



Chapitre 4 – Transmission synaptique glutamatergique

Pour ce chapitre, nous vous proposons les 6 vidéos suivantes :

- Observations et récepteurs-canaux du glutamate
- Courant glutamate unitaire de type AMPA
- Courant AMPA total
- Courant glutamate unitaire de type NMDA
- Courant NMDA total
- Conclusion

INTRO CHAPITRE 4 (1:47)

Dans ce chapitre, vous comprendrez comment on passe d'un signal chimique, qui est le glutamate, à un signal électrique, qui est la dépolarisation postsynaptique. Plus exactement, comment la fixation du glutamate sur ses sites récepteurs dans la membrane postsynaptique crée un courant ionique postsynaptique qui est un courant dépolarisant. On parle de transmission excitatrice parce que le résultat est une dépolarisation de la membrane postsynaptique. Quels sont les objectifs du chapitre ? Dans ce chapitre, vous comprendrez comment fonctionnent deux types de récepteurs du glutamate qu'on appelle type AMPA et type NMDA. Vous comprendrez comment se crée un courant ionique à travers un récepteur-canal. Vous comprendrez comment se somment les courants unitaires pour donner un courant total glutamate et comment ce courant total glutamate change le potentiel de membrane. Et vous comprendrez la différence entre un courant glutamate de type AMPA et un courant glutamate de type NMDA. Est-ce que tu pourrais expliquer par un exemple de la vie courante, comment une molécule chimique comme le glutamate peut générer un courant postsynaptique ? Lorsque la fixation de deux molécules de glutamate sur ses récepteurs crée un courant ionique, c'est un peu comme la traduction d'un texte chinois en français. Le texte chinois serait le glutamate, le traducteur serait le récepteur canal du glutamate, et le français serait le courant ionique postsynaptique. Qu'est-ce que tu proposes comme outils pour ce chapitre ? À part des vidéos de cours, des quiz, exercices d'application, il y aura des vidéos d'expériences réalisées en laboratoire et l'analyse des résultats.

CH. 4-1 : OBSERVATIONS ET RECEPTEURS-CANAUX GLUTAMATE (6:21)

Dans ce chapitre, nous abordons la deuxième partie de la transmission synaptique, c'est-à-dire ce qui se passe dans la membrane postsynaptique du neurone postsynaptique, lorsque le neurotransmetteur se fixe sur ses récepteurs postsynaptiques. Dans ce chapitre, nous allons étudier le neurotransmetteur glutamate et les effets du glutamate sur ses récepteurs, qui sont des récepteurs-canaux glutamate. Pour comprendre le fonctionnement d'une synapse glutamatergique, on peut faire l'expérience suivante. On enregistre des neurones connectés. Le neurone ici est dit afférent au neurone, qui est ici, qui est dit postsynaptique. Donc celui-ci est présynaptique et celui-ci est postsynaptique. On enregistre l'activité de ces neurones en configuration cellule entière et en mode courant imposé afin d'enregistrer des changements



