

Les enjeux de la chimie dans la connaissance du cerveau : aujourd'hui et espérée pour demain.

Jean-Pierre CHANGEUX

Institut Pasteur & Collège de France, Paris

La chimie du cerveau a fait, au cours des années récentes, des progrès spectaculaires avec l'identification de ses principales molécules qui entrent dans sa composition et spécialement les neurotransmetteurs, et de leurs récepteurs. Si le cerveau peut être vu comme un système chimique d'une extrême complexité et organisé de manière hiérarchique, les deux principaux enjeux, pour aujourd'hui et pour demain, sont de comprendre : 1. comment cette organisation se construit à partir d'un nombre très limité de gènes et 2. sur quelles bases chimiques s'élaborent les fonctions supérieures du cerveau de l'homme.

L'hypothèse proposée¹ pour répondre à la première question se fonde sur l'absence de relation simple entre gène chromosomique et phénotype cérébral. Elle postule que des assemblées cohérentes de gènes sous contrôle de facteurs de transcription spécifiques s'expriment de manière hiérarchique au cours du développement cérébral, et déterminent les multiples étapes de la neurogénèse puis de la synaptogénèse, le réseau connectionnel du cerveau adulte étant progressivement sélectionné par des interactions critiques avec l'environnement². Le modèle rend compte des données récentes sur la génétique de l'autisme et de la schizophrénie.

Les fonctions supérieures du cerveau s'élaborent à partir des processus chimiques élémentaires de communication neuronale semblables à ceux qui interviennent aux niveaux d'organisation sous jacents, comme les modes d'action des neurotransmetteurs sur leurs récepteurs. Les mécanismes de transmission du signal mis en jeu relèvent de processus allostériques classiques avec sélection d'états conformationnels préexistants³. Leurs transitions sont réglées par une nouvelle catégorie de ligands pharmacologiques appelés modulateurs allostériques⁴ auxquels appartiennent benzodiazépines et anesthésiques généraux. Les travaux récents de cristallographie et de dynamique moléculaire décrivent ces transitions au niveau atomique et à l'échelle de la microseconde⁵ imposant des contraintes temporelles rigoureuses au traitement de l'information cérébrale et offrant des perspectives nouvelles et déjà réussies dans la conception de médicaments.

References : 1. Tsigelny IF, Kouznetsova VL, Baitaluk M, Changeux JP. A hierarchical coherent-gene-group model for brain development. *Genes Brain Behav.* 12:147-65 2013. 2. Changeux JP, Courrège P, Danchin A. A theory of the epigenesis of neuronal networks by selective stabilization of synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 70:2974-81973. 3. Changeux JP. 50 years of allosteric interactions: the twists and turns of the models. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 14:819-29 2013. 4 . Changeux JP. The concept of allosteric modulation: an overview. *Drug Discov Today Technol. Summer;10(2):e223-8. doi: 10.1016/j.ddtec.2012.07.00* 2013. 5 . Sauguet L, Shahsavari A, Poitevin F, Huon C, Menny A, Nemezc A, Haouz A, Changeux JP, Corringer PJ, Delarue M Crystal structures of a pentameric ligand-gated ion channel provide a mechanism for activation..*Proc Natl Acad Sci U S A.* 21;111:966-71 2014.

Mots clés : assemblées cohérentes de gènes, allostérie, modulateurs allostériques.