Récepteurs 5-HT₃ : récepteurs ionotropes formant des canaux cationiques non sélectifs

E. Récepteurs de la noradrénaline (NA) et de l'adrénaline (A) :

Les récepteurs adrénérgiques sont principalement de deux types: récepteurs alpha (α) et récepteurs bêta (β). Ces deux types sont ensuite divisés en sous-types bêta₁, bêta₂, alpha₁, alpha₂... en fonction de l'effet exclusif de certaines substances chimiques.

La noradrénaline et l'adrénaline, sécrétées par la médullosurrénale, ont des effets différents selon qu'elles agissent sur les récepteurs α ou β . La NA stimule préférentiellement les récepteurs α et a un effet mineur sur les récepteurs β tandis que l'adrénaline stimule les deux groupes de récepteurs de la même façon. Les effets résultant de la stimulation par la noradrénaline et l'adrénaline sur les organes effecteurs dépendent du type de récepteurs présents sur les organes: par exemple, si un organe ne possède que des récepteurs bêta, seule l'adrénaline stimulera les cellules effectrices de l'organe. Il faut noter par ailleurs que certaines stimulations alpha sont excitatrices alors que d'autres sont inhibitrices ; de même, certaines stimulations bêta sont excitatrices alors que

d'autres sont inhibitrices. De plus, les récepteurs alpha et bêta ne sont pas nécessairement associés à un effet excitateur ou inhibiteur, mais simplement à l'affinité d'une hormone pour les récepteurs dans un organe donné.

Tableau: les récepteurs adrénergiques et leurs fonctions

Récepteurs alpha	Récepteurs bêta
Vasoconstriction	Vasodilatation (β_2)
Dilatation de l'iris	Tachycardie (β_1)
Relaxation intestinale	Augmentation de la force de contraction du myocarde (β_1)
Contraction du sphincter intestinal	Relaxation intestinale (β_2)
Contraction du muscle pilo-érecteur	Bronchodilatation (β_2)
Contraction du sphincter de la vessie	Augmentation de la perte de calories (β_2)
	Glycégénolyse (β_2)
	Lipolyse (β_1)
	Relaxation des muscles de la vessie (β_2)

La fixation du neurotransmetteur, la NA (premier messenger), sur le récepteur β active une protéine G qui, à son tour, active une protéine effectrice, une enzyme intracellulaire, l'adényl cyclase. L'adényl cyclase catalyse la réaction chimique qui transforme l'ATP en adénosine monophosphate cyclique (AMPc) qui diffuse librement dans le cytosol. L'AMPc est ici le second messenger de la transmission synaptique. L'AMPc stimule une autre enzyme, la protéine kinase. Celle-ci catalyse une réaction de phosphorylation qui se traduit par le transfert de groupements phosphates (PO_3) de l'ATP jusqu'à des sites spécifiques situés sur des protéines particulières, les phosphoprotéines. La phosphorylation peut modifier la forme d'une protéine, et donc sa fonction.

Dans certains neurones, une des protéines phosphorylées par l'élévation du taux d'AMPc est un type particulier de canal potassique de la membrane dendritique. La phosphorylation provoque la fermeture du canal potassique, réduisant ainsi la conductance au potassium de la membrane. La diminution de la conductance potassique augmente la résistance de la membrane et facilite la transmission de la dépolarisation le long de la dendrite. Les synapses excitatrices distales, d'action faible sur la genèse du PA, deviennent plus efficaces pour dépolariser la zone d'initiation des PA au-delà du seuil. La cellule devient donc **plus excitable**. Ainsi, la fixation de la noradrénaline aux récepteurs β modifie peu le potentiel membranaire en elle-même mais elle accroît la réponse induite par un autre neurotransmetteur au niveau d'une synapse excitatrice. Ce processus, impliquant plusieurs intermédiaires, prolonge l'activité synaptique qui peut durer plus longtemps que la présence du neurotransmetteur lui-même dans l'espace synaptique.