de potentiel. C'est une expérience assez difficile parce qu'en fait, il faut trouver des neurones qui sont connectés entre eux et ce n'est pas évident. Mais quand on y arrive, on peut à ce moment-là enregistrer la réponse du neurone postsynaptique à la stimulation du neurone présynaptique. Ce que l'on fait, c'est que l'on envoie un pulse de courant, à travers l'électrode présynaptique, d'amplitude suffisante pour évoquer un potentiel d'action présynaptique. Ce potentiel d'action évoqué ici au segment initial se propage tout le long de l'axone, arrive à la terminaison axonale et fait libérer du glutamate. Dans ce cas, on enregistre une réponse postsynaptique qui est une dépolarisation. On voit que c'est une dépolarisation de faible amplitude, si on compare ici l'échelle à l'échelle des potentiels d'action, et que cette dépolarisation est transitoire. On l'appelle PPSE, Potentiel PostSynaptique Excitateur, parce que c'est une dépolarisation donc il a tendance à aller vers le seuil d'excitation des canaux sodium, dans ce neurone-là, c'est pour ça qu'on l'appelle excitateur. Et ce potentiel postsynaptique excitateur est transitoire. On s'est rendu compte qu'il était composite, ce PPSE. On le voit ici, ça, c'est celui qu'on a enregistré précédemment qui est en pointillés, on l'appelle contrôle. Il est composite parce qu'on connaissait plusieurs bloquants des récepteurs du glutamate et on s'est rendu compte que par exemple si on met un bloquant qu'on appelle ici l'APV, on voit que le décours temporel du PPSE change. Si on met un autre bloquant maintenant après l'APV ici, donc vous savez la trace précédente, on met un deuxième bloquant, le NBQX, un micromolaire, on n'a plus rien du tout. Et dans certains cas, il subsiste encore une petite réponse. L'interprétation est la suivante. Ici en contrôle, on a une réponse qui est composite. Cette réponse est composée de la réponse due aux récepteurs qui sont ici, kaïnate, récepteurs qui sont ici AMPA et là, NMDA si on faisait la soustraction. Le PPSE glutamate est ainsi composé de plusieurs types de PPSE parce qu'il est composé de plusieurs types de courants et nous allons les étudier un à un. En conclusion, il y a deux courants glutamate sous-jacents à ce PPSE contrôle dans ce cas-là. Et dans ce cas-là, il y a trois courants glutamate. Alors les deux courants glutamate dans ce cas-là s'appellent courant NMDA et courant AMPA. Et dans ce cas-là, ils s'appellent courant NMDA, courant AMPA et courant kaïnate. Nous allons étudier le courant AMPA et le courant NMDA, mais nous n'étudierons pas le courant kaïnate. S'il y a plusieurs types de PPSE glutamate, c'est qu'il y a plusieurs types de récepteurs du glutamate. Il y a en effet des récepteurs ionotropiques, qu'on appelle récepteurs-canaux et des récepteurs métabotropiques. Parmi les récepteurs ionotropiques, il y a les récepteurs AMPA, les récepteurs NMDA et les récepteurs kaïnate. Ces 3 récepteurs ionotropiques sont localisés dans la membrane postsynaptique. Quelquefois, il y a seulement les récepteurs AMPA dans la membrane postsynaptique. Quelquefois, il y a les récepteurs AMPA et NMDA et quelquefois, les trois. Voilà un modèle de sous-unité d'un récepteur-canal du glutamate. On voit ici la protéine sous sa forme linéaire. Il y a quatre domaines transmembranaires, un domaine N-terminal et un domaine C-terminal. Voilà la sous-unité telle qu'on pense qu'elle se situe dans la membrane. Il y a un domaine N-terminal puis un domaine N-terminal aussi, mais où se fixe l'agoniste, donc là du glutamate, par exemple. Puis quatre segments transmembranaires et une terminaison, C-terminal, qui est à l'intérieur de la membrane. Il faut quatre sous-unités de ce type pour faire un canal, on le voit ici, et il faut de deux molécules de glutamate pour ouvrir le canal. Donc si deux molécules de glutamate se fixent, le canal s'ouvre et les ions peuvent passer. Nous allons voir quels types d'ions passent suivant qu'il s'agit d'un canal AMPA ou d'un canal NMDA. Et nous allons voir ce qui fait ouvrir le canal. Certes, c'est le glutamate, mais quelquefois, pas seulement. Les trois types de



récepteurs-canaux du glutamate sont formés chacun de quatre sous-unités qui ont cette forme générale, mais qui ont bien sûr des particularités pour donner la particularité d'être AMPA, kaïnate ou NMDA. Ces sous-unités ne sont donc pas identiques, même si elles ont la même forme générale. On les appelle GluA pour AMPA et il y en a de 1 à 4 qui ont été décrites, GluK pour kaïnate et il y en a de 1 à 5 qui ont été décrites, et GluN pour NMDA et il y en a de 1 à 2 a, b, c, d qui ont été décrites. Ces sous-unités ne se mélangent pas entre elles, ça veut dire que les récepteurs NMDA ne sont formés que de sous-unités GluN, que les récepteurs AMPA ne sont formés que de sous-unités GluA et que les récepteurs kaïnate ne sont formés que de sous-unités GluK.

