

# Les enjeux de la chimie dans la connaissance du cerveau

*Jean-Pierre Changeux est Professeur au Collège de France et directeur du Laboratoire de neurobiologie moléculaire à l'Institut Pasteur. Il est membre de l'Académie des sciences depuis 1986.*

Les progrès récents et à venir dans connaissance du cerveau donnent une place essentielle à la chimie. Sans être exhaustifs, nous tenterons d'illustrer quelles en sont les raisons et d'aborder quelques-uns des enjeux qui en résultent.

Le coût des maladies du cerveau dans trente pays européens a été estimé récemment par l'Association européenne des neurologistes et neuropharmacologistes à un total d'environ 800 milliards d'euros en 2010. En une année, environ 165 millions de personnes dans ces trente pays européens, c'est-à-dire 38 % de la population, souffrent d'une maladie du cerveau sous une forme ou sous une autre. La connais-

sance du cerveau et de sa chimie, qui peut conduire au développement de nouvelles thérapies, est un enjeu majeur pour nos sociétés.

Ce chapitre comprendra deux parties principales :

- les processus de construction du cerveau, en particulier les processus chimiques, seront abordés. De leur connaissance peut résulter la compréhension d'éventuelles altérations pathologiques ;
- une deuxième partie abordera la chimie des fonctions supérieures<sup>1</sup> du cerveau - qui

---

1. Fonctions supérieures : ce sont les fonctions aussi appelées cognitives et qui recouvrent la mémoire, les fonctions instrumentales, les fonctions exécutives et l'attention.

incluent ce qu'il est convenu d'appeler l'accès à la conscience – et leur pharmacologie, en essayant de concevoir quels nouveaux types de médicaments pourront être développés dans les années à venir.

## 1 La construction du cerveau, sa chimie et ses altérations pathologiques

Donnons quelques chiffres pour rappeler la complexité de notre cerveau. Il y a de l'ordre de 86 milliards de neurones (en fait, entre 70 et 100 milliards selon les individus), et environ un million de milliards de contacts synaptiques établis en moyenne entre ces cellules nerveuses.

Le nombre de combinaisons entre neurones rendues possibles par ces contacts est de l'ordre de grandeur du nombre

de particules chargées positivement présentes dans l'ensemble de l'univers (calcul fait par G. Edelman, éminent neurobiologiste récemment décédé). Cela illustre le fait que le cerveau de l'homme est un organe d'une complexité extraordinaire, unique dans le monde animal (*Figure 1*), l'objet physique le plus complexe existant sur la Terre. Le cerveau est composé exclusivement d'éléments chimiques identifiables (voir plus loin). C'est une machine chimique mais hautement organisée.

### 1.1. Les composants élémentaires du cerveau

Le cerveau comprend d'abord les cellules nerveuses, ou neurones (*Figure 2A*), et les cellules gliales<sup>2</sup> qui les accompagnent. Le neurone possède des arborisations extrêmement développées (axonales et dendritiques) qui permettent à chaque cellule de rentrer en contact avec mille à cent mille partenaires. Il s'agit d'une situation unique dans le corps de l'homme ; une cel-

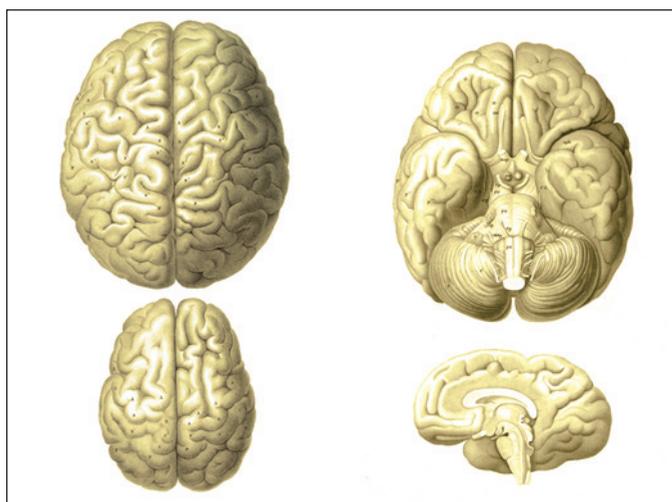


Figure 1

Représentations du cerveau.

Source : Leuret et Gratiolet (1839-1857).

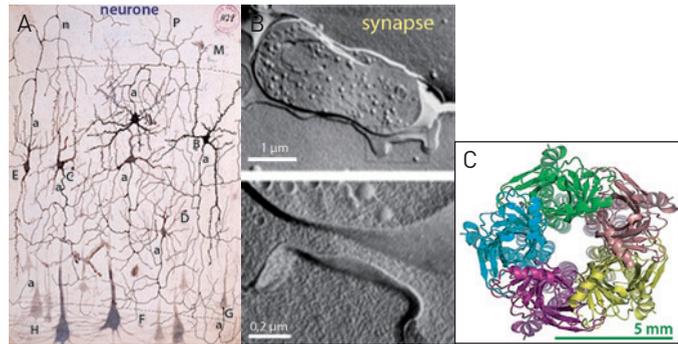
2. Les cellules gliales se situent dans le système nerveux. Elles entourent les neurones et participent au contrôle de l'environnement chimique et électrique en leur fournissant des nutriments et en éliminant leurs déchets. Ces cellules produisent par exemple la myéline, une substance qui sert d'isolation des fibres nerveuses (l'altération de la production de myéline engendre par exemple la sclérose en plaques) et permet une transmission plus rapide du signal électrique. Voir aussi le *Chapitre de Y. Agid*, dans *Chimie et cerveau*, coordonné par M.-T. Dinth-Audouin, D. Olivier et P. Rigny, EDP Sciences, 2015.

lule du foie ou de l'estomac ou une cellule musculaire n'est en contact qu'avec quelques-unes (peut-être une dizaine) de ses partenaires. La formation d'un réseau complexe entre un nombre aussi important de cellules est unique et propre à notre cerveau.

Il a été longtemps débattu sur la continuité ou non du réseau formé par les cellules nerveuses. La question est désormais tranchée : il s'agit d'un réseau discontinu. Au niveau des synapses, les membranes des cellules nerveuses adjacentes sont en contact mais ne fusionnent pas. Il existe un espace entre membranes cellulaires, l'espace synaptique.

Comment les signaux électriques, qui circulent dans les axones<sup>3</sup> et donc assurent la communication à longue distance, traversent-ils l'espace synaptique ? Réponse : c'est grâce à un relai chimique, un neurotransmetteur (ou neuro-médiateur) (**Figure 2B**) dont il existe plus d'une centaine dans notre système nerveux. Le neurotransmetteur stocké dans des vésicules, au niveau de la terminaison axonale, est libéré dans l'espace synaptique lors de l'arrivée de l'influx nerveux, puis diffuse pour se fixer à des récepteurs localisés sur l'autre rive de l'espace synaptique (**Figure 2C**).

Le premier récepteur à avoir été identifié biochimiquement



**Figure 2**

**Les composants élémentaires du cerveau**, un système chimique très organisé : des neurones (échelle 0,1 millimètre, A), des synapses et des neurotransmetteurs comme signaux chimiques (échelle micrométrique, B), et des récepteurs (échelle nanométrique, C).

Sources : A) Santiago Ramón y Cajal, 1909 ; C) Changeux & Taly, 2009.

est le récepteur nicotinique<sup>4</sup> de l'acétylcholine de l'organe électrique de poisson. À son niveau se réalise la conversion chimio-électrique du signal chimique – l'acétylcholine – en signal électrique avec l'ouverture d'un canal ionique formé au sein de cette molécule transmembranaire<sup>5</sup>.