Dans d'autres types de cellules, l'AMPc, en combinaison avec d'autres enzymes, peut induire des changements fonctionnels inverses sur l'excitabilité cellulaire.

1.4.4. NEUROTRANSMETTEURS (voir document PDF synthèse, dégradation et recapture, voies et centres des neurotransmetteurs) :

Les neurotransmetteurs peuvent être classés, en gros, en deux catégories : les neurotransmetteurs "classiques" ou à petites molécules, et les neuropeptides, relativement plus volumineux. Dans la catégorie des



neurotransmetteurs à petites molécules, les amines biogènes (dopamine, noradrénaline, sérotonine et histamine) sont souvent traitées comme un groupe distinct, à cause de leur similarité en termes de propriétés chimiques.

Neurotransmetteurs à petites molécules		
Type	Neurotransmetteur	Effet post-synaptique
	Acétylcholine	Excitateur
Acides aminés	Acide gamma-aminobutyrique (GABA)	Inhibiteur
	Glycine	Inhibiteur
	<u>Glutamate</u>	Excitateur
	Aspartate	Excitateur
Amines biogènes	<u>Dopamine</u>	Excitateur
	Noradrénaline	Excitateur
	Sérotonine	Excitateur
	Histamine	Excitateur

Neuropeptides
<u>Corticolibérine</u>
Corticotrophine (ACTH)
Bêta-endorphine
Substance P
Neurotensine
Somatostatine
Bradykinine
<u>Vasopressine</u>
Angiotensine II

Ajoutons qu'on connaît aujourd'hui plus d'une centaine de neurotransmetteurs et que la liste ne cesse de s'allonger. Parmi les plus répandus, citons :

- l'acétylcholine (Ach), une amine quaternaire excitatrice qui est dégradée dans la fente synaptique par l'acétylcholinestérase ;
- l'aspartate et le glutamate, deux acides aminés excitateurs qui sont recaptés ;
- le GABA (acide γ amino-butyrrique), un acide γ aminé (qui n'entre donc pas dans la composition des protéines) qui est le principal inhibiteur du système nerveux et qui est recapté ;
- la glycine, un autre acide aminé inhibiteur également recapté ;
- l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine, trois catécholamines synthétisées à partir de la tyrosine qui peuvent être excitatrices ou inhibitrices et qui sont en grande partie recaptées ;
- la sérotonine, une indolamine synthétisée à partir du tryptophane qui peut être excitatrice ou inhibitrice et qui est recaptée ;
- la substance P, un petit peptide de onze acides aminés excitateurs qui fut le premier neuropeptide découvert et qui est dégradé dans la fente synaptique.

A. Sérotonine

Même si la proportion de sérotonine contenue dans le SNC représente moins de 2% de sa quantité totale dans l'organisme, elle joue un rôle très important dans toute une gamme de fonctions cérébrales. Elle est synthétisée à partir d'un acide aminé, le tryptophane.

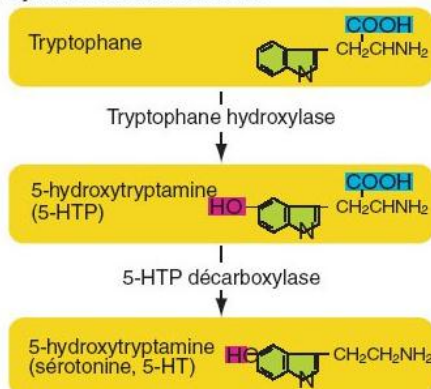
Dans le cerveau , la sérotonine est localisée principalement dans les voies nerveuses partant des noyaux de raphé, un groupe de noyaux au centre de la formation réticulée dans le



