

LES BASES MOLECULAIRES DE LA NEUROTRANSMISSION

(Par le Dr ZSÜRGER, CNRS)

DIVERSITE DES MESSAGERS

Notre organisme est composé de cellules qui reçoivent en permanence des informations internes et externes. Les cellules réagissent et communiquent ainsi entre elles. Au cours de notre évolution, des tissus se sont spécialisés dans cet échange de données. Ils forment ainsi le système nerveux, permettant la réception, la conduction et l'intégration de ces données (stimuli).

L'organe du système nerveux le plus élaboré de notre corps est sans contestation le cerveau avec ces milliards de neurones architecturés autour des centaines de noyaux. Cette architecture fait partie intégrante de la complexité de notre système de transmission, avec la diversité importante des signaux chimiques et des récepteurs que les noyaux activent.

La fibre nerveuse véhicule le signal de base (électrique) sous forme de variation de potentiel membranaire (potentiel d'action, PA) avec des vitesses variées, donnant ainsi des signaux différents.

La formation du message véhiculé, ainsi que son transfert d'un neurone à l'autre, se fait au moyen de neurotransmetteurs qui sont les messagers chimiques. Ces neurotransmetteurs sont libérés au niveau de la fente synaptique (structure membranaire spécialisée) selon le mode libération-liaison. En effet, les molécules-signal, une fois libérées, se lient à des protéines réceptrices se trouvant dans la membrane de la cellule-cible (=récepteurs). C'est l'association molécule-signal/récepteurs qui provoque une réponse dans la cellule qui assure la propagation du message de cellule en cellule.

Les neuromodulateurs (famille des molécules informatives) régulent l'activité de ces neurotransmetteurs dits classiques, en diffusant plus largement dans le domaine extracellulaire.

Le cerveau, pour son fonctionnement, utilise une variété impressionnante de ces molécules (comme les monoamines, petites molécules ; des dérivés lipidiques ; des neuropeptides ; des ions ; des gaz, enfin un gaz en particulier : le monoxyde d'azote) :

Catégorie	Méiateur
Gaz ions	NO (monoxyde d'azote)
	Ca++ (calcium)
	Acétylcholine
Amines	Dopamine
	Histamine
	Noradrénaline et adrénaline
	Sérotonine
Acides aminés	Acide glutamique
	Acide γ -aminobutyrique (GABA)
Lipides	Anandamide
	Prostaglandine
Protéines	Thyrotropine
	Follitropine
	Leptine

	Cytokines (IL1 et 2, TNF, ...)
	Angiotensine
	Calcitonine et CGRP
	Cholécystokinine
	Dynorphines
	Enképhalines
	Galanine
Peptides	GHRH (Growth hormone Releasing hormone)
	Insuline
	Neuropeptide tyrosine (NPY)
	Neurotensine et Neuromédine N
	Peptide vasoactif intestinal
	Somatostatine
	Substance P et tachikines
	Vasopressine et oxytosine

Neurotransmetteurs et Neuromodulateurs

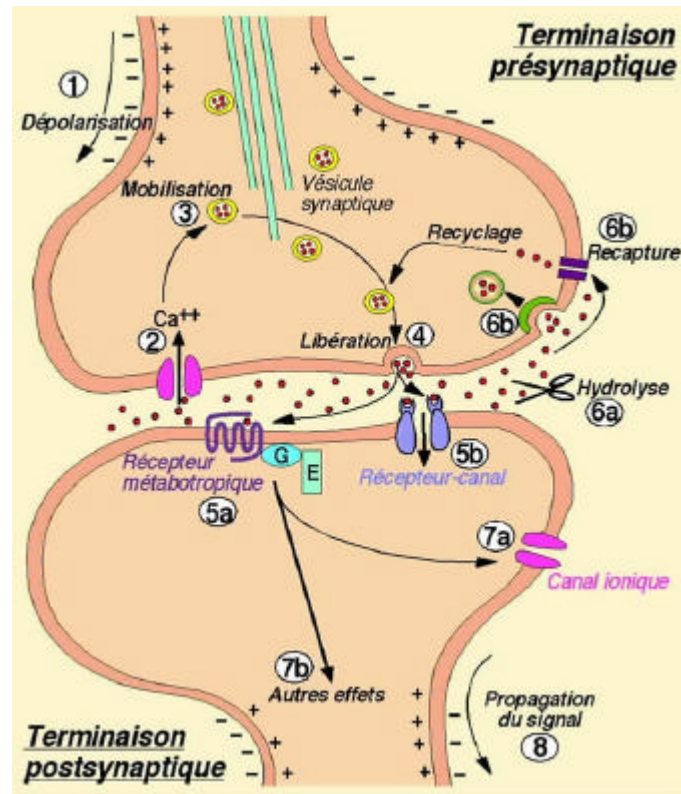
Comme nous l'avons dit un peu plus haut, la transmission de l'information se fait au moyen de 2 types de molécules : les Neurotransmetteurs et les Neuromodulateurs.

1- Les neurotransmetteurs :

Les Neurotransmetteurs se divisent en 2 catégories : les classiques (au niveau synaptique) et les peptides, qui servent à la diffusion dans les cellules.

