

Lorsque le message parvient aux terminaisons de l'axone, il doit ensuite être transmis au neurone adjacent ou à la cellule cible : cette transmission est assurée par les neuromédiateurs qui agissent sur des récepteurs. Les neuromédiateurs sont synthétisés dans les neurones, puis stockés dans des vésicules synaptiques d'où ils sont libérés. En fait, la sérotonine est libérée non seulement à partir des terminaisons axonales, mais également à partir des corps cellulaires des neurones sérotoninergiques.

La libération de la sérotonine par le corps cellulaire est indépendante de l'activité électrique du neurone. Au contraire, la libération par les terminaisons axonales dépend de la

fréquence des potentiels d'action émis par le neurone. Elle est déclenchée par les ions calcium qui affluent lors de l'arrivée des potentiels d'action.

Après avoir été libéré dans la fente synaptique (l'espace qui sépare le neurone présynaptique «émetteur» et le neurone postsynaptique «récepteur»), le neuromédiateur agit sur ses récepteurs postsynaptiques, puis il est dégradé par des enzymes, ou bien est recapté par le neurone présynaptique.

Dès 1957, John Gaddum et Z. Picarelli montraient qu'il existe au moins deux types de récepteurs pour la sérotonine, mais, depuis, l'application des techniques de la biologie moléculaire a permis d'identifier une quinzaine de

récepteurs répartis en sept classes distinctes. Ce sont tous des protéines insérées dans la membrane des cellules cibles et sensibles à l'action de la sérotonine.

Les récepteurs de la sérotonine

Les récepteurs de la classe 5-HT₁ sont caractérisés par une affinité élevée pour la sérotonine : quelques nanomoles de sérotonine (quelques milliardièmes de mole) se fixant sur ces récepteurs suffisent à déclencher la réaction cellulaire commandée par ces récepteurs.

Lorsque la sérotonine se lie à un récepteur 5-HT_{1A}, cette molécule



change de configuration, et la modification active une protéine G, la protéine qui transmet les informations de l'extérieur vers l'intérieur des cellules. L'activation de la protéine G entraîne l'ouverture d'un canal potassium, inséré dans la membrane (voir la figure 3) : les ions potassium quittent en masse la cellule, ce qui augmente la charge négative du milieu intracellulaire ; la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane neuronale croît, ce qui correspond à une hyperpolarisation de la membrane.

Cette hyperpolarisation empêche la décharge neuronale de se produire et bloque la propagation des messages : la sérotonine agit alors comme un neuromédiateur inhibiteur. Elle se comporte de la même façon sur les récepteurs 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E} et 5-HT_{1F}. De plus, lorsqu'ils sont activés, ces récepteurs inhibent aussi la synthèse de l'AMP cyclique, lequel active normalement diverses enzymes.

L'affinité de la sérotonine pour ses autres récepteurs est moindre : le neuromédiateur se fixe d'abord sur ses récepteurs 5-HT₁, puis, lorsque ceux-ci sont saturés (pour des concentrations en sérotonine supérieures à un millionième de mole), le neuromédiateur se lie aux autres récepteurs,

notamment 5-HT₄. Dans ce cas, la production de l'AMP cyclique augmente et les canaux potassium se ferment : les ions potassium s'accumulent dans le neurone, la différence de potentiel transmembranaire diminue, de sorte que le neurone peut décharger plus facilement.

La cellule est dépolarisée, les messages sont émis plus souvent, le seuil d'excitation est abaissé. Le système sérotoninergique sous la dépendance des récepteurs 5-HT₄ est excitateur. C'est également le mode de fonctionnement des récepteurs 5-HT₂, mais, dans ce cas, l'AMP cyclique n'intervient pas. Ces récepteurs contrôlent la production d'autres seconds messagers dérivés de constituants de la membrane (des lipides membranaires).