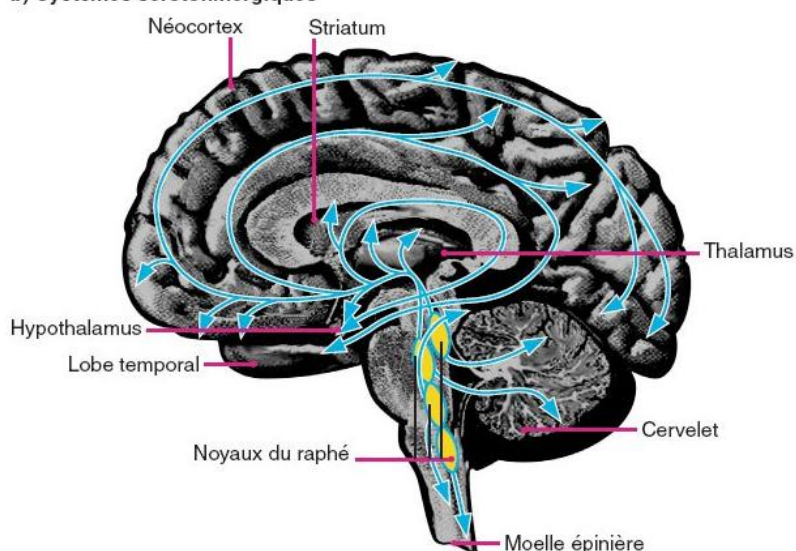
mésencéphale, le pont et le bulbe rachidien. Ces voies sérotoninergiques s'étendent partout dans le tronc cérébral, le cortex cérébral et la moelle épinière. En plus du contrôle de l'humeur, la sérotonine est associée à une grande variété de fonctions, y compris la régulation du sommeil, la perception de la douleur, la température, la tension artérielle et l'activité hormonale.

A l'extérieur du cerveau, la sérotonine exerce plusieurs actions importantes, particulièrement dans les systèmes gastro-intestinal et cardio-vasculaire.

a) Synthèse de la sérotonine



b) Systèmes sérotoninergiques



Les récepteurs de la sérotonine

Type	Distribution	Rôles présumés
5-HT ₁	Encéphale, nerfs intestinaux	Inhibition des neurones, effets sur le comportement, vasoconstriction cérébrale
5-HT ₂	Encéphale, cœur, poumons, muscles lisses, appareil gastro-intestinal, vaisseaux sanguins, thrombocytes	Excitation des neurones, vasoconstriction, effets sur le comportement, dépression, anxiété
5-HT ₃	Système limbique, SNA	Nausée, anxiété
5-HT ₄	SNC, muscles lisses	Excitation des neurones, gastro-intestinal
5-HT _{5, 6, 7}	Encéphale	Inconnu

B. Noradrénaline

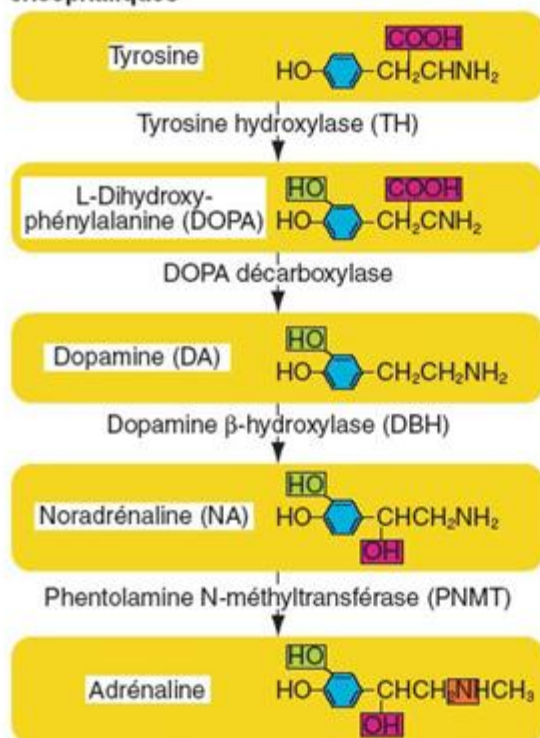
La noradrénaline est classée comme neurotransmetteur monoamine et les neurones noradrénergiques se trouvent dans le locus coeruleus, le pont et la formation réticulée dans l'encéphale. Ces neurones envoient des prolongements jusqu'au cortex, l'hippocampe, le thalamus et le mésencéphale. La libération de noradrénaline tend à accroître le niveau d'activité excitatrice dans l'encéphale et les voies noradrénergiques participeraient tout particulièrement au contrôle de fonctions telles que l'attention et l'éveil.