Au début du siècle dernier, les neurotransmetteurs classiques ont commencé à être identifiés. Ce sont de petites molécules (amines ou acides aminés) que l'on trouve dans tout le système nerveux, plus spécialement dans les vésicules pré-synaptiques où ils sont synthétisés au niveau cytoplasme. Ils sont ensuite stockés dans des vésicules acides et transportés jusqu'au bourgeons terminaux au moyen des neurofibrilles.

Lorsque le PA arrive, il y a libération du neurotransmetteur actif à l'extérieur de la cellule, dans la fente synaptique. Ensuite, des mécanismes précis permettent l'inactivation (niveau Neurone et niveau de la glie).

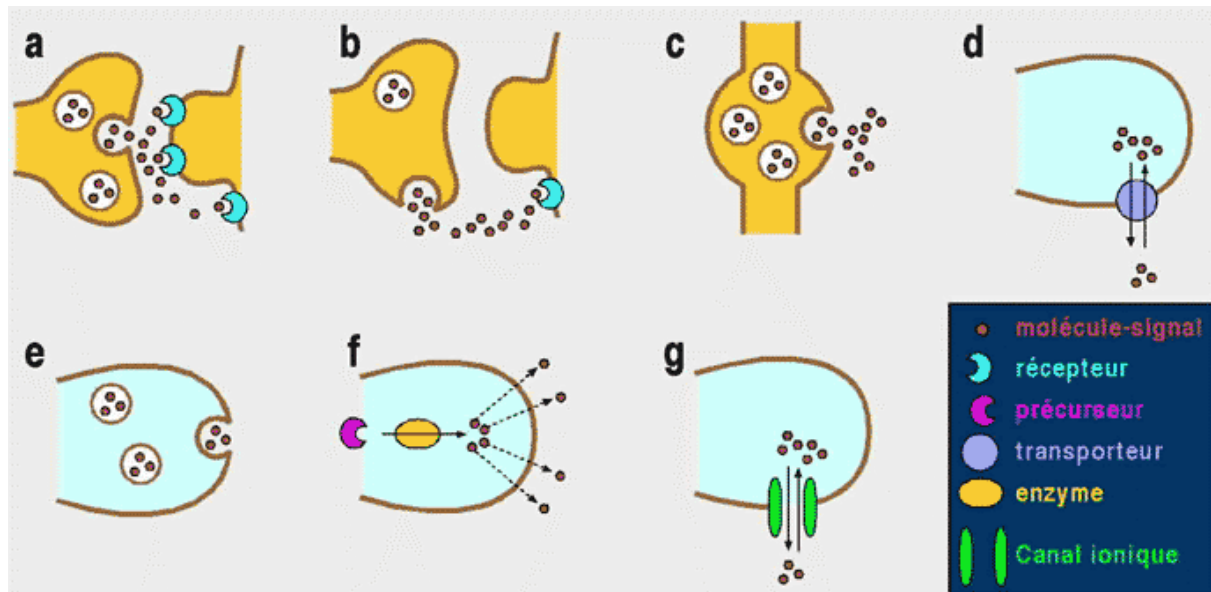


L'arrivée du PA (1) à la terminaison pré-synaptique entraîne la dépolarisation de la membrane et l'ouverture de canaux calcium dans la cellule. L'entrée de ce calcium (2) dans la cellule permet la mobilisation des vésicules synaptiques (3) qui libèrent le neurotransmetteur dans la fentes synaptique (4). Cela lui permet d'activer ces cibles, c'est-à-dire les récepteurs métaboliques (5a) et/ou les récepteurs canaux (5b). Cela entraîne (directement ou indirectement) un changement de polarisation donnant la création d'un signal post-synaptique (8). Dans la fente synaptique, le neurotransmetteur est soit rapidement inactivé par une hydrolyse enzymatique (6a), soit recapturé et recyclé (6b). (*Deterre et Tritsh, 1998*)

2- Les peptides-neuromulateurs :

Ils ont été trouvés plus tard (1950), grâce à l'étude de la vasopressine et de l'ocytocine. Actuellement environ 100 neuromodulateurs ont été recensés.

Dans le cerveau, les neuropeptides ne se trouvent qu'au niveau des neurones malgré que leur libération ne soit que très rarement au niveau de la synapse. Elle intervient généralement de manière diffuse ou au niveau de varicosités (en passant). C'est une libération 'volumique', qui assure à la molécule une diffusion plus large (mais donnant un signal moins intense). Il s'agit en fait d'une sécrétion de type hormonal paracrine. Ainsi, même en étant libéré à un endroit précis, les neuropeptides pourront diffuser et stimuler des neurones et/ou gliades plus ou moins lointaines.



- a** : diffusion à l'extérieur de l'espace synaptique (ex : acides aminés)
b : libération des vésicules à proximité et extérieur de la synapse (ex : neuropeptide)
c : libération des vésicules au niveau des varicosités non jonctionnelles (ex : catécholamine))
d : diffusion inverse au niveau des transporteurs (ex : libération du glutamate aussi bien neuronal que non neuronal)
e : transmission paracrine vésiculaire non neuronale (ex : endothéline libérée par les cellules endothéliales)
f : libération paracrine de monoxyde d'azote (neuronale et non neuronale)
g : flux ionique par l'activation des canaux (neuronale et non neuronale)
(Zoli et al, 1999.)

Très schématiquement, pour faciliter la compréhension du système, on pourrait dire que ces deux familles de molécules travaillent en complémentarité : les neurotransmetteurs classiques assurent une communication chimique directe de neurone à neurone, et les neuropeptides interviennent au niveau régional pour moduler ces signaux.