CH. 4-2 : COURANT GLUTAMATE UNITAIRE DE TYPE AMPA (4:19)

Voici la molécule AMPA, qui ouvre les récepteurs-canaux AMPA, tout comme le glutamate les ouvre. Il s'agit donc d'un agoniste des récepteurs AMPA. Et quand on veut étudier uniquement les récepteurs-canaux glutamate de type AMPA, on utilise l'AMPA parce que sinon, avec le glutamate, on ouvre tous les récepteurs-canaux du glutamate. Pour enregistrer le courant unitaire glutamate de type AMPA, on se met en configuration outside-out pour avoir très peu de canaux dans la membrane, donc c'est un tout petit morceau de membrane, et en mode voltage imposé pour enregistrer un courant. Et on met de l'AMPA dans le milieu extracellulaire pour ouvrir les canaux. Et si on maintient la membrane à -60 mV ici, on enregistre de tout petits courants qui sont des courants négatifs donc entrants. Ce sont des courants évoqués par l'application de l'AMPA. Si on change le potentiel de maintien à +60, on a maintenant des courants sortants dont l'amplitude augmente au fur et à mesure qu'on dépolarise la membrane. Ceci montre que le potentiel d'inversion du courant AMPA est situé entre -60 et +60 mV. Pour connaître ce potentiel d'inversion, on va faire la même expérience, mais avec beaucoup plus de potentiels ici testés. Lorsqu'on change le potentiel de maintien de la membrane et qu'on enregistre le courant qui résulte de l'application d'AMPA, on obtient cette courbe i-V, donc du courant unitaire en fonction du voltage. On voit que cette courbe s'inverse à 0 mV et qu'elle est linéaire. Elle s'inverse à 0 mV, et cela ne correspond au potentiel d'inversion d'aucun ion. Le sodium s'inverse à +50, le potassium -90, etc. Il s'agit donc d'un canal qui est perméable à plusieurs types d'ions. C'est un canal qui est cationique, c'est-à-dire qu'il est perméable aux ions sodium, potassium et quelquefois calcium. Si on fait le compte entre les ions potassium, sodium à l'extérieur et potassium, sodium, à l'intérieur, on obtient un potentiel d'inversion à 0 mV. Vous pouvez le faire chez vous. Si la courbe est linéaire, c'est que le courant est ohmique et donc il s'agit d'un courant qui est voltage-indépendant. Pour savoir à quels types d'ions est perméable le canal AMPA, on peut, par exemple, changer la concentration extracellulaire en sodium, passer d'une concentration contrôle à 140 mM à une concentration à 50 mM. Et on voit qu'on change le potentiel d'inversion. Donc, il se déplace vers des potentiels plus hyperpolarisés, puisqu'il y a moins de sodium à l'extérieur. Ça veut dire que le sodium participe au courant AMPA. Si on fait la même expérience avec le potassium, en changeant le potassium à l'intérieur de la pipette, qui se retrouve ensuite à l'intérieur du neurone, si on diminue le potassium à l'intérieur, on va avoir un déplacement vers des potentiels plus dépolarisés. Le canal AMPA est perméable aux ions sodium et potassium. On peut donc écrire ainsi : on voit que quand deux molécules de glutamate se fixent, le canal s'ouvre et des ions sodium entrent à l'intérieur du neurone et des ions potassium sortent. Ça paraît un peu bizarre qu'il y ait un système comme ça où les courants



ne sont pas dans le même sens, mais ce n'est pas un problème tant qu'il s'agit toujours de cations. Qu'est-ce qui fait ouvrir le canal ? On a vu que c'était la fixation de deux molécules de glutamate. Ici, donc, ce n'est pas le voltage qui fait ouvrir le canal, mais la fixation du glutamate. On passe donc de la forme fermée à la forme ouverte grâce à la fixation de deux molécules de glutamate qui se fixent sur des sous-unités et vous voyez ici que un canal glutamate est un hétérotétramère formé de quatre sous-unités qui peuvent être différentes.