A l'extérieur du cerveau, la noradrénaline joue un rôle important dans le système nerveux autonome – celui qui coordonne la réponse "combat ou fuite". En conséquence, du point de vue de l'organisme en général, les altérations de l'activité noradrénergique peuvent avoir des répercussions sur toute une gamme de fonctions, parmi lesquelles la fréquence cardiaque, la tension artérielle et l'activité gastro-intestinale. Ceci explique le vaste profil d'effets secondaires associé aux médicaments qui affectent les neurotransmetteurs monoamines, parmi lesquels figurent les antidépresseurs tricycliques.

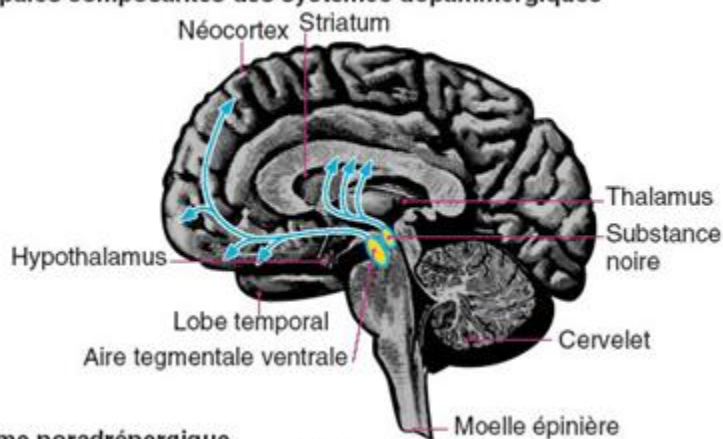
C. Dopamine

La dopamine, elle aussi, est classée parmi les neurotransmetteurs monoamines; elle est concentrée dans des masses de neurones très spécifiques portant le nom collectif de noyaux gris centraux. Les neurones dopaminergiques sont largement distribués partout dans l'encéphale et concentrés dans trois systèmes (voies) dopaminergiques importants : la voie nigro-striée, la voie mésocorticolimbique et la voie tubéro-infundibulaire. Une diminution de la concentration de la dopamine cérébrale est un facteur contribuant à la maladie de parkinson, tandis qu'une augmentation de la concentration de la dopamine joue un rôle dans le développement de la schizophrénie.

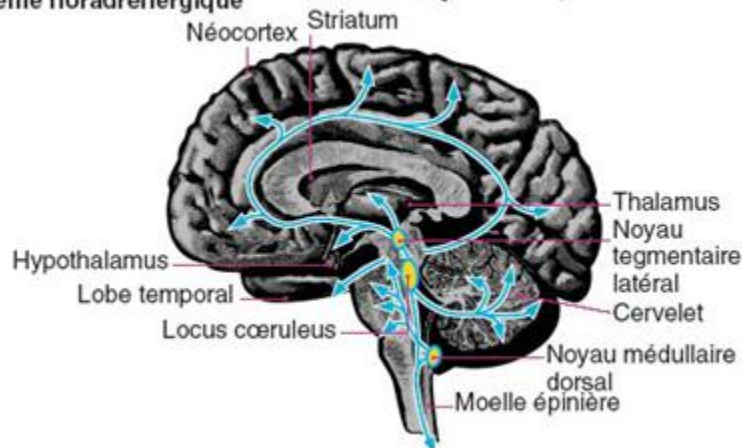
a) Biosynthèse des catécholamines et voies catécholaminergiques encéphaliques



b) Principales composantes des systèmes dopaminergiques



c) Système noradrénergique



Les récepteurs de la noradrénaline

Type	Distribution	Rôles présumés
Alpha1	Encéphale, cœur, muscles lisses	Vasoconstriction, contrôle des muscles lisses
Alpha2	Encéphale, pancréas, muscles lisses	Vasoconstriction, effet pré-synaptique (décontractant) sur le système gastro-intestinal
Beta1	Cœur, encéphale	Fréquence cardiaque (augmentation)
Beta2	Poumons, encéphale, muscles squelettiques	Broncho-relaxation, vasodilatation
Beta3	Cellules effectrices post-synaptiques	Stimulation des cellules effectrices