En fait, il est maintenant établi que dans le système nerveux central, la communication volumique est aussi importante que la communication synaptique et qu'elle ne concerne pas que les neuropeptides. Ce mode de transmission a été particulièrement bien mis en évidence dans les transmissions monoaminergiques, cholinergiques et sérotoninergiques. Il semble qu'en assurant une diffusion non synaptique des médiateurs, ce processus soit de première importance pour la compréhension de mécanismes aussi variés que la récupération fonctionnelle après lésion de la moelle épinière, le déroulement de certaines pathologies comme la maladie de Parkinson ou la pharmacocinétique des drogues psychoactives.

En conclusion, le rappel qui vient d'être fait met en évidence l'extraordinaire complexité de la neurotransmission qui s'appuie sur deux systèmes complémentaires. D'une part, une transmission polarisée qui se propage le long d'un câblage très complexe, chaque neurone envoyant des connexions vers une multitude de cibles et recevant lui-même de très nombreuses afférences de neurones différents ; et d'autre part, une transmission "volumique" qui fait intervenir la localisation régionale du neurone.

La compréhension du système de transmission neuropeptidergique est encore compliquée par la diversité des mécanismes de synthèse et de catabolisme des peptides. En

effet ceux-ci sont tout d'abord synthétisés à partir d'un précurseur protéique, qui peut engendrer un nombre plus ou moins important de molécules biologiquement actives. Cela se traduit par le fait que selon l'équipement enzymatique des cellules où il est exprimé, un même gène peut produire des ligands différents. Après libération dans l'espace interstitiel interneuronal, ces peptides sont dégradés par toute une variété d'enzymes : le signal ainsi induit pourra donc s'inactiver plus ou moins vite.

Diversité des mécanismes de maturation

La synthèse et la libération des neuropeptides sont conditionnées par plusieurs étapes de maturation d'un précurseur qui peut être adressé soit dans la voie constitutive, soit dans la voie régulée de sécrétion. Selon leur équipement en enzymes de maturation, les cellules pourront donc libérer des peptides différents.

Ainsi, on assiste souvent à la libération de formes "longues", correspondant à une maturation partielle du propeptide. Ces formes longues peuvent correspondre à des peptides de réserve, biologiquement inactifs en l'état. Ainsi par exemple, la β -endorphine, libérée à partir de la β -lipotropine (β LPH), un peptide synthétisé au cours de la maturation de la proopiomélanocortine (POMC).

Par contre, les formes longues peuvent représenter dans certains cas un "super" agoniste biologiquement actif, car leur dégradation sera notablement ralentie par rapport à celle du peptide totalement mûr. Ainsi, dans l'intestin, le précurseur neurotensine-neuromédine N subit une maturation différentielle qui aboutit à la libération de la "big NN", un peptide plus long que la neuromédine N (NN) et plus résistant à l'hydrolyse.

Enfin, les diverses formes du peptide peuvent présenter des affinités différentes pour plusieurs sous-types de récepteurs, et donc activer préférentiellement certaines voies de transduction. Ainsi, les modifications post-traductionnelles du précurseur de la CCK engendrent, par coupures protéolytiques au niveau des divers sites mono et dibasiques, une famille de peptides de longueurs différentes. Il semble qu'à la périphérie, les formes longues activent les récepteurs CCKA pour induire un syndrome comportemental de satiété; en revanche dans le cerveau, les formes courtes modulent l'état anxieux, en particulier la CCK-4 qui est capable d'induire des attaques de panique chez les sujets prédisposés.

Diversité des mécanismes d'inactivation

L'élimination des neurotransmetteurs classiques fait intervenir deux processus ; une recapture par des récepteurs spécifiques de haute affinité, et une dégradation enzymatique. Ceci se traduit par une demi-vie très brève du message dans la fente synaptique. Un mécanisme de recapture a également été décrit pour l'anandamide.

En revanche, les neuropeptides sont essentiellement inactivés par hydrolyse enzymatique. Les peptidases impliquées sont spécifiques, non du peptide à hydrolyser, mais du type de coupure à réaliser : une même enzyme peut donc inactiver un grand nombre de peptides. Ainsi, l'endopeptidase 24-15 hydrolyse de très nombreux peptides comme par exemple la bradykinine, la nociceptine, la somatostatine, la neurotensine, la LHRH et les enképhalines.

Les coupures primaires ne sont pas forcément inactivantes mais peuvent générer des peptides plus petits, qui auront une activité biologique différente ou plus spécialisée vis-à-vis d'un sous-type donné de récepteur. Ainsi, l'hydrolyse de l'angiotensine II (Ang) par les aminopeptidases A et N produit des peptides présentant une activité biologique spécifique : l'Ang 2-8 ou Ang III et surtout l'Ang 3-8 ou Ang IV qui reconnaît un récepteur différent des récepteurs AT1 et AT2 et qui semble impliquée dans la régulation du débit sanguin pulmonaire; en revanche les coupures de l'Ang II induites par les carboxypeptidases et les endopeptidases génèrent des peptides inactifs.

Toutefois, pour certains peptides, des mécanismes plus complexes pourraient intervenir. Ainsi, lorsque la somatostatine est mise en contact avec des microvaisseaux, une fraction importante du peptide (20 %) se retrouve en quelques secondes dans un compartiment résistant aux lavages acides. Ce phénomène de séquestration de la somatostatine au niveau des micro-vaisseaux sanguins peut représenter un mécanisme rapide d'inactivation.

