

M/S : médecine sciences



Comprendre les neurones glutamatergiques chez les mammifères : un ménage à trois

Understanding glutamatergic neurons in mammals: « un ménage à trois »

Étienne Herzog

Volume 20, Number 12, décembre 2004

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/009860ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Herzog, É. (2004). Comprendre les neurones glutamatergiques chez les mammifères : un ménage à trois. *M/S : médecine sciences*, 20(12), 1063–1066.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2004

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

Comprendre les neurones glutamatergiques chez les mammifères : un ménage à trois

Étienne Herzog

> Les neurones communiquent entre eux en libérant dans la fente synaptique des neurotransmetteurs préalablement accumulés dans les vésicules synaptiques de leurs terminaisons. Ces transmetteurs chimiques vont alors agir sur leurs récepteurs situés sur les membranes pré- et postsynaptiques. Selon la nature des récepteurs activés, le signal transmis peut être une excitation (dépolariation), une inhibition (hyperpolarisation) ou une modulation (cascade de seconds messagers) du neurone cible.

En 1952, P. Fatt et B. Katz ont montré que la libération de neurotransmetteurs se fait par « paquets », ou *quanta* [1], chaque quantum représentant le contenu d'une vésicule synaptique. Pour réaliser la libération quantique, la terminaison met en jeu un système de recyclage, d'une part, des molécules de neurotransmetteurs [2] et, d'autre part, de la membrane vésiculaire [3]. La coordination spatiale et temporelle de cette machinerie est cruciale pour assurer un bon rapport signal/bruit, en particulier lors de stimulations répétées.

Acide aminé endogène, le glutamate est un métabolite ubiquitaire du vivant. Dans le cerveau, c'est également le principal neurotransmetteur exciteur utilisé par au moins 30 % des neurones. La neurotransmission par le glutamate (ou glutamatergique) est ainsi la force motrice dans tous les circuits fonctionnels du système nerveux central (régulations autonomes, boucles sensorimotrices, fonctions cognitives). Par conséquent, nombre de maladies neurologiques et psychiatriques font intervenir la transmission glutamatergique.

L'absence de marqueurs protéiques spécifiques a cependant longtemps freiné l'étude des neurones glutamatergiques [4].

Les trois transporteurs vésiculaires du glutamate

Récemment, trois sous-types de transporteurs vésiculaires du glutamate (VGLUT1, 2 et 3), de séquences très conservées (plus de 70 % d'identité), ont été isolés et caractérisés (*Figure 1*) [5-7]. En remplissant les vésicules synaptiques, ces protéines réalisent une fonction clé pour la sécrétion de glutamate. Elles sont également les premiers marqueurs protéiques spécifiques des cellules glutamatergiques [5-10]. Les VGLUT sont enchassés dans la membrane des vésicules synaptiques par dix domaines transmembranaires (*Figure 1B*).

Les trois VGLUT ont des propriétés biophysiques et pharmacologiques de transport vésiculaire extrêmement proches [5-10]. De plus, des expériences de transfection de cellules ou de neurones non glutamatergiques ont permis d'établir sans ambiguïté que l'expression de VGLUT1 ou de VGLUT2 suffisait pour induire une libération de glutamate [5, 7, 8]. Bien que probable, l'implication directe de VGLUT3 dans la libération de glutamate reste encore à démontrer [7, 10]. En revanche, leur répartition dans le cerveau est très complémentaire (*Figure 1C*). VGLUT1 est exprimé principalement dans les régions les plus corticales du cerveau, qui sont le siège des fonctions cognitives et d'apprentissage moteur, alors que VGLUT2 est localisé dans les neurones glutamatergiques sous-corticaux, qui sont principa-

Department of Molecular Neurobiology, Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Hermann-Rein-Strasse 3, 37075 Göttingen, Allemagne.
herzog@em.mpg.de

lement impliqués dans les circuits sensorimoteurs et de régulation autonome de l'organisme. Chez l'adulte, VGLUT1 et VGLUT2 délimitent donc deux territoires qui couvrent l'ensemble des neurones glutamatergiques historiquement

décrits [4]. Au cours du développement, VGLUT2 est présent très précocement et couvre en partie le territoire de VGLUT1, alors que ce dernier ne l'occupe qu'au bout de trois semaines de vie postnatale [11]. VGLUT3 (que nous avons identifié à l'Inserm U.513) présente une expression restreinte à quelques sous-populations de neurones classiquement considérés comme cholinergiques, sérotonergiques ou même GABAergiques. VGLUT3 semble donc définir un système glutamatergique de type modulateur tout à fait inattendu [10].