CH. 4-3 : COURANT AMPA TOTAL (3:49)

Si maintenant on veut enregistrer un courant total AMPA, le courant total postsynaptique, on enregistre donc maintenant le neurone postsynaptique en configuration cellule entière, mais en mode voltage imposé pour enregistrer un courant. Il y a plusieurs façons et plusieurs types de courants postsynaptiques enregistrables. On peut enregistrer un courant avec l'application d'AMPA dans le milieu extracellulaire. Ça sera un courant AMPA évoqué par une application d'AMPA. Mais on peut aussi enregistrer le courant AMPA qui est dû à l'activité des synapses afférentes au neurone postsynaptique ; c'est plus physiologique parce qu'on enregistre l'activité des récepteurs AMPA à la libération de glutamate par les terminaisons. Il s'agit du glutamate endogène aux neurones présynaptiques. Pour ce faire, on met un bloquant des synapses GABA pour ne pas avoir leur activité, ça bloque les canaux GABA, nous verrons ça dans le chapitre 5, on met un bloquant des canaux NMDA pour ne pas avoir de courant NMDA et on met un bloquant spécifique des canaux kaïnate si nécessaire - je dis "si nécessaire" parce que les canaux kaïnate ne sont pas présents dans toutes les synapses. On enregistre un courant entrant, lorsqu'on est au potentiel de maintien, de -60 millivolts. Ce courant entrant est dû à l'entrée de sodium et une faible sortie de potassium. C'est le sodium qui l'emporte sur le potassium: on a donc un courant entrant de charges +. Ce courant entrant a une phase de croissance, un pic, et une phase de décroissance. La phase de croissance est due au fait qu'il y a l'ouverture presque simultanée de beaucoup de canaux AMPA, donc c'est la somme de tous les petits courants unitaires qui s'ouvrent presque en même temps, mais pas tout à fait en même temps, puisqu'on voit qu'il y a une certaine petite pente dans la phase de croissance. Et la phase de décroissance est due au fait que les canaux se ferment les uns derrière les autres parce que le glutamate se défixe des récepteurs et qu'il est ensuite enlevé de la fente synaptique. Et au pic, ici, on a le maximum de canaux AMPA ouverts. Ce courant entrant dépolarise la membrane et on voit ici le PPSE. Pourquoi dépolarise-t-il la membrane ? En mode courant imposé, on a une dépolarisation parce que l'entrée des charges +, qui est bien plus forte que la sortie des charges + du potassium, l'entrée des charges + du sodium dépolarise la face interne de la membrane par rapport à la face externe et on a donc un changement de potentiel vers des potentiels plus dépolarisés. Les agonistes du récepteur AMPA, c'est-à-dire les molécules qui vont ouvrir le canal AMPA, les agonistes sont : le glutamate et l'AMPA; il existe aussi le quisqualate, que nous n'avons pas vu. Les antagonistes, c'est-à-dire les molécules qui se mettent à la même place que les agonistes, mais qui n'ouvrent pas le canal sont, ici, le NBQX utilisé à 1 micromolaire. Ce récepteur AMPA est voltage-indépendant, c'est-à-dire que son ouverture ne dépend pas du potentiel de la membrane. Le canal AMPA est perméable aux ions sodium et potassium, on a vu qu'il entre plus d'ions sodium qu'il ne sort d'ions potassium, donc la résultante est un courant entrant lorsque le potentiel est à -60 millivolts, et il est quelquefois perméable aux ions calcium, nous ne l'avons pas vu, c'est expliqué en annexe. Ceci dépend de la présence ou non de la sous-unité GluA2.