Ces objets chimiques qui composent notre cerveau au niveau moléculaire, et donc l'ensemble de celui-ci, sont désormais accessibles aux méthodes d'études physico-chimiques, ce qui permet de progresser dans la compréhension de leur structure et de leur mécanisme d'action. Le cerveau apparaît bien comme un système chimique, mais ce système chimique ou physico-

3. L'axone est une des trois grandes parties qui composent un neurone. C'est un prolongement nerveux qui propage les signaux électriques de manière centrifuge du corps cellulaire à la périphérie. L'axone se connecte à plusieurs neurones à la fois par plusieurs terminaisons nerveuses.

4. Au sujet des récepteurs de la nicotine, voir le **Chapitre de M. Besson**, dans *Chimie et cerveau*, EDP Sciences, 2015.

5. Au sujet des récepteurs transmembranaires, voir le **Chapitre de J. Bockaert**, dans *Chimie et cerveau*, EDP Sciences, 2015.

chimique est très structuré. Il ne s'agit pas d'un sac de sable ou d'un sac de synapses distribuées au hasard mais d'un système hautement organisé.

### 1.2. Une hiérarchie d'évolutions emboîtées pour construire le cerveau de l'homme

Le premier des ancêtres de l'*Homo*, l'*Homo habilis*, a vécu sur Terre il y a environ deux millions d'années. L'*Homo sapiens* est apparu plus récemment – il y a 100 000 à 200 000 ans (Figure 3A). Cette évolution du cerveau s'est évidemment effectuée au niveau du génome : il existe un génome propre à l'*Homo sapiens*, qui a d'ailleurs désormais été séquencé chez plusieurs milliers d'individus, bientôt 1 million, et qui diffère de celui du chimpanzé et de l'Homme de Néandertal.

À partir de l'œuf fécondé (Figure 3B) se développent les composants cellulaires du premier embryon puis de l'embryon avec une ébauche de système nerveux ou neurula. L'essentiel du stock de neurones est éta-

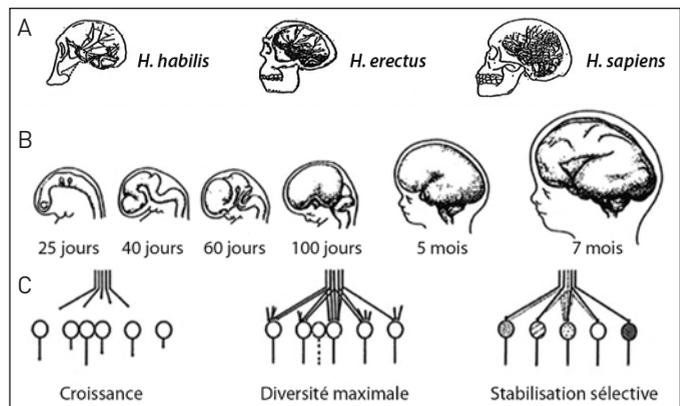
bli avant la naissance. Mais la connectivité de notre cerveau se construit progressivement peu de temps avant la naissance et pendant une quinzaine d'années après (Figure 3C). Il ne se construit pas comme on assemble un ordinateur à partir de circuits pré-établis mais par un processus progressif lié à la croissance des synapses avec des phases d'exubérance et de variabilité à des moments critiques du développement où l'empreinte de l'environnement physique, social et culturel exerce une sélection des connexions entre neurones par un processus actif de stabilisation-élimination.

Il y a aussi évolution à un niveau plus élevé, celui de la dynamique de la pensée, qui a lieu dans le cerveau lorsque l'on réagit à des images ou à la parole, et porte sur l'efficacité du fonctionnement des synapses. On ajoute enfin l'évolution sociale et culturelle résultat de milliers d'années d'histoire où ont été produits et se sont accumulés textes écrits, objets d'arts, données scientifiques, etc.

Figure 3

**Hiérarchie d'évolutions dans la construction du cerveau de l'homme.**

A) De multiples évolutions emboîtées dans le cerveau de l'homme ; B) développement du cerveau dans l'œuf fécondé ; C) construction progressive de la connectivité du cerveau.



Ce sont ces différentes phases d'évolution, consécutives ou simultanées, qui ont construit l'organisation chimique du cerveau au cours des millions ou des centaines de millions d'années qui nous ont précédés. On peut considérer notre cerveau comme un système en constante évolution avec de multiples niveaux de variabilité enchâssés avec plusieurs niveaux de sélection en permanence. On ne peut vraiment comprendre le fonctionnement du cerveau au niveau de la vie sociale, de la conscience et de la raison que si l'on est averti du fait que notre cerveau se compose de molécules, par exemple les gènes, qui elles-mêmes composent les neurones, qui eux-mêmes s'assemblent en réseaux de neurones, puis en ensembles encore plus complexes... qui vont finalement intervenir au fil des conduites humaines (Figure 4).

Du fait de ces multiples niveaux d'organisations, la difficulté pour comprendre le cerveau est considérable puisqu'il n'y a pas de relation simple entre le niveau moléculaire, qui est celui de la chimie, et le niveau des fonctions supérieures du cerveau. Il faut prendre en considération tous les niveaux intermédiaires qui conduisent de l'échelle moléculaire à celle de l'organe.

La relation entre la taille du génome, le nombre de gènes et le nombre de cellules nerveuses souligne un important paradoxe, dont la réponse est essentielle pour comprendre la complexité de l'organisation cérébrale à ses multiples niveaux. Du ver à la mouche, on note un petit accroissement

de la taille du génome. Mais de la souris à l'homme la taille du génome ne change pas ou très peu, le nombre de gènes est pratiquement le même alors que le nombre de neurones passe de 40 millions à 50-100 milliards (Tableau 1). Il y a approximativement le même nombre de gènes de la souris à l'homme. Il n'y a de différence de séquence entre le génome du chimpanzé et celui de l'homme que de quelques pourcents seulement.

La relation non linéaire entre la complexité d'organisation du cerveau et celle du génome est l'une des questions majeures à résoudre sur le plan de la chimie du cerveau.

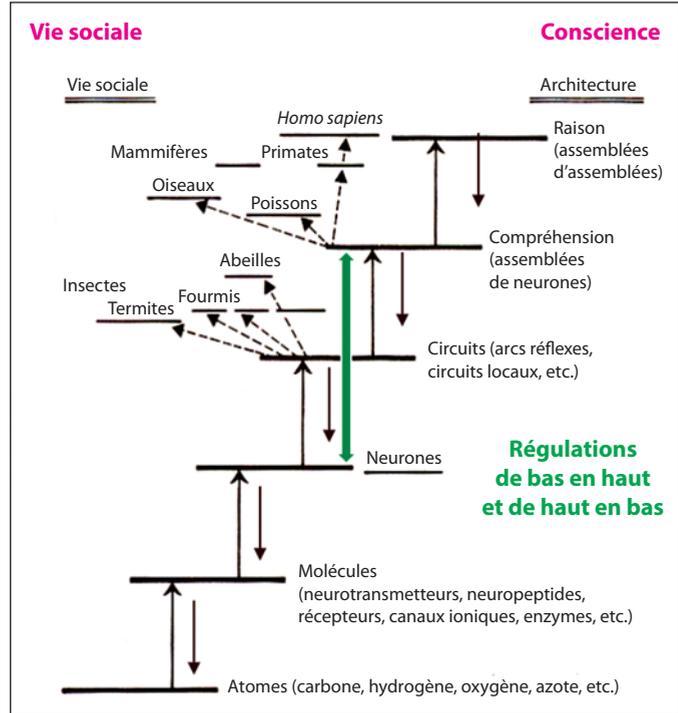


Figure 4

Les différents niveaux d'organisation emboîtés du niveau moléculaire au niveau cognitif, de la vie individuelle à la vie sociale et culturelle.

Tableau 1

Évolution non linéaire de la complexité du cerveau, comparée à celle de la complexité du génome : comparaison entre l'homme et divers organismes.

	Taille du génome	Nombre de gènes	Nombre de neurones
Levure	13,5 Mb	6 144	–
Vers	97 Mb	18 266	302
Mouche	165 Mb	13 338	$250 \times 10^3$
Souris	2,5 Gb	20-25 000	$40 \times 10^6$
Homme	2,9 Gb	20-25 000	$50-100 \times 10^9$

D'après : Lander *et coll.* (2001) ; Venter *et coll.* (2001).