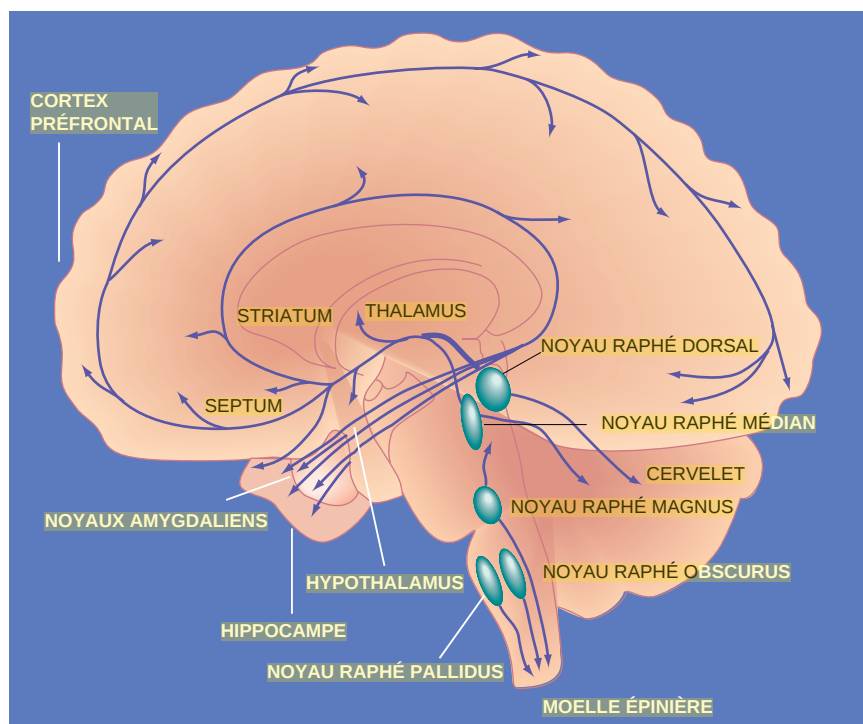
Parmi les autres types de récepteurs, citons les 5-HT₃ : contrairement aux récepteurs précédemment décrits, qui sont des molécules transmembranaires couplées à des protéines G, le récepteur 5-HT₃ est un canal ionique (voir la figure 3). Lorsque la sérotonine se lie à ce récepteur, les ions sodium s'engouffrent dans la cellule, la différence de potentiel transmembranaire diminue, ce qui dépolarise le système, lequel est excitateur. Seul le récepteur 5-HT₃ est

un «récepteur-canal ionique», tous les autres sont des récepteurs couplés à une protéine G.

Lorsque la sérotonine se lie aux récepteurs 5-HT₁, 5-HT₂ ou 5-HT₄, les réactions sont déclenchées en quelques fractions de seconde, tandis que les réactions déclenchées par la fixation sur le récepteur-canal ionique 5-HT₃ est quasi immédiate (il suffit de quelques millisecondes). Dans le cas de cette réaction rapide, la sérotonine joue le rôle d'un neuromédiateur : elle transmet un signal susceptible de déclencher la propagation d'un nouveau train de potentiels d'action.

Au contraire, lorsque les réactions sont déclenchées plus lentement et que la chaîne de protéines activées est complexe, le signal n'engendre pas de potentiels d'action, mais il modifie la polarisation membranaire ; la sérotonine est alors un neuromodulateur. Globalement la sérotonine est davantage un neuromodulateur qu'un neuromédiateur.

Les tissus périphériques contiennent aussi des neurones sérotoninergiques. Leurs cellules cibles sont alors des fibres musculaires lisses ou des cellules endocrines, qui portent toutes des récepteurs de la sérotonine. Enfin, les neurones sérotoninergiques eux-mêmes portent des récepteurs de la sous-classe 5-HT₁ sur les corps cellulaires, sur les dendrites et sur les terminaisons axonales ; on les nomme autorécepteurs, et nous en examinerons ultérieurement le rôle.



2. LES CIRCUITS des neurones sérotoninergiques ont tous leur origine dans un noyau du raphé (en vert) : le raphé pallidus, le raphé obscur, le raphé magnus, le raphé dorsal et le raphé médian sont les plus importants. Les axones des neurones issus des raphés obscur, magnus et pallidus se projettent dans la moelle épinière, tandis que ceux des raphés dorsal et médian innervent les parties antérieures du cerveau.

Les données de la pharmacologie

Comment a-t-on mis en évidence les propriétés des récepteurs de la sérotonine ? Tous ces récepteurs ont été clonés, et leurs séquences en acides aminés sont maintenant connues. À mesure que l'on a identifié et cloné les récepteurs, on a synthétisé des composés (des ligands) qui s'y lient spécifiquement et avec une affinité élevée, ce qui a permis aux neuropharmacologues de préciser les fonctions physiologiques de ces récepteurs.

Ces ligands sont soit des agonistes (ils reproduisent l'effet de la sérotonine), soit des antagonistes (ils s'opposent à son action). Ils permettent soit d'imiter l'action de la sérotonine, soit de l'inhiber en bloquant ses récepteurs.