CH. 4-4 : COURANT GLUTAMATE UNITAIRE DE TYPE NMDA (6:10)

Étudions maintenant les récepteurs-canaux du NMDA. Ce sont donc des récepteurs-canaux du glutamate ouverts spécifiquement par le NMDA, qui est le N-Méthyl-D-Aspartic acid, ou acide N-méthyl-D-Aspartique. Le NMDA est un agoniste spécifique des récepteurs-canaux glutamate de type NMDA. Si on veut enregistrer le courant unitaire NMDA, on va donc choisir une configuration où on a très peu de canaux qu'on peut étudier dans la membrane, par exemple outside-out, "l'extérieur à l'extérieur". Et on applique du NMDA dans le bain pour faire ouvrir ces canaux. Et c'est seulement ces canaux-là qui vont s'ouvrir. On s'est rendu compte aussi, au fur à mesure des expériences, que le canal NMDA était bloqué par les ions magnésium. Pour l'étudier de façon simple, on se place avec un milieu extracellulaire dépourvu en ions magnésium. On maintient la membrane à un potentiel de -60 mV, et pendant l'application de NMDA ici, on enregistre des courants entrants, négatifs. Si on change le potentiel de la membrane à $+40$ mV, on enregistre maintenant des courants sortants. Ceci indique que le potentiel d'inversion du courant NMDA se situe entre les valeurs -60 et $+40$ mV. Pour le savoir précisément, on fait donc des potentiels de maintien entre ces deux valeurs, de 10 ou de 20 en 20 mV. On enregistre une courbe I-V en l'absence d'ions magnésium extracellulaires qui est linéaire et s'inverse à 0 mV. Il s'agit encore là d'un courant cationique et d'un canal qui est voltage-indépendant en l'absence d'ions magnésium extracellulaires. Il faut bien retenir ça, c'est seulement en l'absence d'ions magnésium extracellulaires. Que font les ions magnésium extracellulaires? On l'étudie sur le canal unique, le courant unitaire. Le potentiel de maintien est à -60 mV, on est toujours en configuration outside-out et on applique du NMDA à l'extérieur. Ce canal s'ouvre en l'absence d'ions magnésium extracellulaires. Si maintenant on ajoute 10 micromolaires d'ions magnésium dans la solution extracellulaire, ce qui est très peu, il y a en général à peu près 1 mM, on voit que ce canal s'ouvre, se ferme, s'ouvre, se ferme... En fait, il fluctue entre les états ouvert et bloqué (bl). Il s'ouvre, il est bloqué. Il se débloque, il se rebloque. Il se réouvre, il se bloque très peu de temps. Puis, il va se débloquer, se réouvrir et se bloquer. Si on met maintenant le potentiel de maintien à $+40$ mV en présence d'ions magnésium, il n'y a pas de blocage, même si on met 1 mM d'ions magnésium. Il s'agit d'un blocage qui est donc voltage-dépendant. Le récepteur NMDA est fermé. Lorsque deux molécules de glutamate ou deux molécules de NMDA se fixent sur les sites récepteurs, le canal s'ouvre, il laisse passer des ions. On sait que, pour le canal NMDA, ce sont des cations. Les ions sodium entrent par gradient électrochimique, les ions potassium sortent et ce canal est aussi perméable aux ions calcium qui entrent par gradient électrochimique. Il s'agit donc d'un canal cationique au sens le plus large du terme : il laisse passer tous les cations. Il laisse même passer les ions magnésium et c'est pour ça qu'il est bloqué. Ici, il est sous sa forme ouverte. Ici, il est sous sa forme fermée. Il y a un équilibre entre ces deux formes dû à la fixation du glutamate ou du NMDA (des agonistes). Il va passer sous la forme bloquée si des ions magnésium entrent dans le canal en même temps que les autres ions et à ce moment-là, c'est un ion qui bouche ici le canal et empêche les autres ions de passer. On est donc sous une forme bloquée. Ce bouchon magnésium peut sauter de temps en temps, ce qui fait que le canal se débloque et, de nouveau, laisse passer des ions sodium, potassium, calcium. Il y a donc, on l'a vu précédemment, une fluctuation entre ces deux états, ouvert et bloqué. Pourquoi les ions magnésium bloquent alors que les ions calcium passent ? Ceci est expliqué en annexe. Les ions magnésium entrent dans le canal par gradient