DIVERSITES DES REPONSES ASSOCIEES A UN MESSAGER

Les études pharmacologiques ont rapidement mis en évidence le fait qu'une grande variété d'effets physiologiques est imputable à un messager donné. Deux facteurs entrent en jeu pour expliquer cette diversité : l'existence, pour un ligand donné, de nombreux sous-types de récepteurs et les différents modes de couplage à des effecteurs intracellulaires différents.

Diversité des récepteurs

Certaines molécules-signal, de par leur nature lipophile, sont capables de traverser les membranes plasmiques et nucléaires pour atteindre directement leur cible. C'est le cas en particulier des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes.

Mais dans tous les autres cas, les molécules messagères se lient à une protéine réceptrice qui traverse la membrane plasmique et qui constitue l'interface entre le stimulus extracellulaire et sa transduction intracellulaire. Les récepteurs trans-membranaires se répartissent en trois grandes familles : les récepteurs-canaux, les récepteurs-enzymes et les récepteurs couplés aux protéines-G.

Les récepteurs-canaux sont généralement constitués par plusieurs sous-unités protéiques présentant chacune un ou plusieurs domaines trans-membranaires. Leur activation se traduit par un flux ionique. De nombreux neurotransmetteurs "classiques" se lient à ce type de structure : l'acide γ -aminobutyrique aux récepteurs GABA-A, les acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate...) aux récepteurs ionotropiques NMDA et kaïnates , l'acétylcholine aux récepteurs nicotiniques, l'ATP aux récepteurs P2x ...

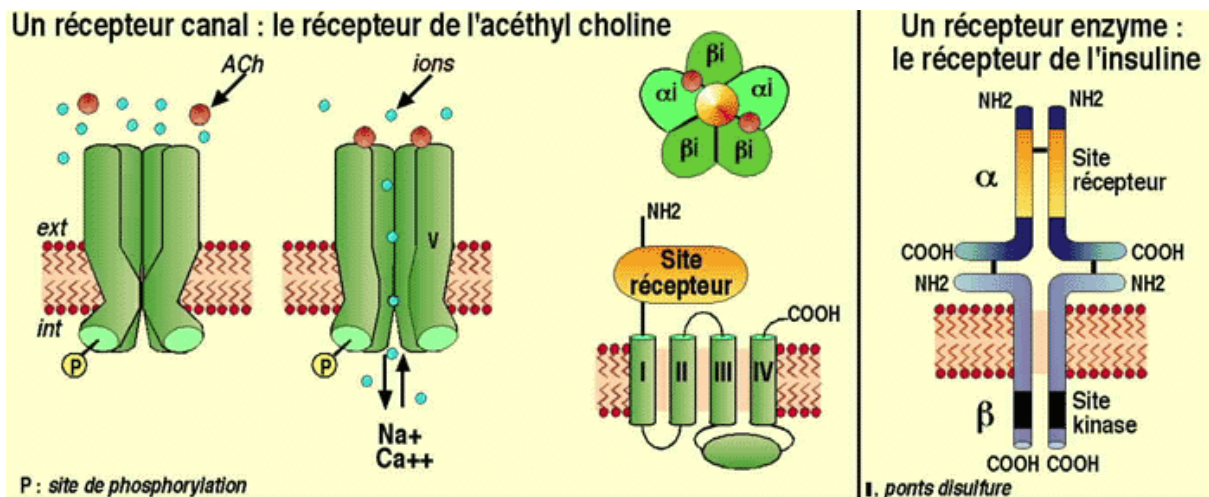


Figure 4 : Modèles de récepteur canal et de récepteur enzyme. **Gauche : le récepteur de l'acétylcholine (ACh) ;** représentation schématique d'une coupe montrant l'ouverture du canal après liaison du ligand à son récepteur ; en haut à droite, vue de face d'un récepteur nicotinique montrant l'agencement des 3 sous-unités β et des 2 sous-unités α et l'emplacement des sites de fixation de l'ACh ; en bas à droite, représentation d'une des 5 sous-unités (d'après (Changeux, et al., 1998)). **Droite : le récepteur de l'insuline ;** représentation schématique montrant les deux sous-unités α et les deux sous-unités β liées par des ponts disulfure (■), l'emplacement des sites enzymatique et récepteur. D'après (Combarrous, 1994).

La famille des récepteurs-enzymes regroupe des récepteurs comportant une activité enzymatique associée, activée par la liaison du ligand. Cette activité de type tyrosine-kinase ou guanylate-cyclase peut être intrinsèque ou indirectement associée au récepteur. Ces récepteurs sont composés d'une ou plusieurs sous-unités possédant chacune un domaine hydrophobe transmembranaire. C'est le cas par exemple des récepteurs de l'insuline, du peptide natriurétique auriculaire ou des facteurs de croissance comme le NGF.

La famille des récepteurs couplés aux protéines-G (RCPG), comprend plus d'un millier de membres qui sont activables par une très grande variété de messagers chimiques. La grande majorité des neuropeptides se lie à cette dernière famille de récepteurs. Les RCPG sont constitués par une seule chaîne poly-peptidique comportant sept régions hydrophobes trans-membranaires, associée à un groupe hétéro-trimérique de protéines intracellulaires : les protéines-G. Ces protéines-G sont constituées d'une sous-unité $G\alpha$ liée au GDP, et de deux sous-unités $G\beta\gamma$ indissociables. Elles sont fixées à la membrane plasmique par une ancre lipidique.