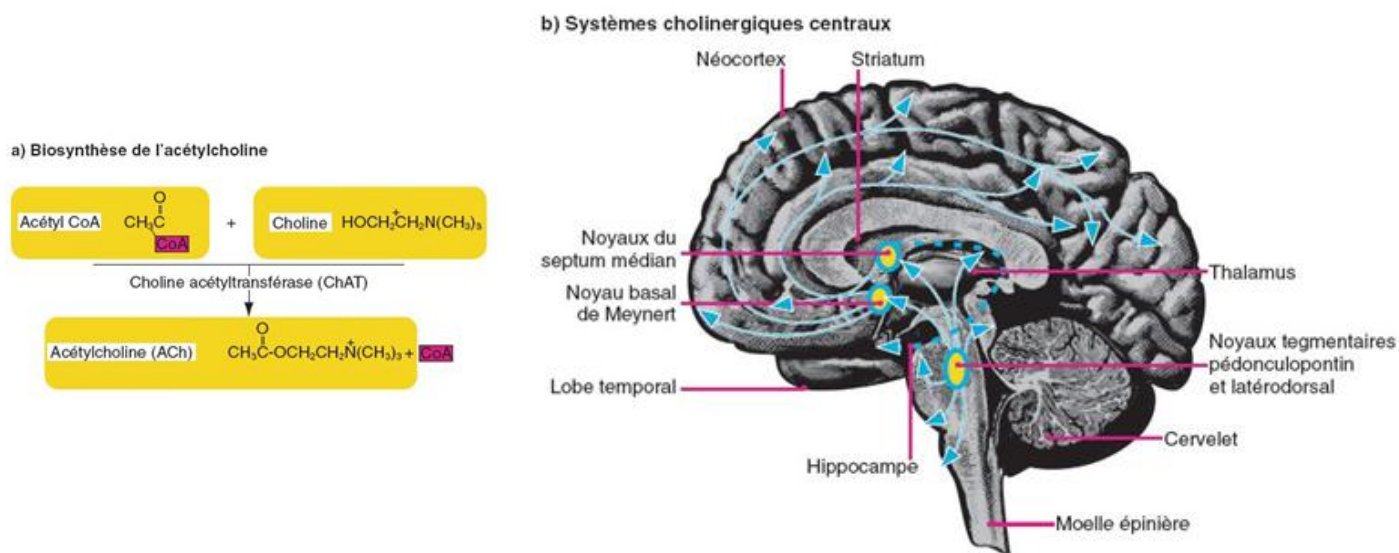
Les récepteurs de la dopamine

Type	Distribution	Rôles présumés
D1, 5	Encéphale, muscles lisses	Stimulant, rôle dans la schizophrénie?
D2, 3, 4	Encéphale, système cardiovasculaire, terminaisons nerveuses présynaptiques	Inhibiteur, rôle dans la schizophrénie?

D. Acétylcholine

L'acétylcholine "agit" ou "est transmise" par le biais de voies cholinergiques concentrées principalement dans certaines régions particulières du tronc cérébral, que l'on croit impliquées dans les fonctions cognitives, surtout dans la mémoire. De graves lésions de ces voies seraient à l'origine de la maladie d'Alzheimer.

A l'extérieur du cerveau, l'acétylcholine est le principal neurotransmetteur dans le système nerveux parasympathique – qui contrôle des fonctions comme la fréquence cardiaque, la digestion, la salivation et la fonction vésicale. Les médicaments qui affectent l'activité cholinergique produisent des changements dans ces fonctions de l'organisme. Certains antidépresseurs agissent par le blocage des récepteurs cholinergiques; cette action anticholinergique est une cause importante d'effets secondaires comme la sécheresse de la bouche.