### 1.3. Le modèle des « réseaux de gènes » en interaction

De la souris à l'homme, la chimie du cerveau est très semblable. Cela justifie l'usage de modèles « animaux » pour étudier la pharmacologie du système nerveux central chez l'homme. Des médicaments testés chez la souris devront cependant être également étudiés chez l'homme car la pharmacologie n'est pas rigoureusement identique, loin de là.

L'approche naïve de la relation entre gènes et fonction est d'appliquer la règle : un gène correspond à une fonction. Elle convient dans le cas simple des micro-organismes, et même de la *Drosophile* ou du *Caenorhabditis*, mais pas dans le cas du cerveau humain où cette règle simple ne peut décrire la situation. Pour rendre compte des différences considérables de complexité entre le cerveau de la souris et celui de l'homme, on s'attendrait à un accroissement considérable du nombre de gènes. Ce qui n'est pas le cas. Il existe certes des maladies monogéniques, comme par

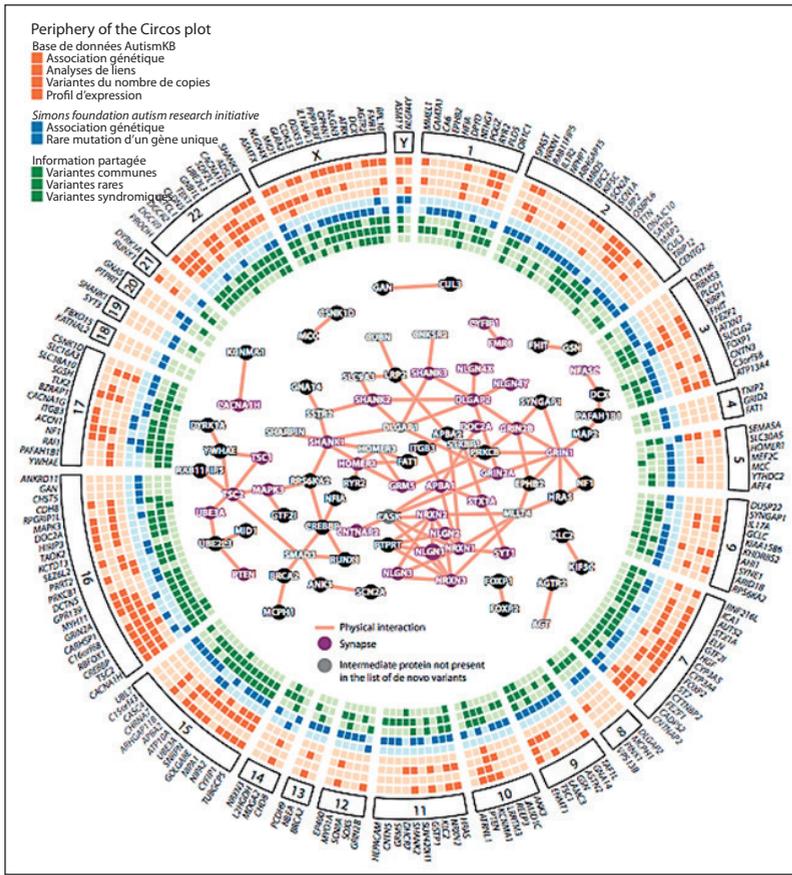
exemple la microcéphalie<sup>6</sup>, où la mutation d'un seul gène suffit pour réduire considérablement la taille du cerveau de l'homme ; la protéine concernée intervient dans la formation du fuseau achromatique<sup>7</sup> et la division des cellules souches. Mais pour les maladies les plus importantes du système nerveux comme la maladie d'Alzheimer ou la schizophrénie, les analyses génétiques montrent l'existence de multiples « gènes de prédisposition »<sup>8</sup> différents les uns les autres. C'est aussi le cas de l'autisme et du syndrome d'Asperger<sup>9</sup>. Les gènes de prédisposition pour une pathologie donnée peuvent être très nombreux, ils peuvent atteindre plusieurs centaines (Figure 5). Le modèle que j'ai proposé avec Igor Tsigelny de l'Université de Californie à San Diego est que, non pas un gène, mais des réseaux de gènes en interaction codent pour les fonctions innées du cerveau de l'homme (Figure 6). On est bien loin du

6. Une microcéphalie désigne un volume du crâne plus petit que celui des individus de même âge et de même sexe.

7. Le fuseau achromatique correspond à un ensemble des fibres constituées de protéines qui, au cours d'une mitose ou d'une méiose, joignent les deux asters (extrémité du fuseau) et sur lesquelles se trouvent les chromosomes qui migrent à chacun des deux pôles.

8. Le phénotype d'un individu est l'un de ses caractères observables. Le phénotype correspond à la réalisation du génotype (expression des gènes) mais aussi des effets du milieu, de l'environnement.

9. Le syndrome d'Asperger est un trouble du spectre autistique qui se caractérise par des difficultés significatives dans les interactions sociales, associées à des intérêts restreints et des comportements répétés.



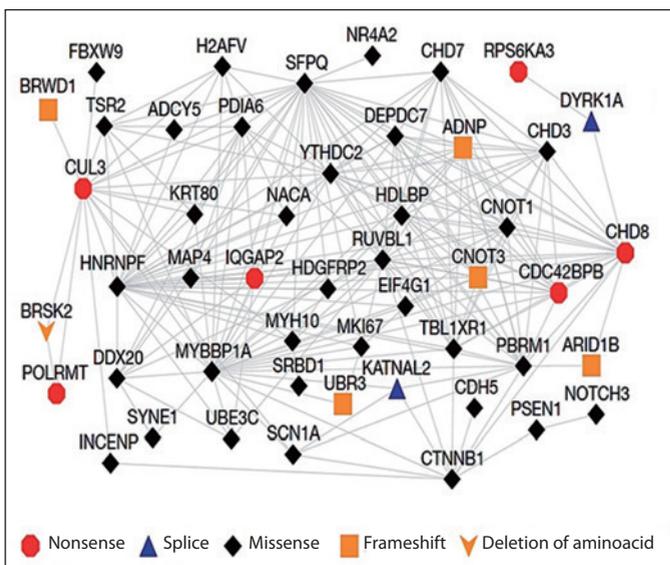
**Figure 5**

**Il existerait plus de 200 gènes de prédisposition associés à l'autisme.**

Source : d'après Huguet, Ey, Bourgeron, 2013.

modèle un gène-un phénotype cérébral. Si on altère l'un des gènes du réseau, on altère le phénotype résultant. Un modèle a été proposé très récemment par

Igor Tsigelny et moi-même qui décrit la formation d'assemblées cohérentes de gènes et le processus d'expressions génétiques qu'il engage et qui rend compte de la perturbation du



**Figure 6**

**Réseaux de gènes en interaction codant pour des dispositions innées du cerveau de l'homme.**  
 Source : O'Roak, Eichler, 2012.

développement cérébral qui accompagne le trouble autistique. Il propose que ces expressions géniques sont sous le contrôle de « facteurs de transcription<sup>10</sup> » qui se fixent sur des séquences régula-

10. Les facteurs de transcription jouent le rôle d'activateurs ou de répresseurs du complexe transcriptionnel constitué autour de l'ARN polymérase et agissent en se fixant sur les séquences régulatrices en amont des gènes à transcrire.

trices dites promotrices. Ces facteurs interagissent entre eux et forment un réseau qui fait partie de qu'on appelle le protéome (*Encart : « Facteurs de transcription, gènes et protéome »*). Le mécanisme d'expressions géniques en cascade crée donc une sorte de réseau hiérarchique de relations entre gènes et facteurs de transcription.