Lorsqu'ils sont activés par leur ligand, les RCPG catalysent l'échange du GDP par du GTP ; les protéines $G\alpha$ d'une part, et $G\beta\gamma$ d'autre part, deviennent alors capables de moduler l'activité de différents effecteurs intracellulaires : enzymes, canaux, échangeurs ioniques.

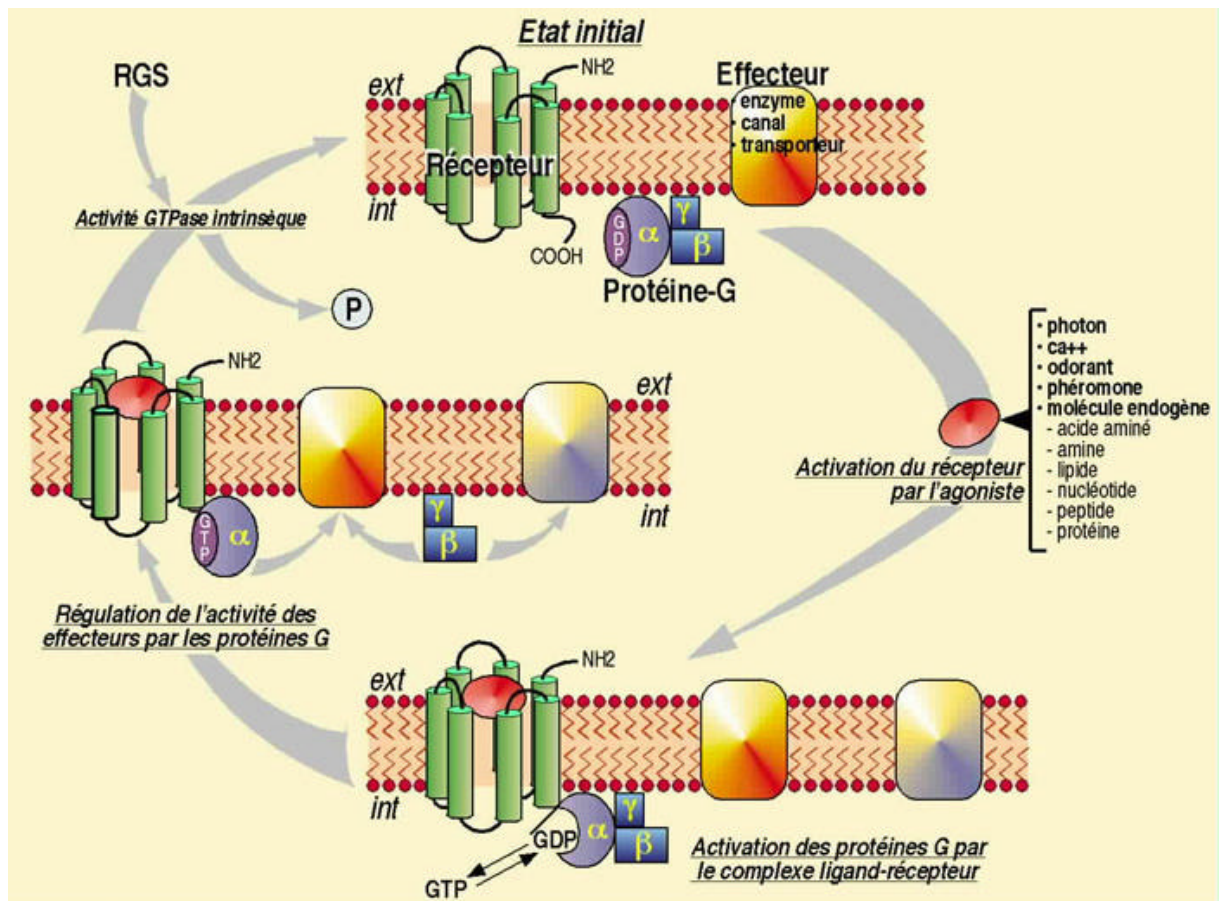


Figure 5 : cycle d'activation des récepteurs couplés aux protéines G. A l'état initial, les sous-unités $G\alpha$, $G\beta$ et $G\gamma$ sont fortement associées et la sous-unité $G\alpha$ lie une molécule de GDP. L'activation du récepteur par son ligand, par le jeu de modifications conformationnelles, induit la libération du GDP et la dissociation de la protéine $G\alpha$ du trimère qui se lie au récepteur. Le GTP intra cellulaire s'associe rapidement à $G\alpha$ vidée. $G\alpha$ -GTP d'une part et $G\beta\gamma$ d'autre part s'associent à des effecteurs, différents ou identiques, pour en modifier l'activité. L'hydrolyse du GTP résulte d'une activité GTPase intrinsèque stimulée par des RGS (*regulator of Gprotein signaling*). Elle met fin à l'interaction de $G\alpha$ avec son effecteur.

Dans le schéma volontairement simplifié que nous venons de présenter ci-dessus, le récepteur initialement au repos doit être activé par son agoniste pour se lier aux protéines-G, puis est inactivé. En fait, les RCPG ont constitutivement un niveau d'activation et de désactivation intrinsèque.