Si les trois VGLUT sont localisés dans des populations distinctes de neurones, leurs propriétés de remplissage des vésicules synaptiques sont peu différentes et les raisons fonctionnelles de cette diversité restent à déterminer [7].

Rôles respectifs des VGLUT : résultats de l'inactivation du gène codant pour VGLUT1

Le gène codant pour VGLUT1 a récemment été invalidé (*VGLUT1^{-/-}*) dans les laboratoires de R. Edwards (UCSF, San Francisco, USA) et de N. Brose (*Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin*, Göttingen, Allemagne) [12, 13]. Chez les animaux *VGLUT1^{-/-}*, nous avons montré que l'absence de VGLUT1 au cours des trois premières semaines de vie postnatale est en partie compensée par la présence ubiquitaire plus précoce de VGLUT2, les animaux *VGLUT1^{-/-}* ne mourant qu'après 21 jours de vie postnatale, date à laquelle le système VGLUT1 est censé être parfaitement



fonctionnel [11]. Cependant, en appliquant des conditions d'élevage adaptées, l'équipe de R. Edwards a pu maintenir en vie un grand nombre de souris *VGLUT1*^{-/-} bien au-delà de cette limite [12]. À partir du début de la troisième semaine, ces souris présentent un retard global de croissance, un aspect émacié, sont aveugles et semblent présenter des troubles neurologiques moteurs. La mutation entraîne un effondrement de la capacité du cerveau à accumuler le glutamate dans les vésicules synaptiques. Il ne reste que 20 % du transport

vésiculaire de glutamate dans le cerveau antérieur des souris *VGLUT1*^{-/-}. Pourtant, *VGLUT1* ne paraît pas absolument essentiel au maintien des fonctions vitales de l'organisme. *VGLUT2* assurerait donc probablement la majeure partie de la transmission glutamatergique dans les centres nerveux de régulation autonome de l'organisme [7, 9].

Le cerveau des animaux *VGLUT1*^{-/-} ne semble pas être affecté sur le plan morphologique et la mise en place des systèmes 2 et 3 (voir Figure 1C) n'est pas perturbée par l'absence de *VGLUT1* [12,

13]. Sur le plan ultrastructural, ni le nombre, ni la taille des synapses ne sont modifiés, mais une diminution importante du nombre de vésicules synaptiques à la terminaison et l'apparition de structures membranaires tubulovésiculaires atypiques sont observées (Figure 2) [12]. Une telle observation n'a jamais été faite dans les cas d'inactivation des gènes codant pour les transporteurs vésiculaires d'amines. Elle implique une interaction directe de *VGLUT1* avec la machinerie de recyclage ou de biogenèse des vésicules (Figure 2) [12].