Les récepteurs de l'acétylcholine

Type	Distribution	Rôles présumés
M1	Nerfs	Excitation du SNC, sécrétion d'acide gastrique
M2	Cœur, nerfs, muscles lisses	Inhibition du cœur et des neurones
M3	Glandes, muscles lisses, endothélium	Contraction des muscles lisses, vasodilatation
M4	?SNC?	Inconnu
M5	?SNC?	Inconnu
NM	Jonction neuromusculaire avec les muscles squelettiques	Transmission neuromusculaire
NN	<u>Dendrites</u> des cellules post-ganglionnaires	Transmission ganglionnaire

Les neurotransmetteurs exercent leur action en se liant à des récepteurs spécifiques situés sur la membrane des neurones postsynaptiques. Un neurotransmetteur peut soit "exciter" ou "inhiber" son neurone voisin (respectivement, intensifier ou supprimer son activité). En règle générale, l'activité d'un neurone dépend de l'équilibre entre le nombre de processus excitateurs et inhibiteurs qui l'affectent, et ceux-ci peuvent intervenir simultanément. La plupart des récepteurs des neurotransmetteurs peuvent être classés en deux catégories : les récepteurs contrôlés par les ligands et les récepteurs couplés à la protéine G.

La stimulation d'un récepteur contrôlé par les ligands a pour effet d'ouvrir un canal dans le récepteur et de permettre l'afflux d'ions chlorure et potassium dans la cellule. Les charges positives ou négatives entrant dans la cellule exercent un effet soit excitateur soit inhibiteur du neurone. On compte parmi les ligands de ces récepteurs des neurotransmetteurs excitateurs, tels que le glutamate et, à un degré moindre, l'aspartate. La fixation de ces ligands au récepteur produit un potentiel postsynaptique excitateur (PPSE). Au contraire, la fixation des ligands des neurotransmetteurs inhibiteurs, comme le GABA et la glycine, produit un potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI). Les récepteurs contrôlés par les ligands sont également appelés ionotropes ou rapides.

Les récepteurs couplés à la protéine G sont indirectement liés aux canaux ioniques, via un deuxième système de messagers utilisant les protéines G et l'adénylcyclase. Ces récepteurs ne sont ni excitateurs ni inhibiteurs à proprement parler et ils modulent l'action des neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs classiques comme le glutamate et la glycine. Ils ont un effet plutôt inhibiteur s'ils sont couplés à la protéine G_i dans la membrane cellulaire, et un effet plutôt excitateur s'ils sont liés à la protéine G_s . Les récepteurs couplés à la protéine G sont appelés récepteurs métabotropiques ou lents et parmi eux figurent les récepteurs pour GABA-B, le glutamate, la dopamine (D1 et D2), 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2C.

1.4.5. LA CO-TRANSMISSION :

Une seule terminaison nerveuse peut libérer différents neurotransmetteurs, notamment les neuropeptides et les neurotransmetteurs à petites molécules. En plus de leur rôle comme neurotransmetteurs, les neuropeptides jouent parfois un rôle de co-transmetteurs.

Comme co-transmetteurs, ils peuvent activer des récepteurs présynaptiques ou postsynaptiques spécifiques pour altérer la réceptivité de la membrane à l'action des neurotransmetteurs "classiques", tels que la noradrénaline et la sérotonine.

La sérotonine, la noradrénaline et la dopamine participent au contrôle de plusieurs de nos états psychiques, parfois seuls et parfois en combinaison entre eux (illustré dans le diagramme ci-dessous). Ces neurotransmetteurs, entre autres, jouent probablement un rôle clé dans les fondements pathologiques des maladies mentales et des affections cérébrales. Ceci est démontré dans une grande partie par le fait que la plupart des médicaments efficaces contre la dépression semblent agir en modifiant soit le métabolisme de la sérotonine ou de la noradrénaline, soit la sensibilité des récepteurs à ces neurotransmetteurs.