Ce mode de fonctionnement correspond au modèle allostérique dans lequel le récepteur peut exister sous deux états en équilibre : un état actif qui lie les protéines-G et un état inactif où les régions intracellulaires ne peuvent se lier aux protéines-G. En l'absence d'agoniste, c'est la position d'équilibre qui définit le niveau basal d'activation constitutive. Ce modèle permet d'intégrer la notion "d'agoniste inverse", c'est-à-dire un composé qui entraîne une inhibition de l'activité basale du récepteur. Certains récepteurs semblent avoir un niveau d'activation basale élevé mais on n'en connaît pas la fonction.

Deux mécanismes entrent en jeu pour moduler le couplage d'un RCPG à ses effecteurs : la dimérisation et les modifications post-transcriptionnelles et post-traductionnelles.

Il a été montré ces dernières années qu'une dimérisation pouvait intervenir entre deux RCPG identiques ou différents, modifiant leur fonction. Une hétérodimérisation peut

également avoir lieu avec une protéine à un seul domaine transmembranaire. Cette dernière, agissant comme protéine chaperonne, pourrait représenter un élément important de l'adressage ou de l'internalisation du RCPG.

Les modifications post-transcriptionnelles concernent souvent la boucle i3 ou la queue carboxyterminale, c'est-à-dire des segments-clés de la spécificité du couplage RCPG/protéine-G. Elles produisent donc souvent des variants d'épissage différemment couplés. Ainsi, il existe six variants d'épissage du récepteur du PACAP (PVR1) qui en fonction de leur séquence, seront couplés ou non à la phospholipase C.

Nous verrons plus loin que les phosphorylations jouent un rôle déterminant dans la désensibilisation des RCPG.

Quels récepteurs pour quels ligands ?

Le développement d'outils pharmacologiques, agonistes et antagonistes peptidiques ou non, a d'abord permis de mettre en évidence, pour chaque messenger chimique, l'existence de récepteurs fonctionnellement différents. Les clonages réalisés ces dix dernières années ont ensuite permis de montrer qu'une molécule signal pouvait activer des récepteurs appartenant à des familles différentes.

C'est le cas par exemple de l'acétylcholine qui peut se lier, soit à un groupe de récepteurs-canaux ioniques : les récepteurs nicotiniques présents aussi bien au niveau de la jonction neuromusculaire que dans le système nerveux central ; soit à des RCPG : les récepteurs muscariniques.

Certains neuropeptides sont également susceptibles de se lier à des récepteurs de familles différentes. Ainsi, les dynorphines peuvent activer plusieurs groupes de récepteurs à sept domaines transmembranaires appartenant à la famille des récepteurs opiacés : les récepteurs κ qui semblent être leurs récepteurs spécifiques ; mais aussi les récepteurs μ et δ avec une moins bonne affinité que leurs ligands endogènes, les enképhalines ; et enfin le récepteur ORL1 de la nociceptine. Mais les dynorphines sont également capables d'interagir avec un récepteur enzyme : il s'agit d'une protéine d'adhésion présentant une activité phosphatase, OBCAM.

Diversités des effecteurs intracellulaires

Nous avons vu précédemment qu'il existait une très grande variété de couples molécule signal/cible. Mais la transduction des messages apportés par des stimuli de nature aussi différente à une aussi grande variété de récepteurs n'entraîne en fin de compte l'activation que d'un nombre relativement restreint d'effecteurs intracellulaires.

Dans le cas des RCPG, la diversité des sous-unités $G\alpha$ associée à celle des sous-unités $G\beta\gamma$ est à l'origine d'un nombre élevé de combinaisons possibles. On dénombre en effet 17 protéines $G\alpha$ classées en quatre familles, 5 protéines $G\beta$ et 12 protéines $G\gamma$. Bien que toutes les associations entre ces trois groupes de protéines ne puissent intervenir, il existe tout de même un grand nombre de combinaisons possibles.

Gα	αs	Adénylyl-cyclase	+
		Canaux Ca ⁺⁺	+
	αt	cGMP-phosphodiesterase	+
	αi	Adénylyl-cyclase	-
		Canaux Cl ⁻	+
		Canaux K ⁺ ATP-dépendants	+
	αo	Canaux Ca ⁺⁺	-
		Exocytose constitutive	+
		Canaux K	+
	αz	Adénylyl-cyclase	-
	αq	Phospholipase C	+
	α12	Echangeur Na ⁺ /H ⁺	+
		Phospholipase A2	+
		c-jun kinase	+
		Rac-cdc-42	+
		Canaux Ca ⁺⁺ (L)	+

Gβγ	Phospholipase C	+
	Phospholipase A2	+
	Adénylyl-cyclase I	-
	Adénylyl-cyclase II, IV	+
	GIRK	+
	c-jun kinase	+
	Canaux Ca ⁺⁺ (N et P/Q)	-
	Canaux Na (sauf β1γ1)	+
	βARKinases	+
	MAP-Kinases	+
	Tsk-Btk-kinases	+
	PI3-kinases	+
	SH+PTP1	+
	Ras-GRF	+

Tableaux 2 : principaux effecteurs des sous-unités Gα et Gβγ des protéines-G.
D'après Bockaert and Pin, 1999

Ce tableau présente les différents effecteurs couplés aux sous-unités Gα et Gβγ. On constate qu'un même effecteur peut être couplé à des protéines G différentes et que de plus, chaque protéine-G est susceptible d'activer plusieurs effecteurs différents. Ceci peut s'interpréter par le fait qu'un ligand, tout en se liant à des sous-types de récepteurs différents, active un seul type d'effecteur. Mais aussi par le fait qu'un sous-type donné de récepteur peut, selon la cellule où il est exprimé, être couplé à des effecteurs différents et donc produire des signaux intracellulaires différents. Par exemple, l'activation des récepteurs muscariniques M4 par l'acétylcholine se traduira dans le cortex par l'inhibition et dans les bulbes olfactifs par la stimulation de l'adénylate cyclase.