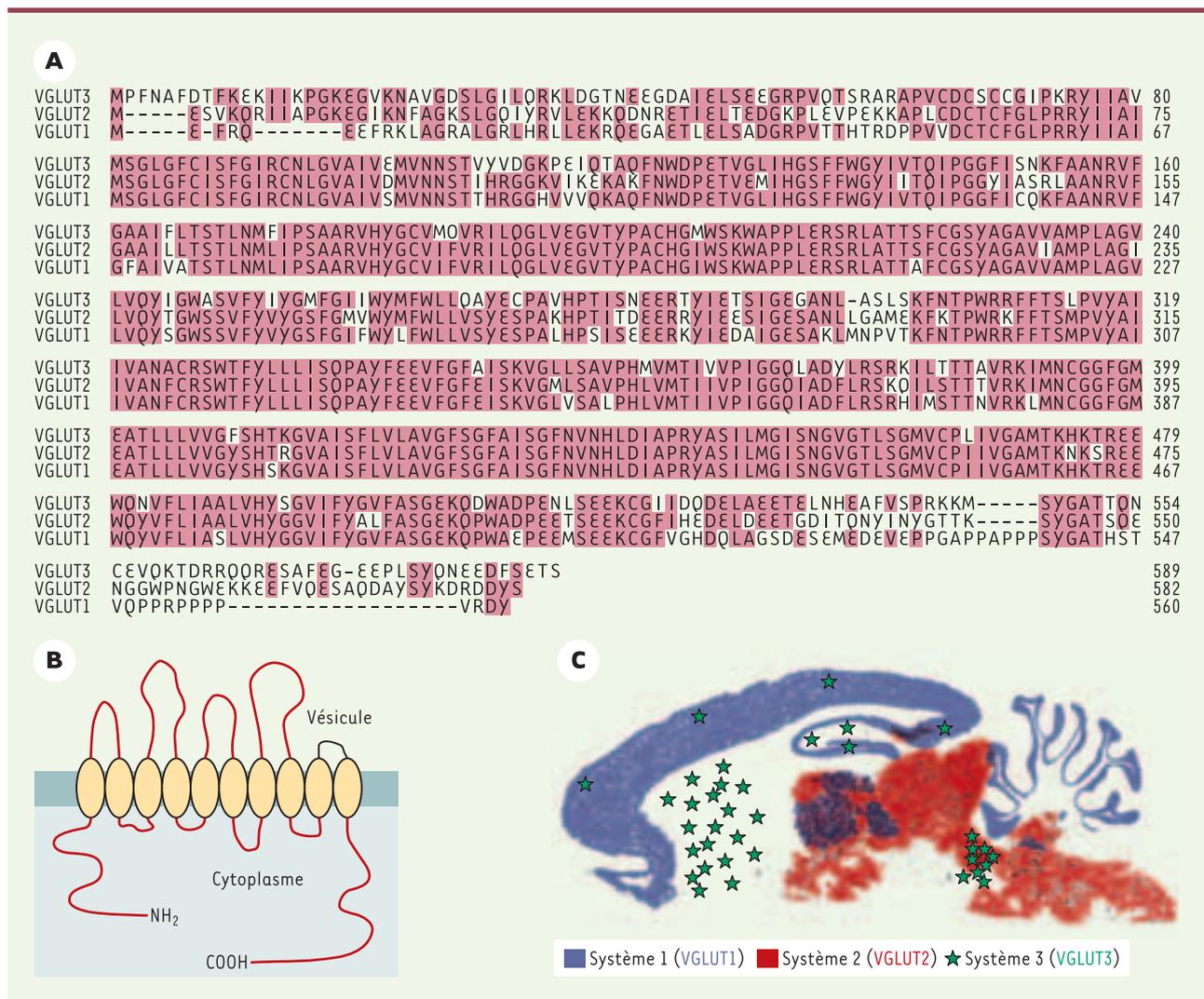


Figure 1. Les transporteurs vésiculaires du glutamate. *VGLUT1*, *VGLUT2* et *VGLUT3* sont des protéines de 560 à 589 acides aminés présentant un très fort degré d'identité (A), notamment dans leur partie centrale qui comprend 10 domaines transmembranaires (B). Les parties amino- et carboxy-terminales, très divergentes, sont probablement cytoplasmiques. Les trois gènes présentent des profils d'expression très complémentaires dans le cerveau adulte (hybridation *in situ* des ARN messagers) (C).

VGLUT et contenu en glutamate des vésicules synaptiques

Les activités électrophysiologiques des neurones dépourvus de VGLUT1 ont été étudiées à partir de tranches d'hippocampe et de cervelet [12] ou de cultures unicellulaires de neurones hippocampiques [13]. Comme attendu, une partie des neurones est totalement silencieuse [13], mais une majorité présente une activité synaptique résiduelle [12, 13], vraisemblablement attribuable à l'expression ubiquitaire de VGLUT2 [11]. Cette activité résiduelle présente une forte diminution de l'amplitude du signal, de la fréquence de libération, mais aussi de la taille des quanta. La diminution de l'amplitude correspond à une diminution globale du stock de glutamate libérable, alors que la baisse de fréquence de libération s'explique par l'exocytose de vésicules vides. En effet, le cycle des vésicules synaptiques dans la membrane plasmique, mis en évidence en imagerie dynamique, est normal y compris dans les neurones totalement silencieux [3, 13]. Cette observation, combinée à la diminution du nombre de vésicules [12], suggère que les terminaisons *VGLUT1*^{-/-} ont un

déficit de biogenèse plutôt que de recyclage des vésicules (Figure 2). Il faut noter qu'aucun système de « contrôle qualité » ne semble empêcher les vésicules synaptiques vides de fusionner avec la membrane plasmique [13].

La diminution de la taille des quanta pourrait être expliquée par la diminution du nombre de transporteurs présents sur la vésicule (Figure 2). En effet, des expériences de surexpression de VGLUT1 dans les neurones en culture ont permis de montrer que la taille des quanta peut même être supérieure à la valeur de base [13]. Ces données confirment que les transporteurs vésiculaires de glutamate travaillent en compétition avec une fuite non spécifique du glutamate vers le cytoplasme. Le point d'équilibre entre le chargement et la fuite de glutamate déterminerait la taille du quantum.