Ces modèles ouvrent la voie vers une nouvelle

### FACTEURS DE TRANSCRIPTION, GÈNES ET PROTÉOME

Le modèle de l'équipe de Tsigelny (2013) repose sur de nombreuses études portant sur des protéines spécialisées jouant le rôle de facteurs de transcription et leurs interactions qui déterminent la façon dont elles vont exercer ce rôle et leurs modifications au cours du processus en cascade conduisant des gènes au phénotype final. Sans entrer dans les descriptions, la *Figure 7* donne une idée de la diversité de ces études.

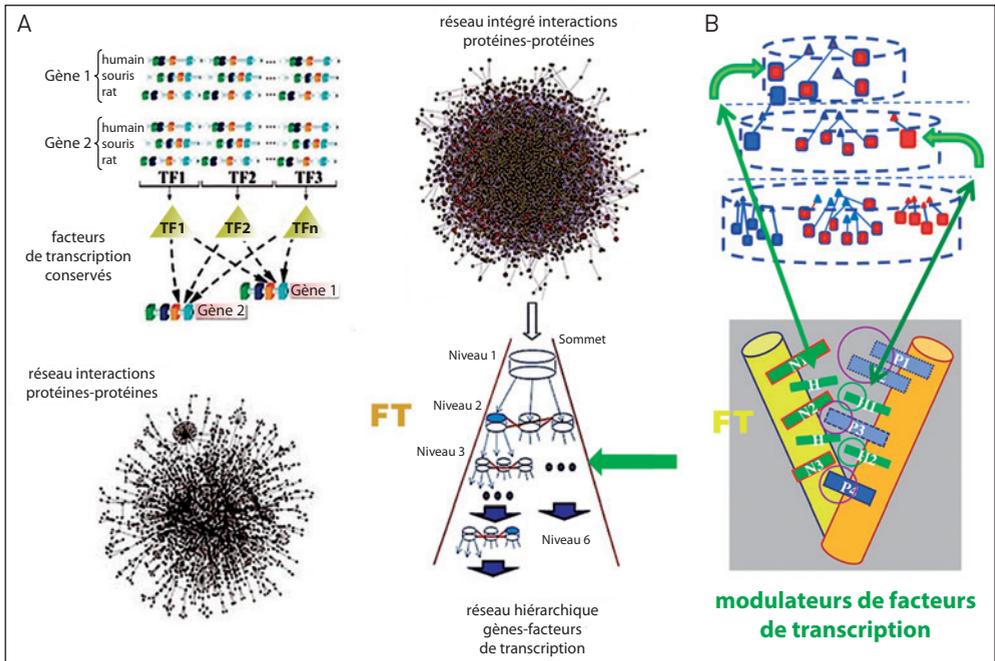


Figure 7

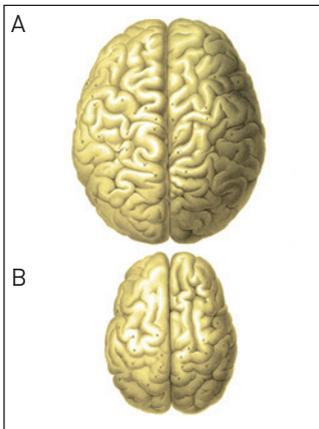
Éléments pour le modèle de Tsigelny de réseaux de gènes. A) Cascade d'expressions génétiques contrôlées par les facteurs de transcription ; B) modulateurs allostériques des facteurs de transcription.

pharmacologie qui ne se situe pas au niveau des produits des gènes mentionnés précédemment mais à celui des facteurs de transcription eux-mêmes. Ces approches n'ont débuté que récemment ; elles constituent un enjeu pour demain.

En remarque finale sur les relations entre gène et phénotypes cérébraux, il faut répéter leur originalité (c'est une situation unique dans le monde vivant), leur importance puisqu'elles visent à expliquer les si spectaculaires propriétés du cerveau et, en troisième lieu, le fait que nous ne les connaissons encore que de façon balbutiante : tout, ou presque, y est encore à découvrir.

#### 1.4. Connectivité et transmission culturelle

Du nouveau-né à l'adulte, le cerveau s'accroît en masse d'un facteur cinq (**Figure 8**).

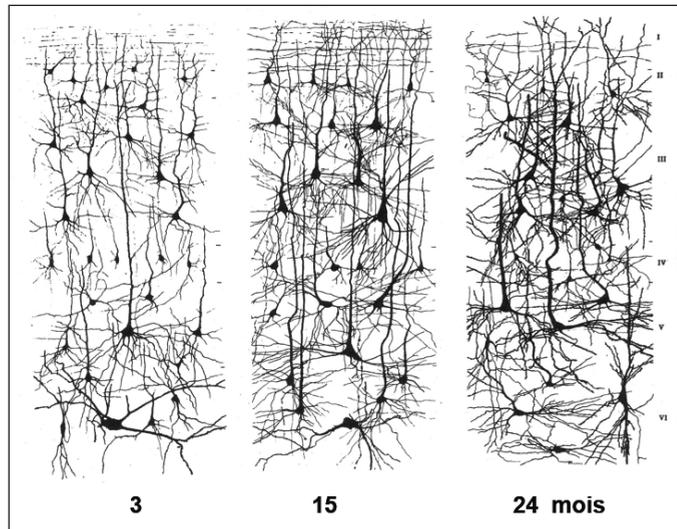


**Figure 8**

**Comparaison du cerveau chez l'adulte (A) et le nouveau-né (B).** Du nouveau-né à l'adulte, le poids du cerveau est multiplié par cinq. Il se développe environ dix millions de synapses par seconde.

Cette énorme différence est liée à la formation des  $10^{15}$  synapses du cerveau adulte. En une seconde, environ dix millions se forment dans le cerveau du nouveau-né. Cet extraordinaire développement connexionnel se produit après la naissance et dure une quinzaine d'années. Il connaît une restructuration critique au moment de l'adolescence où le cerveau semble se réorganiser globalement d'une manière spectaculaire (**Figure 9**).

Pour comprendre les mécanismes du développement de la connectivité, on peut avoir recours, comme je l'ai proposé avec Philippe Courrège et Antoine Danchin, à un mécanisme faisant intervenir une cascade d'étapes marquées d'essais et erreurs, pour la mise en place de ces synapses. De tels processus, mettant en jeu une



**Figure 9**

**Développement d'environ 50 % de la connectivité du cerveau après la naissance.**

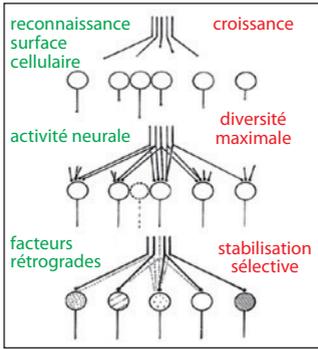


Figure 10

**Stabilisation/élimination sélective de synapses.**

prolifération des connexions suivie par une stabilisation sélective, correspondent à l'adage populaire « apprendre c'est éliminer<sup>11</sup> » (Figure 10).

À la lumière des mécanismes de croissance du cerveau, on conçoit bien que l'activité spontanée ou provoquée par l'interaction avec l'environnement contribue à la stabilisation sélective de certaines distributions de connexions dans notre cerveau. Ce sont tous les apprentissages précoces : de l'autonomie de la marche, de l'acquisition du langage parlé puis du langage écrit vers 5-6 ans, de la conscience de soi, de la conscience des autres plus

tard. On constate que ces apprentissages s'accompagnent, après une phase d'accroissement, d'une diminution globale de l'enveloppe du nombre de synapses, en accord avec l'idée de la stabilisation sélective (Figure 11).

L'évolution prolongée du cerveau après la naissance est très caractéristique de l'espèce humaine. Elle intervient dans l'acquisition de la culture, dans les premières années, avec langage parlé, puis l'écrit ainsi que les règles symboliques des systèmes de croyance et des règles morales. Il s'agit d'un moment de l'évolution de notre cerveau extrêmement importante pour l'individu comme pour l'espèce.

