



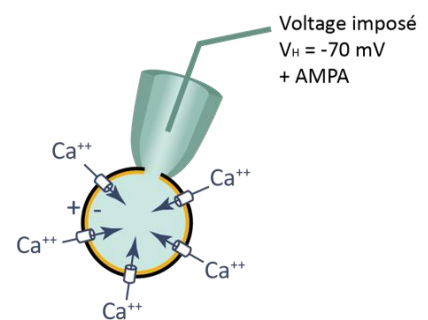
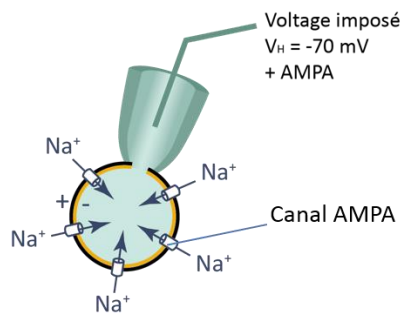
Chapitre 4 – Zooms

QUELLE EST LA PERMEABILITE AUX CATIONS BIVALENTS DES RECEPTEURS-CANAUx AMPA ET NMDA ?

1. Perméabilité aux ions Ca^{2+} des récepteurs-canaux glutamate de type AMPA

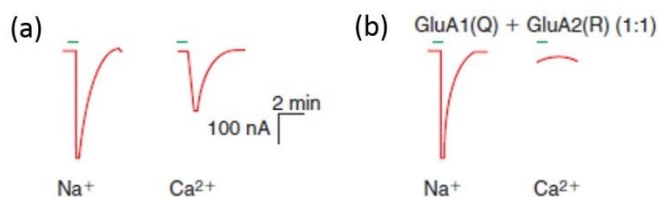
Est-ce que les canaux AMPA sont perméables uniquement aux ions Na^+ et K^+ ou sont-ils aussi perméables aux ions Ca^{2+} ?

Pour le savoir, on enregistre en configuration cellule entière et en mode voltage imposé l'amplitude du courant AMPA en présence d'une solution extracellulaire contenant soit seulement des ions Na^+ : soit seulement des ions Ca^{2+} :



Ces enregistrements se font dans deux types de cellules, celles exprimant la sous unité GluA2 et celles de l'exprimant pas.

Voici des enregistrements de courant AMPA dans ces deux types de cellules, en présence d'ions Na^+ ou d'ions Ca^{2+} dans la solution extracellulaire :

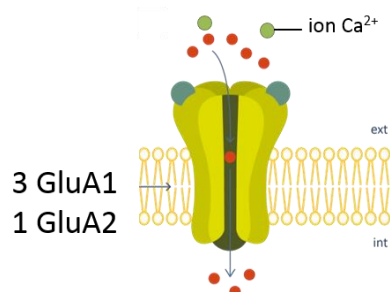


Les traits horizontaux verts indiquent les applications d'AMPA.

Dans l'enregistrement de la figure a, il existe toujours un courant AMPA en présence d'ions Ca^{2+} comme seuls cations dans le milieu extracellulaire. En revanche, dans ces mêmes conditions, le courant AMPA a disparu dans l'enregistrement de la figure b. Cela indique que les canaux AMPA sont perméables aux ions Ca^{2+} dans certaines conditions.

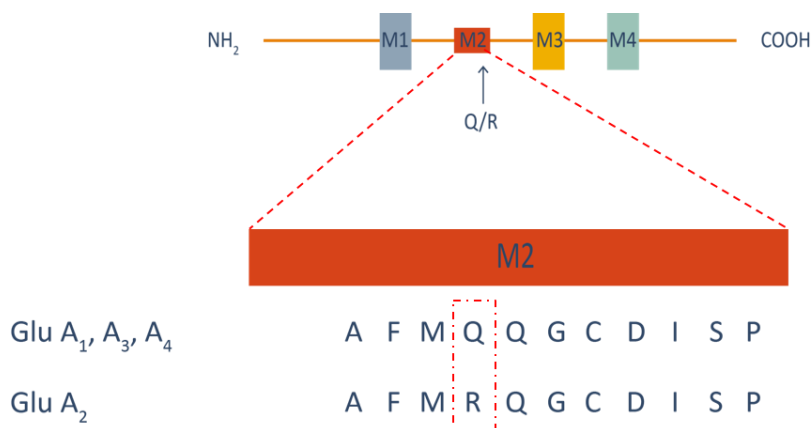


La différence entre les 2 types de cellules, c'est qu'elles expriment ou pas la sous-unité GluA2. Les études moléculaires sur le récepteur AMPA ont montré que **c'est la sous-unité GluA2 qui régule la perméabilité des canaux AMPA.**



Lorsque celle-ci est présente parmi les 4 sous-unités qui forment le récepteur, le canal est imperméable aux ions Ca^{2+} . En revanche, **lorsque cette sous-unité GluA2 est absente, le canal est perméable aux ions Ca^{2+} .**

C'est la présence d'une arginine (R, acide aminé chargé positivement) dans le segment M2 de la sous-unité GluA2 à la place d'une glutamine (Q) (acide aminé neutre) présent dans les autres sous-unités GluA1, 3 ou 4 qui empêche la perméabilité aux ions Ca^{2+} :



La sous-unité GluA2 rend les canaux AMPA imperméables aux ions Ca^{2+} . Les récepteurs qui renferment la sous-unité GluA2 sont les plus abondants dans le système nerveux central.

