

Neuropeptidergie

L'émergence du concept de neurosécrétion a introduit une nouvelle classe de messagers, les neurohormones peptidiques (*m/s* n° 9, vol. 6, p. 909). La mise en évidence, au début des années 1970, de ces neurohormones dans de nombreuses structures du système nerveux central a permis d'ouvrir un nouveau paragraphe dans le chapitre de la neurotransmission : celui de la neuro-peptidergie, dans lequel on envisage que des neuropeptides puissent jouer le rôle de messagers chimiques au niveau de la jonction synaptique (*m/s* n° 6, vol. 5, p. 419). On a ainsi mis en évidence, dans le système nerveux central, plus de 30 neuropeptides candidats possibles au rôle de neurotransmetteurs et/ou de neuromodulateurs. On retrouve dans cette liste des neurohormones hypothalamiques (CRF, LHRH, TRH, somatostatine) ou hypophysaires (ACTH, GH, α -MSH, ocytocine, vasopressine), des hormones plasmatiques (insuline, glucagon, calcitonine, angiotensine), des peptides intestinaux (substance P, cholécystokinine ou CCK (*figure 1*), vasoactive intestinal polypeptide ou VIP, gastrine), des morphines endogènes (enképhalines, endorphines, dynorphines) et des peptides très variés comme la bombésine, caractérisée dans la peau de batracien, ou la bradykinine, un peptide algogène. Et il semble que beaucoup d'autres neuropeptides restent à découvrir.

Le rôle de ces neuropeptides comme messagers chimiques au niveau de la jonction synaptique est loin d'être démontré. La plupart d'entre eux respectent toutefois deux critères essentiels de la neurotransmission : le stockage vésiculaire dans les terminaisons axoniques présynaptiques et la libération par un mécanisme d'exocytose dépendant du calcium lors d'une stimulation du neurone. Ces neuropeptides sont synthétisés à partir d'un précurseur dans le corps cel-

lulaire du neurone. Un même précurseur peut contenir dans sa séquence plusieurs peptides actifs ; il est alors scindé en peptides actifs par des endopeptidases dans la vésicule neurosécrétoire. Il existe, d'autre part, des familles de peptides qui, très proches dans leur structure, sont codés par des gènes multiples. Enfin, un trait remarquable est la multiplicité de neuropeptides proches structuralement et issus d'une même famille de précurseurs. Les opioïdes endogènes (enképhalines, endorphines, etc.) ou les tachykinines (substance P, neuropeptides K et γ , etc.), deux familles issues l'une comme l'autre de trois peptides précurseurs, en sont des exemples. La proportion relative des différents neuropeptides appartenant à une même famille diffère selon la région envisagée du système nerveux central, suggérant l'existence de processus de clivage enzymatique différentiel. Ces neuropeptides constituent des ligands endogènes pour différents sous-types de récepteurs d'une même famille (récepteurs μ , δ , κ des opioïdes et récepteurs NK1, NK2 et NK3 des tachykinines). Chaque neuropeptide a ses spécificités propres quant à sa stabilité structurale extracellulaire, sa capacité de liaison et son affinité avec tel ou tel sous-type de récepteur. Ces propriétés différentielles peuvent avoir des conséquences physiologiques importantes.

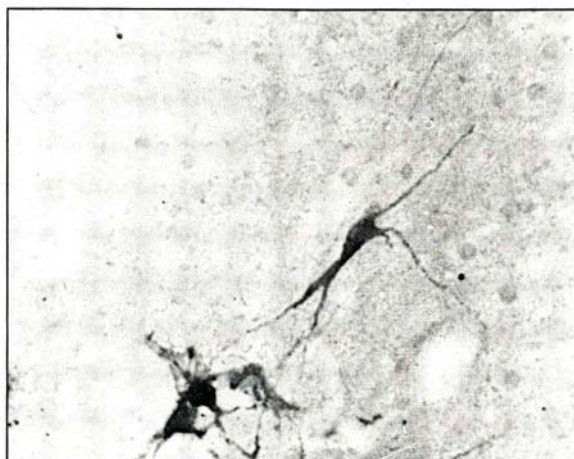
Une fois libérés, les neuropeptides ne sont pas recaptés par les terminaisons présynaptiques, leur dégradation est assurée par des systèmes enzymatiques extracellulaires plus ou moins spécifiques. Dans l'ensemble, l'activité biologique de ces neuropeptides au niveau de la synapse est très différente de celle observée dans les synapses fermées (*m/s* n° 5, vol. 5, p. 341) lorsqu'il s'agit d'un neurotransmetteur classique. Il s'agit, au contraire, de synapses ouvertes, ce