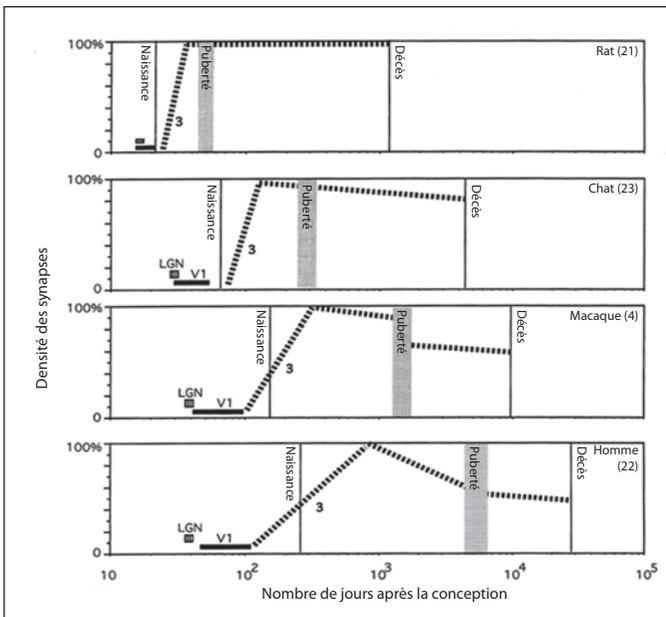
Figure 11

**Développement post-natal du nombre de synapses de l'*Homo sapiens* en comparaison avec d'autres espèces.**

11. C'est la théorie de l'épigénèse par la stabilisation sélective des synapses. Ce modèle décrit comment au cours du développement du système nerveux, l'activité du réseau entraîne la stabilisation ou l'élimination des synapses qu'il contient.

Un travail récent effectué sur le développement du têtard illustre directement ces phénomènes. L'évolution de l'arborisation axonale des cellules de la rétine est comparée dans le cas d'une stimulation synchrone ou asynchrone des deux yeux. Dans le cas de la synchronie, on note une perte de connexions contrairement au cas asynchrone où il y a persistance d'une multiplicité de contacts synaptiques. Dans ce dernier cas, la qualité de la transmission des signaux de la rétine jusqu'au cerveau est moins efficace.

Comprendre comment cette sélection synaptique se produit au cours du développement du cerveau, en particulier comment interviennent les facteurs extérieurs, est un important enjeu pour l'avenir. La chimie détient une partie des réponses (voir le **Chapitre de D. Choquet** dans *Chimie et cerveau*, EDP Sciences, 2015).



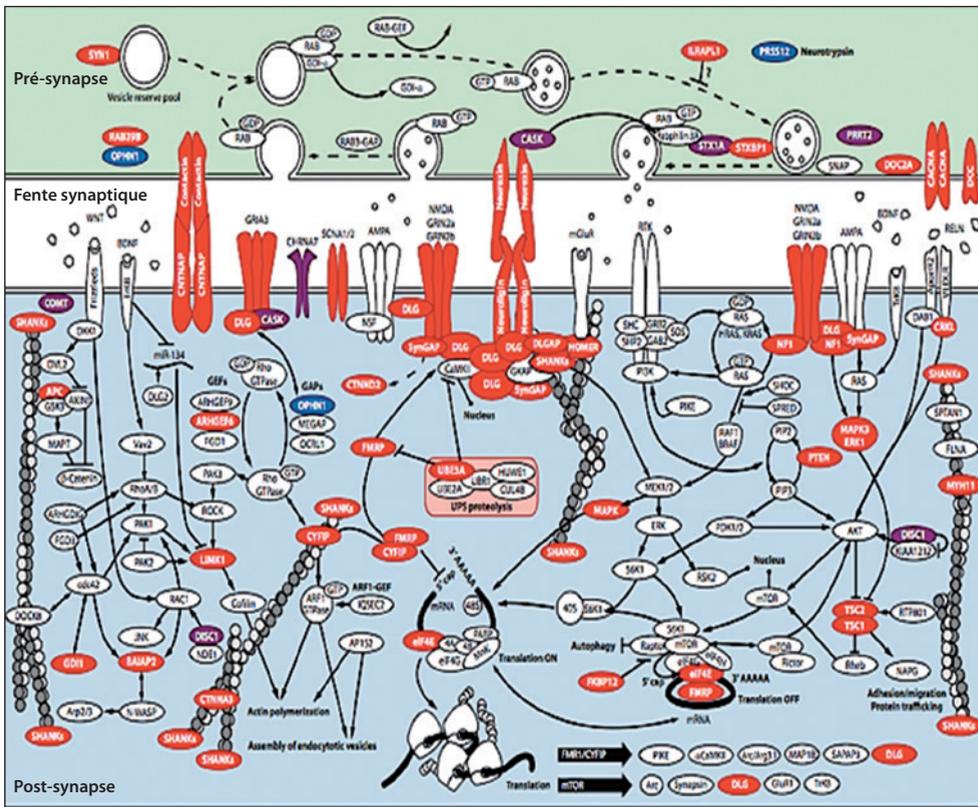
Le travail est considérable, comme le laisse penser l'extraordinaire complexité du cerveau (**Encart : « La complexité du cerveau explique ses performances »**).

Après avoir évoqué le génome et la synaptogénèse, on se tourne maintenant vers les fonctions supérieures du cerveau, et plus spécifiquement le contrôle des états de conscience.

### LA COMPLEXITÉ DU CERVEAU EXPLIQUE SES PERFORMANCES

Le diagramme de la **Figure 12** représente dans leur diversité les protéines du cerveau associées à l'autisme. En rouge sont celles qui correspondent à la mutation de gènes de prédisposition.

Cet exemple illustre l'extrême diversité et le nombre très élevé d'interactions moléculaires engagées dans la synaptogénèse et sa régulation génétique et épigénétique. Peut-être trouvons-nous là une solution, parmi d'autres, au paradoxe de non linéarité entre l'évolution du génome et l'évolution de la connectivité cérébrale.



**Figure 12**

**Synaptogénèse et chimie des composants de la synapse** (en rouge : produits des gènes de prédisposition à l'autisme). L'enjeu de demain est de comprendre les interactions moléculaires engagées dans la synaptogénèse et sa régulation génétique et épigénétique.

Source : Huguet, Ey, Bourgeron, 2013.

## 2 La chimie des fonctions supérieures du cerveau et leur pharmacologie

### 2.1. Contrôler les états de conscience ?

Ces fonctions peuvent être étudiées en laboratoire par l'imagerie cérébrale et par des méthodes classiques comme l'électroencéphalo-

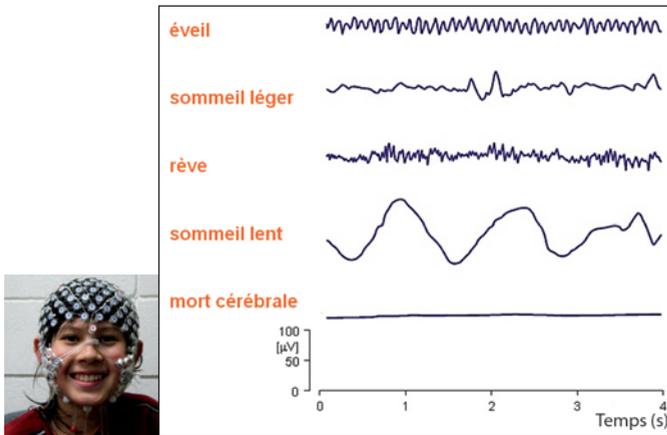


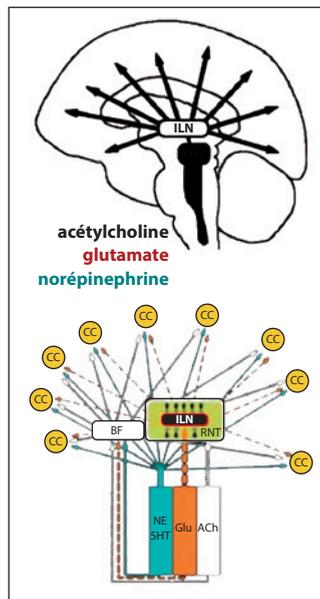
Figure 13

Électroencéphalogramme pendant plusieurs états de conscience.