Diversité des mécanismes d'inactivation des récepteurs

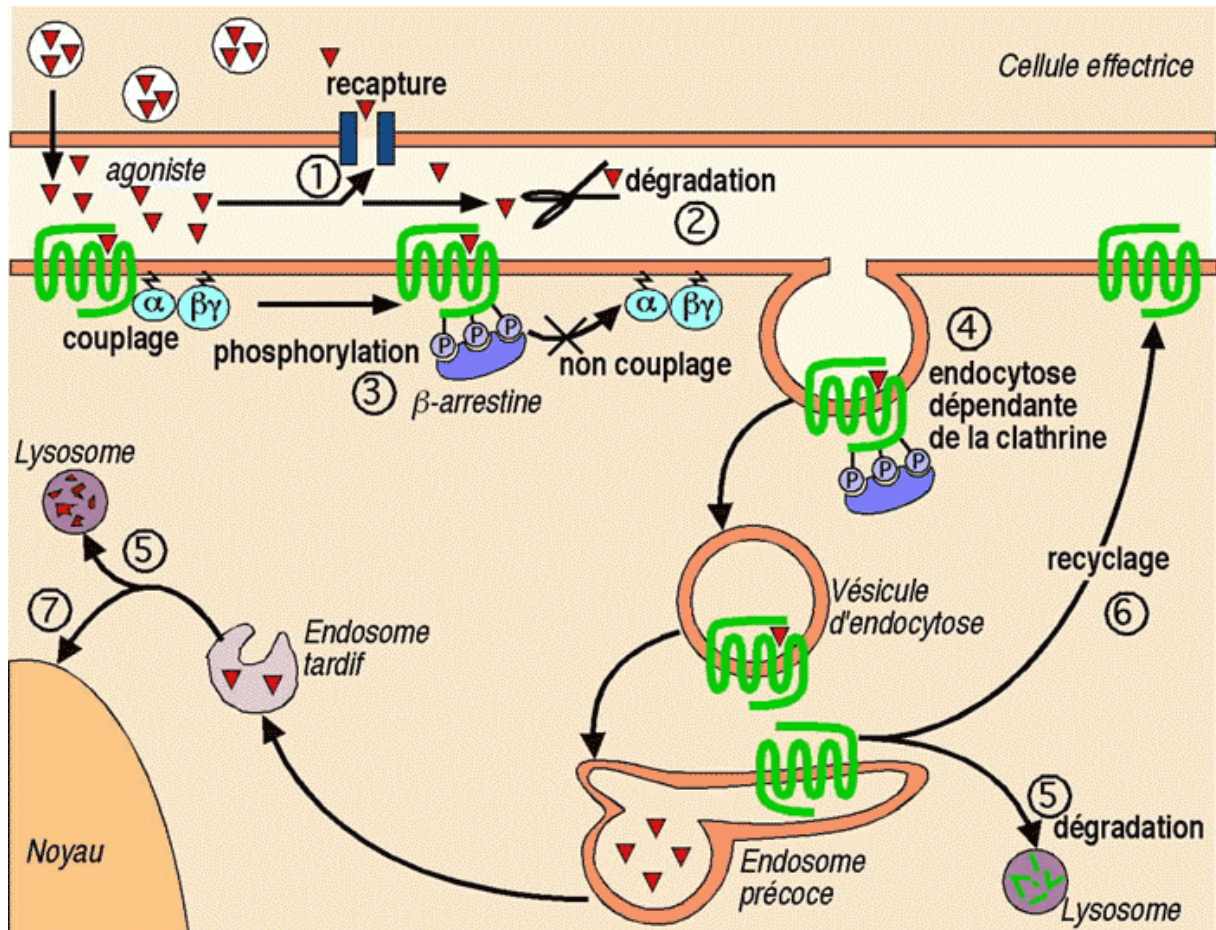


Figure 6 : atténuation du signal ligand-RCPG.

A/ diminution de la concentration extracellulaire en agoniste par recapture (1) et dégradation (2).

B/ Diminution du nombre de sites récepteurs activables :

- par désensibilisation (3) : la phosphorylation du récepteur permet la liaison de la β -arrestine empêchant le recouplage avec les protéines-G.
- par endocytose (4) faisant intervenir des puits tapissés de clathrine ou de cavéoline. Selon les cellules et le type de récepteur, le contenu des vésicules d'endocytose peut-être dégradé (5), recyclé (6) ou dirigé vers le noyau (7).