électrochimique. En effet, lorsque la membrane est hyperpolarisée, cela veut dire qu'ici, l'intérieur est plus négatif que l'extérieur. On a, par exemple, un potentiel que l'on peut mesurer de l'ordre de -60 mV. À ce moment-là, les ions magnésium chargés + sont attirés par les charges - qui sont ici. Maintenant, lorsque le potentiel est inverse, c'est-à-dire par exemple +40 mV, que les charges + sont ici et ici, on a des charges plus négatives, c'est relatif, l'intérieur est chargé plus positivement que l'extérieur, à ce moment-là, les ions magnésium ne sont plus attirés à entrer et le bouchon saute, et à ce moment-là, on peut enregistrer le canal tout le temps sous cette forme-là, et il fluctue entre fermé et ouvert. On s'affranchit de la forme bloquée soit en mettant 0 magnésium, soit en enregistrant à des potentiels dépolarisés comme +40 mV, comme nous allons voir dans l'expérience.

CH. 4-5 : COURANT NMDA TOTAL (5:48)

Nous venons de voir les propriétés du courant unitaire NMDA, quelles sont les propriétés du courant total NMDA ? Pour enregistrer un courant total, on se met en configuration cellule entière et comme pour le courant total AMPA, il y a deux possibilités : soit on applique du NMDA à l'extérieur et on enregistre le courant ouvert par ce NMDA exogène, soit on enregistre, toujours en configuration cellule entière, les courants spontanés NMDA. Ce sont des courants évoqués par la libération de glutamate par les terminaisons présynaptiques et qui vont ouvrir des canaux NMDA. Dans ce cas, pour n'enregistrer que du courant NMDA, on bloque évidemment les autres canaux. On enregistre en configuration cellule entière l'activité des canaux présents dans toute cette membrane, y compris les dendrites, en mode voltage imposé pour enregistrer un courant. Et ici sont représentées en bleu les synapses GABA et en rouge, les synapses glutamate. Pour n'enregistrer que les canaux ouverts par le glutamate, on bloque ceux qui sont ouverts par le GABA avec de la gabazine et pour n'enregistrer que les canaux de type NMDA, on bloque les canaux de type AMPA et kainate par du CNQX, cette fois-ci à une dose assez forte de 10 micromolaires. On se met aussi à un potentiel dépolarisé, à +40 mV pour s'affranchir du blocage par les ions magnésium. Ceci n'est pas du tout un potentiel physiologique, mais ça permet d'avoir de beaux courants NMDA qui ne sont pas bloqués par les ions magnésium. Nous avons vu que le courant unitaire NMDA est un courant cationique porté par les ions sodium, potassium et calcium. Nous avons vu que le canal NMDA est bloqué par des ions magnésium au potentiel de repos, donc au potentiel physiologique de la membrane. Maintenant qu'en est-il pour le courant total ? Est-ce qu'on voit aussi cette perméabilité aux ions calcium ? A priori oui, donc comment le prouver ? Et comment se traduit ce blocage par les ions magnésium ? On enregistre toujours en configuration cellule entière et en mode voltage imposé, ici c'est le courant total à -5 mV, quand la membrane est maintenue à -5 mV, on est proche du potentiel d'inversion, qui est ici à 0. Donc, on voit qu'on a un courant entrant total qui est dû à l'ouverture de multiples canaux NMDA qui s'ouvrent très vite et qui se referment petit à petit du fait de la défixation du NMDA ou du glutamate. Puis il s'inverse et on le voit positif ici. Maintenant, pour savoir si ce courant est aussi porté par des ions calcium, on change la concentration extracellulaire en ions calcium, on l'augmente de 20 fois et, normalement, ça doit jouer sur le potentiel d'inversion. Et effectivement, ici, on voit que le potentiel d'inversion est passé à +17 mV. Il y a donc un shift d'environ 17 mV du potentiel d'inversion. Ceci veut dire que, normalement, les ions calcium participent. Toujours avec un calcium physiologique d'environ 1 mM, on fait maintenant toute la gamme de potentiels de maintien. On va obtenir une courbe courant-voltage pour le