Figure 14

Régulation des états de conscience par des groupes de neurones du tronc cérébral utilisant l'acétylcholine, la norépinephrine et le glutamate. Des lésions du tronc cérébral au niveau du tegmentum (couleurs) produisent le coma.

Source : Parvizi & Damasio (2003).



graphie (éventuellement complétée par la magnéto-encéphalographie) qui permettent de distinguer les états de conscience comme l'éveil, le sommeil léger, le rêve, le sommeil lent et la mort cérébrale (Figure 13).

On comprend de mieux en mieux la régulation des états de conscience qui sont sous le contrôle de petits groupes de neurones situés dans le tronc cérébral<sup>12</sup>. Ceux-ci font intervenir des circuits de neurones fonctionnant avec l'acétylcholine, la norépinephrine et le glutamate (Figure 14).

Ces fonctions ont été très étudiées entre autres en France par le neurobiologiste Michel Jouvet. Ces groupes de neurones, on le sait depuis des années, contrôlent les états de veille et de sommeil. Par exemple, une lésion du tronc cérébral va entraîner le coma et va faire intervenir des altérations de ces systèmes de neurones (en particulier des neurones cholinergiques<sup>13</sup>) qui jouent un rôle critique dans ce contrôle des états de conscience.

### 2.2. Les récepteurs des neurotransmetteurs

#### 2.2.1. Identification de ces récepteurs

Les récepteurs des neurotransmetteurs sont des

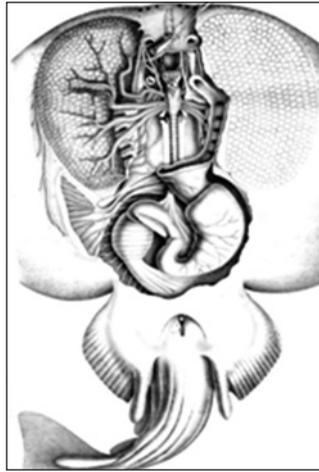
12. Le tronc cérébral appartient au système nerveux central, et plus particulièrement à l'encéphale. Il est situé dans la fosse crânienne postérieure, sous le cerveau et en avant du cervelet. Il est structurellement continu avec la moelle épinière, qui commence à la première racine spinale.

13. Neurones qui utilisent l'acétylcholine comme neurotransmetteur.

protéines ou des complexes de protéines qui sont restés chimiquement inconnus pendant des dizaines d'années depuis la proposition du concept de récepteur (voir le **Chapitre de J. Bockaert**, dans *Chimie et cerveau*, EDP Sciences, 2015).

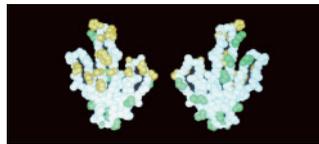
L'identification en 1970 du premier de ces récepteurs, le récepteur nicotinique de l'acétylcholine, fut un événement. Il a été réalisé à partir de deux systèmes peu communs : l'organe électrique du poisson (**Figure 15**), qui est extrêmement riche en synapses cholinergiques, et des toxines de venin de serpent (**Figure 16**), qui sont toujours utilisées sur le plan pharmacologique (voir le **Chapitre de M. Lazdunski** dans *Chimie et cerveau*).

L'utilisation conjointe de l'organe électrique et de la toxine alpha du venin du serpent Bungare a permis d'isoler, d'identifier le récepteur nicotinique et d'en produire les premières images. La membrane sous-synaptique du poisson se présente comme une couche presque continue de récepteurs, qui sont des pentamères (polymères résultant de l'association de cinq unités monomères), représentés sur la **Figure 17**. Ce modèle a été proposé relativement récemment par Antoine Taly. Chaque sous-unité du récepteur de l'acétylcholine se compose de deux domaines : l'un qui fixe le neurotransmetteur ou ses antagonistes compétitifs comme le curare ou des toxines de venin de serpent qui sont des bloquants de ces sites, et l'autre qui se trouve dans la partie transmembranaire de ce récepteur et constitue



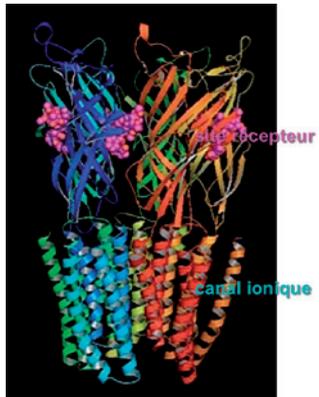
**Figure 15**

*L'organe électrique du poisson Torpille est extrêmement riche en synapses cholinergiques.*



**Figure 16**

*Modèle structural de la toxine de venin de serpent, utilisée pour l'isolement de récepteur nicotinique et encore souvent utilisée en pharmacologie.*



**Figure 17**

*Modèle du récepteur nicotinique de l'acétylcholine : une protéine allostérique membranaire.*

Source : modifié d'après Taly et coll. (2005).

le canal ionique évoqué plus haut.

### 2.2.2. Modulation allostérique des récepteurs de neurotransmetteurs

Le récepteur de l'acétylcholine est une protéine régulatrice spécialement intéressante car elle permet la

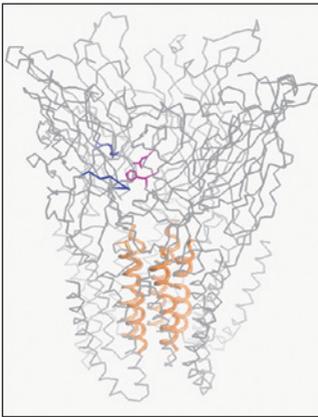


Figure 18

**Structure aux rayons X d'un récepteur bactérien analogue du récepteur cérébral de l'acétylcholine.**

Source : d'après Sauguet, Shahsavari, Poitevin, Huon, Menny, Nemezc, Haouz, Changeux, Corringer, Delarue, [2013].

transmission chimio-électrique entre cellules, c'est-à-dire qu'elle convertit un signal chimique en un signal électrique. Elle le fait par l'intermédiaire d'un changement conformationnel de la molécule – on dit que c'est une protéine allostérique. Dans l'ensemble, la plupart des protéines régulatrices sont allostériques ; les sites de liaison du signal chimique – le neurotransmetteur – sont distants du site qui produit la réponse électrique – le canal ionique.

La compréhension du mécanisme des interactions neurotransmetteur/récepteur ouvre des perspectives nouvelles pour la conception d'agents pharmacologiques. Un mécanisme conformationnel a été proposé pour la transmission du signal entre le domaine qui fixe le neurotransmetteur et le canal ionique.

Des travaux récents ont été effectués à l'Institut Pasteur par le groupe de Marc Delarue et Pierre-Jean Corringer, et auxquels j'ai été associé, sur la structure aux rayons X d'un récepteur très analogue au récepteur cérébral de l'acétylcholine et qui se trouve déjà chez les bac-

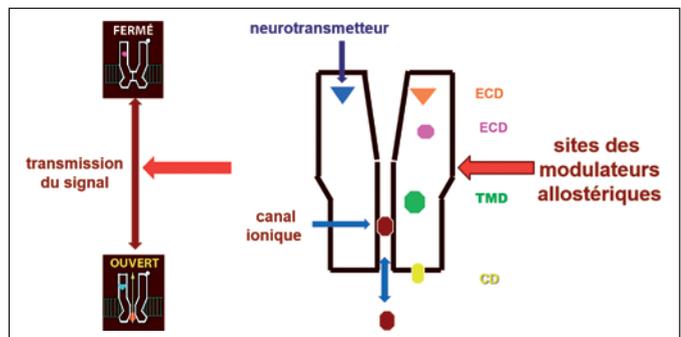
téries (Figure 18). Ce récepteur est apparu il y a plus de deux milliards d'années (cela démontre, incidemment, que nous avons dans notre cerveau des molécules d'origines extraordinairement éloignées de notre espèce puisqu'il s'agit de bactéries).