qui signifie que les neuropeptides exercent une action sur de longues distances (plus de 10 μ m entre le site de libération et le site d'action) grâce à leur diffusion dans le compartiment extracellulaire. Du fait de leur mode de synthèse et parce qu'ils ne sont pas recyclés, le renouvellement des neuropeptides dans les terminaisons axoniques est beaucoup plus lent, dépendant de la distance entre le site de synthèse et celui de libération, et de la vitesse du flux axonal.

Les systèmes post-synaptiques de transduction ne sont pas tous connus, mais dans certains cas les récepteurs ont pu être caractérisés et leur séquence déterminée (comme par exemple pour la substance P). Il semble que de nombreux neuropeptides utilisent préférentiellement le système de transduction aboutissant à la libération intracellulaire d'inositols phosphates sans pour autant éliminer celui faisant intervenir des tyrosine kinases, beaucoup moins décrit. Dans l'ensemble, les processus membranaires post-synaptiques ont des constantes de temps beaucoup plus grandes que celles décrites pour les neurotransmetteurs conventionnels : potentiels post-synaptiques lents, réponse tardive et extinction lente de la réponse avec effet retardé. Ces caractéristiques plaident en faveur d'un rôle plutôt de modulation que de transmission de l'information nerveuse par les neuropeptides.

L'irruption des neuropeptides a remis en cause l'un des dogmes de la neurobiologie qui voulait qu'un neurone ne synthétise et ne libère à sa terminaison synaptique qu'un neurotransmetteur et un seul : de nombreux neurones contiennent, en effet, un neurotransmetteur classique (acétylcholine, noradrénaline, sérotonine, ...) et un ou plusieurs neuropeptides. Cette « colocalisation » est assez complexe : la sérotonine peut,

Figure 1. **Neurones contenant de la cholécystokinine dans la moelle épinière du rat.** Les neurones sont marqués par immunocytochimie à l'aide d'anticorps spécifiques contre le neuropeptide (cliché du Dr Daniel Ménétreay, Inserm U.161).



par exemple, être colocalisée avec la substance P seule ou avec la substance P et le TRH dans le système bulbo-pontique du rat ; elle peut aussi être colocalisée avec les enképhalines dans le système bulbo-pontique du rat et du chat alors que la substance P peut être colocalisée avec l'acétylcholine dans le ganglion ciliaire de l'oiseau. On pourrait multiplier de tels exemples. La libération du neuropeptide, comme celle du neurotransmetteur classique, dépend des caractéristiques de la stimulation afférente, en particulier de son intensité. La co-libération du neurotransmetteur classique et du neuropeptide permet le contrôle simultané de phénomènes physiologiques complémentaires, les deux molécules agissant sur des effecteurs cellulaires distincts : le VIP et l'acétylcholine sont, par exemple, colocalisés dans les fibres nerveuses végétatives issues d'un ganglion sympathique. Le VIP intervient dans la commande de la motricité des cellules lisses des vaisseaux sanguins et l'acétylcholine dans la sécrétion exocrine de la sueur. Ces deux fonctions sont complémentaires dans la mesure où la sudation est accompagnée d'une vasodilatation

cutanée dans les processus de régulation thermique. Dans d'autres cas, au contraire, les deux molécules peuvent intervenir sur le même récepteur (la substance P pourrait interagir avec le récepteur de la sérotonine dans la corne dorsale de la moelle épinière, ou dans d'autres cas avec celui de l'acétylcholine).

La mise en évidence du rôle et des caractéristiques des neuropeptides comme neuromodulateurs ainsi que de la colocalisation permettent de mieux comprendre certains aspects de la physiologie et de la physiopathologie. De nouvelles stratégies pour la mise au point de molécules actives à l'étape de la neurotransmission ont déjà découlé de la création de ce concept nouveau, la neuropeptidergie.

**Bernard Calvino
Jean-Paul Rivot
Marc Peschanski**