

## La Chimie des Récepteurs des Neuromédiateurs.

Joël BOCKAERT

*CNRS - Institut de Génomique Fonctionnelle  
INSERM - Universités de Montpellier*

Les 100 milliards de neurones du cerveau communiquent au niveau de « synapses » au nombre de  $10^{15}$ . La majorité des communications sont assurées par des substances chimiques appelées « neuromédiateurs » ou « neuromodulateurs ». Après leur libération, ils stimulent (neurotransmetteurs excitateurs tels l'acétylcholine, ou le glutamate), inhibent (neurotransmetteurs inhibiteurs tels que le GABA ou la glycine) ou modulent (neuromodulateurs tels la sérotonine, la dopamine la nor-adrénaline, les enképhalines, ..) l'activité du neurone post-synaptique en se fixant sur des récepteurs. Il a fallu attendre les années 1970 pour que ces récepteurs soient identifiés grâce à des ligands radioactifs, purifiés et clonés dans les années 1990 et enfin cristallisés ces dernières années. La connaissance chimique de ces récepteurs a été précédée par l'usage empirique ancestral de drogues agissant sur ces récepteurs : atropine sur les récepteurs muscariniques, curare sur les récepteurs nicotinique, morphine etc.. et par la découverte de médicaments majeurs : beta-bloquants, antipsychotiques, anti-parkinsoniens etc.. Il existe deux grand types de récepteurs : les récepteurs canaux et les récepteurs métabotropiques dits « récepteurs couplés aux protéines G, les RCPGs » (1). Les premiers sont des assemblages de plusieurs sous-unités qui possèdent un canal central laissant passer des ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  ..) après interaction avec le neurotransmetteur grâce à un changement de structure extrêmement rapide (millisecondes) ( ils sont responsables de la perception, l'acquisition mnésique, les réactions intellectuelles et motrices, la conscience rapportée..) Les RCPGs sont responsables d'une transmission synaptique plus lente exerçant leurs effets à des échelles allant de la centaine de millisecondes à la seconde. Ils contrôlent « les états de l'humeur » : plaisir, appétit, satiété, anxiété, dépression... mais sont aussi la stabilisation mnésique. Un fois activés par leur neurotransmetteur ils vont activer des protéines G (liant le GTP) qui elles mêmes peuvent activer ou inhiber des canaux ioniques, synthétiser des messagers intracellulaires (cAMP..) qui moduleront des enzymes, d'autres canaux, la transcription, la traduction des protéines.... Les RCPGs forment une famille extraordinairement riche de protéines (1 à 3% de l'ensemble des gènes chez les insectes ou les vertébrés par exemple). Ils sont le siège direct ou indirect de l'action de la plupart des drogues d'abus (morphine, LSD, cocaïne, cannabis, amphétamines..) mais aussi de la plupart des médicaments agissant sur le système nerveux : antipsychotiques, anti-parkinsoniens, anti-dépresseurs, anti-migraineux, anxiolytiques de type beta-bloquants, analgésiques morphiniques... La structure cristallographique tri-dimensionnelle de ces récepteurs devrait permettre la découverte de médicaments basée sur modélisation moléculaire in silico.

**Mots clés :** neurotransmetteurs, récepteurs, RCPGs, drogues, médicaments, structure.

1) J Bockaert and J P Pin Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. *Embo J* 18(7): 1723–1729. 1999