La transition allostérique, qui est à la base du fonctionnement de ce récepteur et qui se produit dans le domaine de temps de la microseconde, peut être sous contrôle d'agents pharmacologiques que l'on appelle des modulateurs allostériques, qui se fixent sur des sites distincts du site du neurotransmetteur et du canal ionique. La Figure 19 illustre cette situation. La transition entre états conformationnels « ouvert » et « fermé » peut être modulée par des modulateurs allostériques dont les sites de liaison sont situés au niveau du domaine extracellulaire, ou même au niveau du domaine transmembranaire.

Ces modulateurs allostériques, qui règlent la transduction du signal, règlent l'efficacité du récepteur et donc l'efficacité de la synapse – par exemple par une phosphorylation au niveau de ce domaine

Figure 19

**Transition états fermé-ouvert d'un récepteur membranaire.** Elle est sous le contrôle de modulateurs allostériques, qui règlent la transduction du signal. Ils constituent ainsi une nouvelle catégorie d'agents pharmacologiques.



cytoplasmique. Les agents pharmacologiques actifs sur ces sites constituent une nouvelle catégorie d'agents pharmacologiques : les modulateurs allostériques.

### 2.3. L'anesthésie générale

L'anesthésie générale permet de perdre conscience mais aussi de ne pas souffrir à l'occasion d'une opération chirurgicale. Elle entraîne un changement de l'électroencéphalogramme qui devient très

proche (pas tout-à-fait identique) de celui du sommeil lent (Figure 20).

L'anesthésie est provoquée par des substances chimiques, relativement simples, une nouvelle illustration de l'intervention de la chimie dans la mise en place de la conscience : une chimie des états de conscience. Les anesthésiques desflurane (volatil) et propofol (intraveineux) (Figure 21) entraînent une chute très brutale de l'activité électrique au niveau

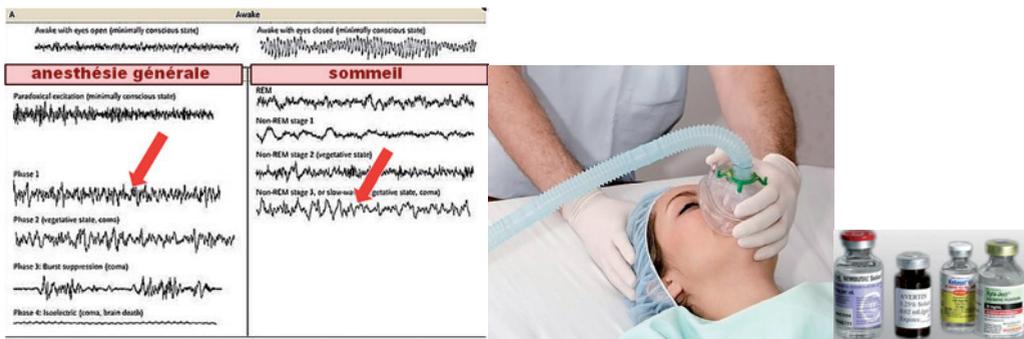


Figure 20

Comparaison d'encéphalogrammes lors d'une anesthésie générale et lors du sommeil.

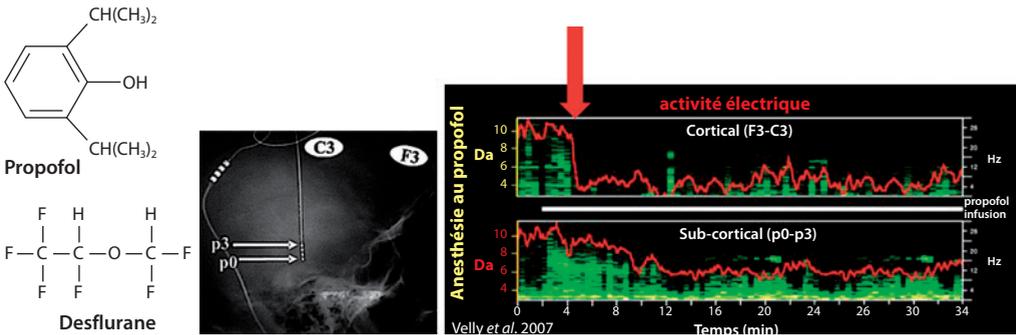


Figure 21

**Chimie et anesthésie.** Le desflurane et le propofol, deux molécules aux propriétés anesthésiques qui provoquent une chute de l'activité électrique au niveau du cortex, mais pas au niveau des aires sous-corticales.

Source : d'après Velly L.J., Rey M.F., Bruder N.J., Gouvitsos F.A., Witjas T., Regis J.M., Peragut J.C., Gouin FM. (2007). *Anesthesiology*.

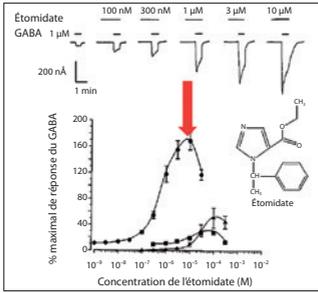


Figure 22

**Modulation allostérique du récepteur GABA<sub>A</sub> par l'étoimidate.**

du cortex<sup>14</sup> mais pas au niveau des aires sous-corticales.

Ces anesthésiques généraux ont un effet sur le récepteur de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA<sub>A</sub>), récepteur inhibiteur dont l'effet est augmenté par l'anesthésique. Il va ainsi inhiber l'activité du cortex cérébral de façon très puissante (Figure 22).

L'étude du groupe de l'Institut Pasteur sur le récepteur bactérien GLIC a permis d'identifier le site de liaison des anesthésiques généraux, le desflurane et le propofol, et de montrer qu'il s'agit d'un site très délimité, localisé au sein du domaine transmembranaire du récepteur.

14. Le cortex cérébral est la substance même des deux hémisphères du cerveau avec une épaisseur de quelques millimètres.

Cela peut paraître relativement singulier, mais il s'agit d'un point d'interaction entre lipides et protéines (c'est d'ailleurs peut-être pour cette raison que ces anesthésiques généraux ont un effet sur les récepteurs bactériens). Les travaux parallèles effectués par deux de mes anciens collaborateurs rentrés depuis aux États-Unis, Jonathan Cohen et Richard Olsen, ont permis d'identifier sur le récepteur du GABA lui-même (il s'agit ici d'un récepteur du cerveau de vertébré), un site qui se situe dans le domaine transmembranaire très semblable à celui découvert chez les bactéries, et qui va contrôler de manière allostérique l'activité réceptrice au niveau du domaine extracellulaire (Figure 23).