courant total. On peut faire cette courbe en l'absence d'ions magnésium extracellulaires et on a ici une courbe qui est pratiquement ohmique, donc le canal, à ce moment-là, est voltage-indépendant. Et puis, en présence de magnésium et à une concentration qui n'est pas encore tout à fait la concentration physiologique, on voit que pour des potentiels hyperpolarisés, le courant est très faible. Vous voyez la grande différence de courant pour des potentiels hyperpolarisés. Par contre pour des potentiels dépolarisés, c'est la même chose, on a le même courant pour le même saut de voltage. En fait ici, on sait que, pour des potentiels dépolarisés, les ions magnésium ne bloquent pas le canal, c'est seulement pour des potentiels hyperpolarisés. Alors dans les conditions physiologiques, vous allez me dire : quand est-ce qu'il y a un courant NMDA ? Il y a un courant NMDA quand la membrane postsynaptique est dépolarisée. Par quoi est-elle dépolarisée ? Elle est dépolarisée par le courant AMPA. Ceci veut dire que le glutamate libéré par les terminaisons axonales se fixe sur des récepteurs AMPA et NMDA en même temps. Mais tant que la membrane n'est pas dépolarisée par le courant AMPA, le courant NMDA est très faible. Puis, lorsque la membrane est bien dépolarisée par le courant AMPA, il y a déblocage des récepteurs NMDA et, à ce moment-là, apparaît le courant NMDA. Les récepteurs NMDA sont ouverts par des agonistes, qui sont le glutamate et le NMDA. Le NMDA est un agoniste spécifique qui n'ouvre que les canaux NMDA. Les récepteurs NMDA sont bloqués par des antagonistes, comme l'APV, qui se fixent sur les mêmes sites récepteurs que le glutamate et empêchent donc le glutamate ou le NMDA de se fixer. Le courant NMDA est un courant cationique porté à la fois par les ions sodium, potassium et calcium. L'entrée de calcium à travers les canaux NMDA est loin d'être négligeable. Le courant NMDA est voltage-dépendant du fait de son blocage par les ions magnésium. Ce n'est pas vraiment la molécule récepteur-canal qui est voltage-dépendant, comme on a pu le voir pour les canaux sodium ou les canaux potassium, il n'y a pas là une charge spéciale dans la molécule qui fait que ce canal serait voltage-dépendant, c'est une voltage-dépendance consécutive au blocage par les ions magnésium. Et comme il y a toujours des ions magnésium dans des conditions physiologiques, au potentiel de repos et aux potentiels proches du potentiel de repos, le canal NMDA est bloqué par les ions magnésium. Il n'y a donc pas de courant NMDA sans que la membrane postsynaptique soit au préalable dépolarisée.