2. Perméabilité aux cations divalents du récepteur-canal glutamate de type NMDA

Pourquoi le récepteur-canal NMDA est-il perméable aux ions Ca^{2+} et bloqué par les ions Mg^{2+} ? On peut séparer les cations divalents en deux groupes :

- **ceux qui passent à travers le canal NMDA** : les cations Ca^{2+} , Ba^{2+} et Cd^{2+} ;
- **ceux qui bloquent le canal NMDA** : les cations Mg^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} et Mn^{2+} .



Pourquoi ces deux populations?

Dans le segment M2 des sous-unités GluN1 et GluN2 du récepteur NMDA, une **asparagine** (N, acide aminé neutre) remplace l'arginine (R, acide aminé chargé positivement) de la sous-unité GluA2 :

M2

Glu A ₁ , A ₃ , A ₄	A F M Q Q G C D I S P
--	-----------------------

Glu A ₂	A F M R Q G C D I S P
--------------------	-----------------------

Glu N1	G V L L N S G I G E G A
--------	-------------------------

Glu N2A	G L V F N N S V P V Q N
---------	-------------------------

Glu N2C	A L V F N N S V P I E N
---------	-------------------------

On rappelle que c'est l'arginine qui confère une imperméabilité aux ions Ca²⁺ des récepteurs AMPA, qui contiennent GluA2 (voir ci-dessus). Ainsi, comme il ne contient pas cette arginine, **le récepteur NMDA est bien perméable aux ions Ca²⁺**.

La perméabilité ou le blocage dépendrait du diamètre de la forme hydratée des ions par rapport au diamètre du pore aqueux à son endroit le plus étroit.

Les deux asparagines (N) du segment M2 semblent jouer un rôle primordial car, lorsqu'elles sont remplacées dans la sous-unité GluN2A par des résidus glutamine (Q), la perméabilité du canal aux ions Mg²⁺ augmente de beaucoup (et son blocage diminue par conséquent).

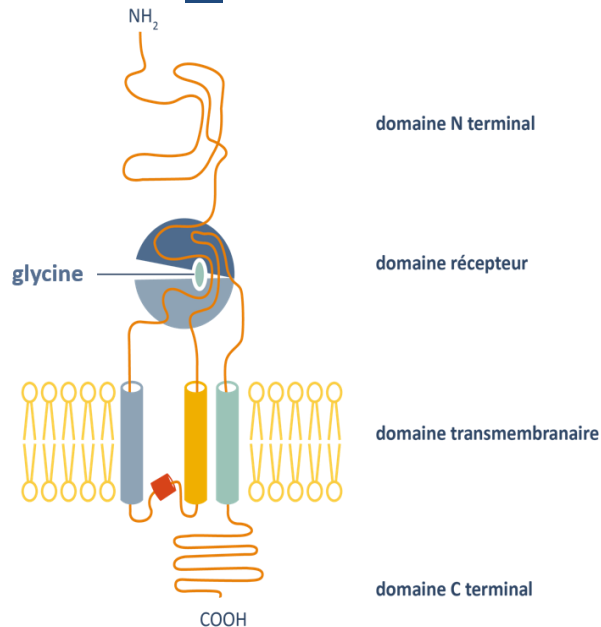
LA GLYCINE, CO-AGONISTE DES RECEPTEURS-CANAUx NMDA

La glycine est un acide aminé qui est aussi un neurotransmetteur dans la moelle épinière. Il joue un rôle de modulateur de la réponse NMDA. Comment les chercheurs s'en sont-ils rendu compte?

Lorsqu'ils enregistraient le courant total NMDA de neurones en culture en configuration cellule entière et en mode voltage imposé, ils se sont rendu compte que le courant NMDA était plus grand lorsque la perfusion du liquide extracellulaire était lente. Ils ont émis l'hypothèse que les neurones et les cellules gliales en culture libéraient une substance qui s'accumulait lorsque la perfusion était lente. Cette substance augmenterait l'amplitude du courant NMDA. Après avoir recherché le type de molécule et sa taille, il est apparu qu'il s'agissait d'un acide aminé et plus précisément de la glycine.



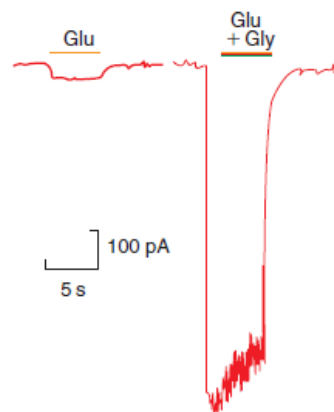
Depuis, on sait que le site récepteur de la glycine est situé sur la sous-unité GluN1. La glycine est un co-agoniste des récepteurs-canaux NMDA. Rappelons que le glutamate se fixe sur la sous-unité GluN2.



Sous-unité GluN1

Afin de vérifier le rôle de la glycine, des enregistrements en cellule-entière et en mode voltage imposé sont effectués en présence et en l'absence de glycine (1 μ M):

- configuration cellule entière
- mode voltage imposé
- $V_H = -50$ mV
- $[Mg^{2+}]_e = 0$ mM
- Gabazine 10 μ M
- NBQX 10 μ M



On constate une potentialisation par la glycine du courant NMDA évoqué par une application de glutamate.

De plus, les enregistrements de courant unitaire NMDA montrent que la glycine augmente le courant NMDA en augmentant le temps d'ouverture du canal. En l'absence totale de glycine, les récepteurs NMDA ne s'ouvrent pas. La glycine est présente dans le milieu extracellulaire cérébral en assez forte concentration (de l'ordre du μ M) en conditions physiologiques. Ainsi, elle est toujours en assez forte concentration pour activer les récepteurs NMDA.