On a donc affaire à une nouvelle catégorie de sites ré-

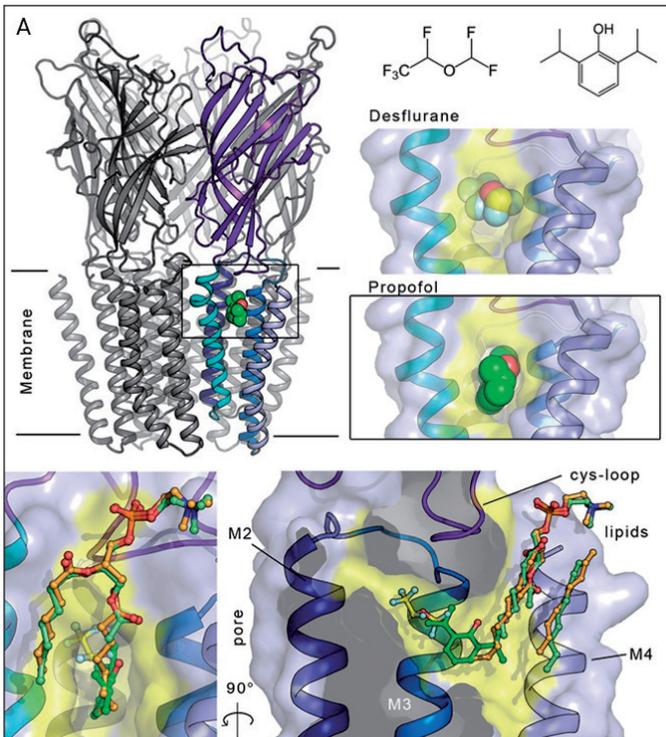
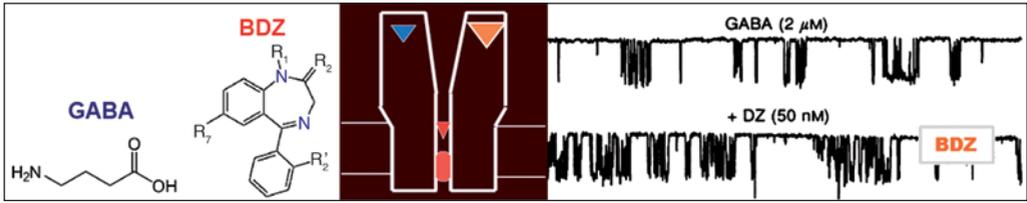


Figure 23

**Étude des sites de liaison des anesthésiques généraux.**

A) Récepteur bactérien GLIC ;  
B) récepteur GABA<sub>A</sub>.

Source : Nury H., Van Renterghem C., Weng Y., Tran A., Baaden M., Dufresne V., Changeux J.P., Sonner J.M., Delarue M., Corringer P.J. (2011).



gulateurs de l'efficacité des récepteurs de neurotransmetteurs, avec une affinité à la fois pour des sites hydrophobes et pour des sites hydrophiles.

#### 2.4. L'anxiété

Parmi les agents psychotropes les plus utilisés dans le monde se trouvent les benzodiazépines (BDZ), des anxiolytiques très consommés par la population française.

Les BDZ agissent elles également sur le récepteur GABA<sub>A</sub> en provoquant un accroissement de la fréquence d'ouverture (Figure 24). Mais au lieu d'interagir avec un site allostérique présent dans le domaine transmembranaire, elles interviennent au niveau d'un site homologue au site de liaison du neurotransmetteur mais qui n'est pas utilisé par le neurotransmetteur. Il s'agit là encore d'un site allostérique, avec, une fois de plus, un ac-

croissement de l'efficacité de ce récepteur inhibiteur. Sur le récepteur GABA<sub>A</sub>, se trouvent donc deux types de sites effecteurs : le site des anesthésiques généraux et le site des benzodiazépines (Figure 25). Ils agissent tous deux comme modulateurs allostériques des états de conscience.

On pourrait d'ailleurs citer d'autres exemples de sites modulateurs allostériques comme le site des barbituriques sur le récepteur GABA<sub>A</sub>. D'autres études sont en cours sur des modulateurs allostériques de récepteurs que l'on appelle GPCR (récepteurs couplés aux protéines G), qui ont été étudiés à la suite du récepteur nicotinique (voir le Chapitre de J. Bockaert dans Chimie et cerveau).

Il reste encore beaucoup à faire puisque, dans la base de données de Shanghai sur les agents allostériques, on trouve 23 000 entrées, dont la majorité n'a pas été essayée

Figure 24

Les benzodiazépines BDZ provoquent un accroissement de la fréquence d'ouverture des canaux du récepteur GABA<sub>A</sub> par le GABA.

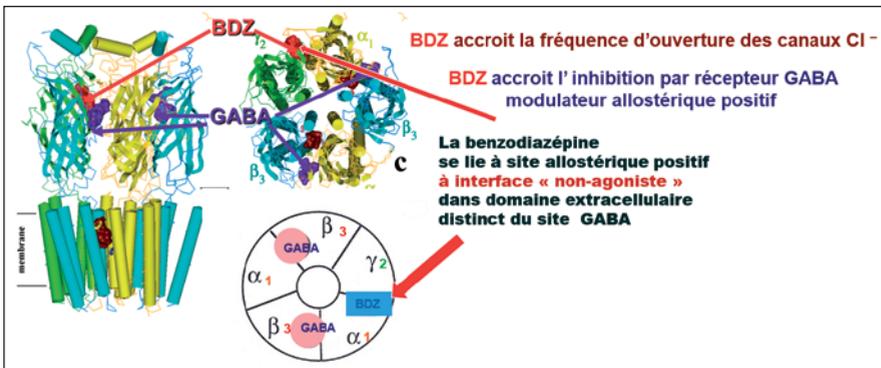


Figure 25

Liaisons de GABA et BDZ au site allostérique.

en clinique humaine pour leur efficacité pharmacologique. Nous avons en réserve de nouveaux modulateurs allostériques pour demain.

Les modulateurs allostériques constituent une famille nouvelle d'agents pharmacologiques différente de celle des agents dits compétitifs classiques qui avait conduit par exemple Daniel Bovet<sup>15</sup> à identifier un curarisant de synthèse, le flaxédil, une molécule homologue structural du curare. On peut également

citer les bêtabloquants qui sont des composés découverts par Sir James Black<sup>16</sup>, qui se fixent au récepteur bêta-adrénergique sur le site de liaison de la norépinephrine.

Espoir pharmacologique, mais attention ! L'abus de certains de ces médicaments peut conduire à des problèmes sérieux. La disparition de Michael Jackson est justement due à l'injection de propofol dans des conditions non contrôlées médicalement.

15. Daniel Bovet a reçu le prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1957 pour sa découverte de médicaments bloquant de manière compétitive l'action de certains neurotransmetteurs.

16. Sir James Black a reçu le prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1988 (avec Gertrude Elion et George Hitchings) pour sa synthèse du propranolol et pour sa participation à la synthèse de la cimétidine.

## Demain, les médicaments de la conscience ?

La **Figure 26** illustre comment on peut envisager la relation entre le niveau moléculaire et le

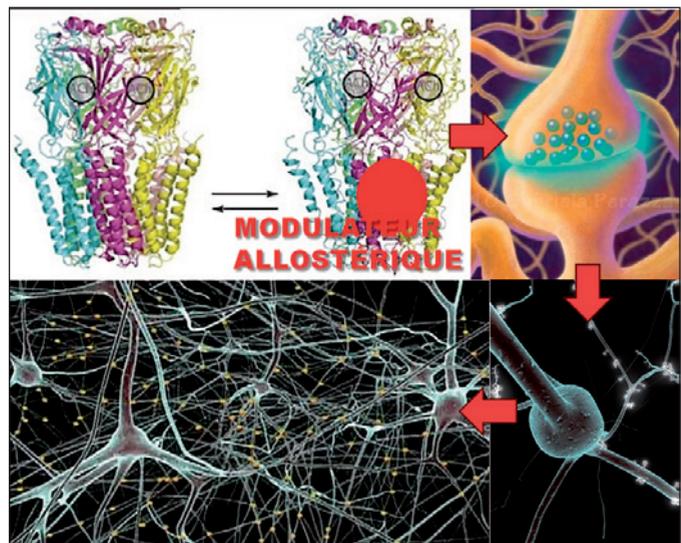


Figure 26

**Représentation de la modulation allostérique de protéines régulatrices et du contrôle chimique des fonctions supérieures du cerveau.**

niveau plus élevé de l'organisation du cerveau, celui de l'accès à la conscience. De bas en haut, au niveau moléculaire, qui contrôle le niveau synaptique, puis celui de l'efficacité des réseaux de neurones, et enfin celui des fonctions supérieures du cerveau. L'espoir est de développer une nouvelle chimie du cerveau qui conduise à la mise au point de nouveaux traitements médicamenteux des maladies du cerveau comme le disait Louis Pasteur : « *pour le bien de l'humanité* ».