CH. 4-6 : CONCLUSION (4:09)

Regardons une synapse glutamatergique. On reconnaît ici la terminaison axonale, c'est l'élément présynaptique, la fente synaptique et ici l'élément postsynaptique qui est un morceau de dendrite, donc soit, ici, une épine dendritique ou un morceau du tronc dendritique ou un morceau de membrane somatique. Ici, c'est un morceau de membrane d'une cellule gliale. Dans l'élément présynaptique, on reconnaît les canaux calcium, les vésicules qui renferment le glutamate. Et dans l'élément postsynaptique, on reconnaît la présence des récepteurs du glutamate. On comprend que la transmission synaptique est unidirectionnelle, toujours de l'élément présynaptique à l'élément postsynaptique, puisque les récepteurs ne sont que d'un seul côté et les vésicules d'un seul côté. Lorsque des potentiels d'action arrivent dans la terminaison axonale, ils dépolarisent la membrane, à un potentiel tel que les canaux calciums s'ouvrent et les ions calcium entrent, provoquent la fusion de la membrane des vésicules avec la membrane présynaptique et la libération du neurotransmetteur. Ce neurotransmetteur, une fois qu'il est dans la fente synaptique, se fixe sur tous les sites récepteurs qui lui sont accessibles. Parmi ces sites récepteurs, il y a ceux qui sont situés sur



les récepteurs-canaux, les récepteurs AMPA, que nous avons étudiés, les récepteurs kaïnate, que nous n'avons pas étudiés mais qui sont très proches des récepteurs AMPA, et les récepteurs NMDA. Ces récepteurs NMDA, on voit ici que, normalement, ils sont bloqués par les ions magnésium et nous avons vu qu'il faut que la membrane soit dépolarisée par le courant AMPA pour que ceux-ci puissent être débloqués. D'autres sites récepteurs sont sur les transporteurs du glutamate, qui permettent d'évacuer le glutamate de la fente synaptique. Lorsque le glutamate est dans la fente synaptique, soit parce qu'il vient juste d'être libéré, soit parce qu'il s'est défixé des récepteurs postsynaptiques, il est recapté à l'aide de transporteurs par les terminaisons axonales, ici, ou par les cellules gliales. Ceci permet d'évacuer le glutamate de la fente synaptique et de faire en sorte que la transmission synaptique soit brève. En résumé, il existe trois types de récepteurs du glutamate : les récepteurs AMPA, kaïnate, NMDA, dénommés d'après l'agoniste qui les ouvre de façon sélective. Ces récepteurs sont présents dans la membrane postsynaptique, soit les trois, soit deux d'entre eux, soit un seul. En général, AMPA tout seul, ou AMPA/NMDA ou AMPA/kaïnate, ou AMPA/kaïnate/NMDA. Ces récepteurs sont formés de quatre sous-unités, les récepteurs AMPA sont formés de quatre sous-unités appelées GluA. Les récepteurs kaïnate sont formés de quatre sous-unités appelées GluK et les récepteurs NMDA sont formés de quatre sous-unités appelées GluN. Il y a deux grands types de récepteurs AMPA : ceux qui contiennent la sous-unité GluA2 et ceux qui ne la contiennent pas. Les récepteurs NMDA s'ouvrent par la fixation combinée de glutamate ou de NMDA, et de glycine. Jusqu'à présent, nous n'en avons pas du tout parlé, c'est traité en annexe. Mais c'est un coagoniste, la glycine, et il y a un site récepteur spécial de la glycine sur une des sous-unités du récepteur NMDA. Ce canal est perméable aux ions sodium, potassium et calcium. Cette perméabilité au calcium est très importante, ça laisse entrer des ions calcium qui, ensuite, ont une fonction physiologie, et ce sont des canaux sensibles au voltage du fait de leur blocage par les ions magnésium à des potentiels hyperpolarisés, et le courant NMDA total a la particularité d'avoir une cinétique lente. Nous allons maintenant étudier dans le prochain cours la transmission synaptique GABAergique, où le neurotransmetteur est le GABA, et les récepteurs postsynaptiques sont des récepteurs GABA-A.