La modification de la taille du quantum libérable est l'un des nombreux mécanismes possibles de la plasticité synaptique [1]. La plasticité synaptique correspond à la modulation de la force et de l'efficacité d'une synapse en fonction de son histoire. La régulation de l'expression et/ou de l'adressage vésicu-

laire des VGLUT pourrait donc conduire à une modification de l'efficacité des synapses glutamatergiques. L'interaction originale de VGLUT1 avec la machinerie de trafic membranaire est également en mesure d'altérer les propriétés de libération du glutamate. D'ailleurs, R.T. Freneau *et al.* ont observé sur tranche d'hippocampe que les synapses VGLUT1 et VGLUT2 positives présentaient des formes différentes de plasticité synaptiques [12], une observation qui n'a pas été confirmée par notre groupe [13]. Ces questions sur les relations entre transport vésiculaire de glutamate et plasticité synaptique devront faire l'objet de nouvelles recherches afin d'être résolues.

Conclusions

L'invalidation du gène codant pour VGLUT1 confirme que la survie d'un mammifère est possible malgré une très forte altération des systèmes cognitifs. Elle pointe également le rôle du système VGLUT2 qui semble contrôler notamment l'excitation de l'ensemble des boucles de régulations vitales pour l'organisme, dès les stades précoces du développement embryonnaire. Elle nous renseigne également sur le rôle intrigant et original de VGLUT1 dans le trafic membranaire à la terminaison. Enfin, ces animaux *VGLUT1*^{-/-} pourraient servir de modèle d'étude de certains phénotypes neurologiques ou psychiatriques au cours desquels une diminution de l'activité excitatrice est suspectée. À n'en pas douter, l'invalidation de VGLUT2 et VGLUT3 seront les prochaines grandes étapes dans la compréhension des systèmes de transmission glutamatergique chez les mammifères. ♦

Understanding glutamatergic neurons in mammals: « un ménage à trois »

RÉFÉRENCES

1. Burgoyne RD, Barclay JW. Splitting the quantum: Regulation of quantal release during vesicle fusion. *Trends Neurosci* 2002; 25: 176-8.
2. Masson J, Sagne C, Hamon M, *et al.* Neurotransmitter transporters in the central nervous system. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 439-64.

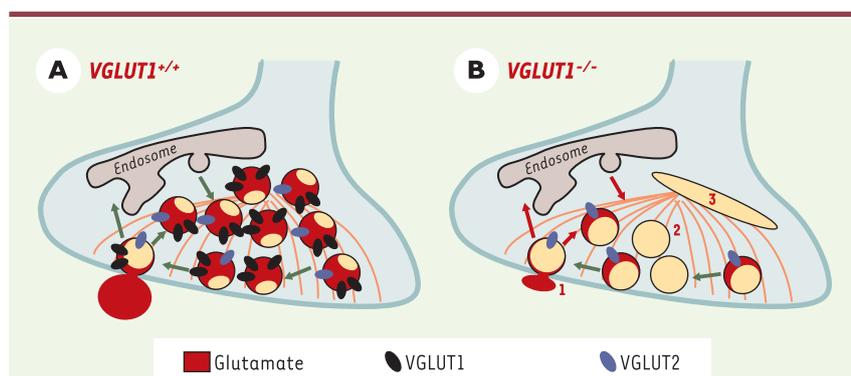


Figure 2. Modèle simplifié de terminaison nerveuse glutamatergique chez la souris. **A.** Pendant les trois premières semaines postnatales, la majorité des synapses glutamatergiques des neurones hippocampiques expriment VGLUT1 et, de façon moindre, VGLUT2. Elles présentent un nombre élevé de vésicules synaptiques chargées en glutamate. **B.** L'invalidation du gène codant pour VGLUT1 (*VGLUT1*^{-/-}) induit une diminution de la quantité de glutamate dans les vésicules (diminution du quantum libérable) (1). Certaines vésicules sont vides, mais peuvent tout de même être exocytées et le nombre de vésicules est considérablement diminué (2). Enfin, des structures tubulovésiculaires apparaissent dans la terminaison, pouvant résulter d'une altération des mécanismes de biogenèse ou de recyclage des vésicules synaptiques (3).