Le signal extracellulaire qui se traduit par une réponse intracellulaire, est simultanément soumis à une inactivation plus ou moins rapide. L'atténuation de ce signal résulte de la mise en œuvre de plusieurs mécanismes parallèles: **1** - la diminution de la concentration extra-cellulaire en agoniste par recapture et/ou dégradation (voir plus loin) ; **2** - la diminution du nombre de sites récepteurs activables. Dans le cas des RCPG, cela peut se faire selon trois types de processus : par désensibilisation, par internalisation et/ou par régulation négative ou "down regulation".

Selon les cellules considérées, le jeu complexe de ces mécanismes d'inactivation pourra notablement modifier la durée et l'intensité du signal.

La désensibilisation entraîne une inhibition du couplage des récepteurs aux protéines-G. Elle peut être homologue, c'est-à-dire dépendante du ligand, ou au contraire hétérologue c'est-à-dire induite par l'activation d'un autre récepteur. Elle résulte d'une phosphorylation du récepteur par des protéines kinases. Lorsque la désensibilisation est homologue, elle fait intervenir une kinase de la famille des sérine-thréonine-protéine-kinase (GRKs), ce qui entraîne la liaison des β -arrestines empêchant le recouplage avec les protéines-G; les désensibilisations hétérologues font intervenir des protéines kinase C et A (PKC et PKA).

La désensibilisation peut également intervenir par palmitoylation de l'extrémité carboxy-terminale du récepteur en induisant la formation d'une quatrième boucle intracellulaire qui empêche le couplage aux protéines-G.

L'endocytose assure la redistribution des récepteurs de la membrane plasmique vers les compartiments intracellulaires. Elle intervient en général après l'étape de désensibilisation par phosphorylation et fait intervenir des puits tapissés de clathrine ou de cavéoline. Après fusion avec les endosomes précoces, le devenir du contenu vésiculaire est variable : selon les cellules et le type de récepteur, il peut être rapidement recyclé à la membrane ou au contraire dirigé vers les lysosomes et dégradé.

Ces deux mécanismes assurent une atténuation très rapide du signal : de quelques secondes à quelques minutes selon le type de neurotransmetteur. Des données récentes de la littérature montrent que ces deux mécanismes peuvent s'accompagner d'une dimérisation du récepteur.

La récupération de la fonctionnalité des récepteurs intervient assez rapidement après élimination du ligand.

Dans les neurones, l'endocytose des récepteurs de neurotransmetteurs participe à un phénomène plus complexe : le transport rétrograde depuis les terminaisons nerveuses jusqu'au noyau. Ce phénomène intervient aussi bien en périphérie le long des nerfs que dans les voies de communication cérébrale.

Un bon exemple de ce mécanisme est fourni par le transport de la neurotensine dans la voie nigrostriée. Une injection de neurotensine radiomarquée dans le striatum se traduit deux heures plus tard par l'apparition de radioactivité dans les corps cellulaires de la substance noire compacte. Cette apparition est directement corrélée à une augmentation du taux d'ARNm de la tyrosine hydroxylase dans la substance noire compacte. Il est intéressant de noter qu'une partie du peptide qui parvient dans la substance noire est intacte.

La molécule-signal est donc capable, par elle-même, d'induire deux types de réponses. Dans un premier temps, la liaison du ligand à son récepteur se traduit très rapidement par l'activation de seconds messagers à proximité immédiate des récepteurs. Puis l'endocytose du complexe ligand-récepteur et son transport rétrograde des terminaisons aux corps cellulaires aboutit à un effet à long terme du peptide, et loin de sa cible de départ. Ce type de mécanisme à distance est particulièrement important pour le mode d'action des facteurs neurotrophiques comme le NGF.

La régulation négative, ou "down regulation" assure une réponse moins rapide que l'endocytose mais à plus long terme. Elle correspond à une diminution du nombre total de récepteurs à la suite de l'exposition prolongée d'une cellule à un agoniste spécifique. Ce terme très général englobe en fait plusieurs mécanismes différents. La diminution du nombre de récepteurs peut résulter d'une augmentation de leur dégradation ; elle peut également intervenir en amont, soit par régulation négative de la transcription du gène, soit par diminution de la stabilité des ARNm.

La régulation négative n'est pas nécessairement dépendante de l'internalisation du complexe ligand-récepteur ; ainsi la morphine, qui est un agoniste très efficace des récepteurs

μ n'induit pas leur internalisation mais provoque cependant une importante régulation négative.

Dans les conditions physiologiques, une exposition prolongée à un stimulus est rare en dehors des récepteurs sensoriels et de phéromones. En revanche, ce mécanisme est de première importance pour comprendre les dérégulations associées à certaines pathologies : tumeurs à sécrétions hormonales, administrations médicamenteuses à long terme, usages de drogues psycho-stimulantes.

En fait, tous les mécanismes d'activation-inactivation des RCPG sont susceptibles d'être directement impliqués dans nombre de pathologies. Ainsi, certaines affections sont directement associées à des mutations spontanées des RCPG qui modifient leurs niveaux d'activation-désactivation constitutifs. C'est le cas par exemple de la rétinite pigmentaire où une mutation de la rhodopsine induit le couplage constitutif de la rhodopsine à la transducine. Cette activation permanente se traduit par une dégénérescence rétinienne.

Etant donnée la multitude des voies de signalisation des RCPG, il n'est pas étonnant que ces mutations soient associées à des pathologies aussi variées que l'obésité, le diabète insipide, l'hypercalcémie ou l'asthme. Il est probable que l'essentiel du champ des implications des RCPG dans la susceptibilité aux affections reste encore à explorer.