

La chimie des récepteurs des neurotransmetteurs

Joël Bockaert est Professeur Émérite à l'Université de Montpellier, fondateur de l'Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF) de Montpellier (CNRS, INSERM) et membre de l'Académie des sciences.

1 De la similarité des récepteurs sensoriels aux hormones et aux neurotransmetteurs...

Le tableau de la **Figure 1** représente deux personnages dégustant des gâteaux et buvant du vin dans une convivialité charmante. De nombreux récepteurs sensoriels sont sollicités : récepteurs du goût, récepteurs olfactifs, vision. Des émotions comme le plaisir, l'empathie, l'amour peut-être, sont à l'œuvre. Des manifestations physiques sont présentes comme une accélération des battements cardiaques. Toutes ces manifestations physiologiques impliquent de nombreux récep-

teurs de neurotransmetteurs¹ et récepteurs sensoriels.

Et chose extraordinaire, la plupart des récepteurs mis en jeu dans l'odorat, le goût, l'olfaction et même la vision sont chimiquement très semblables à ceux mis en jeu dans les mécanismes d'action des hormones ou des neurotransmetteurs. Tous ces récepteurs sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires – ce sont des protéines qui traversent sept fois la cellule de part et d'autre –, aussi

1. Neurotransmetteur (ou neuro-médiateur) : molécule chimique libérée par un neurone qui assure la transmission de messages à un autre neurone.

Figure 1

Allégorie du goût.

Anonyme (XVII^e), Hotel Helvetica
Bristol Florence, modifié de
« La fabrique de la pensée »,
Electa Milano.



appelés récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs : on verra plus loin pourquoi ce nom). Tous ces récepteurs dérivent probablement d'un ancêtre commun.

Mais entrons brièvement dans la chimie du cerveau...

2 Comment le cerveau est-il structuré ?

Le poids du cerveau humain est en moyenne de 1,5 kg. Il est constitué de neurones, de cellules gliales et de vaisseaux sanguins.

2.1. Les neurones

Pièces maîtresses de notre cerveau, les neurones sont au nombre de cent milliards, et on compte un million de milliards de connexions entre ces neurones. Les connexions se situent au niveau de ces structures appelées **synapses**, responsables de toutes les fonctions du cerveau : les fonctions motrices et sensorielles, les émotions, la mémoire, la conscience, l'inconscient

et enfin la pensée (Figure 2). Une chimie incroyable est à l'origine de toutes ces fonctions. Pourrions-nous la comprendre totalement un jour ?

Rappelons à ce propos cette citation du philosophe Jean d'Ormesson dans son dernier ouvrage *Comme un champ d'espérance* : « L'apparition de la pensée est à coup sûr l'événement le plus important de l'histoire de l'univers depuis sa sortie du néant ».

Mais notons que la conscience ou la pensée, comme tout dans l'évolution, ne sont pas apparues subitement avec l'homme, mais il est vrai qu'un saut quantitatif considérable est a été franchi chez Homo sapiens.

La Figure 3 montre un neurone et ses synapses qui sont situées au niveau de ces petites structures appelées épines synaptiques (visibles sur la figure), qui permettent aux neurones de communiquer entre eux. Un seul neurone peut avoir dix mille connexions synaptiques.



Figure 2

Le cerveau humain : l'objet le plus complexe de l'univers.

Le neurone intègre toutes les informations qu'il reçoit au niveau de ses synapses. Cette intégration va déterminer la génération d'un ou d'une série de potentiels d'action (influx nerveux) transmis *via* un des prolongements du neurone parfois très long (des dizaines de cm, parfois quelques dizaines de microns) qu'on appelle l'**axone**. L'extrémité de l'axone constitue la structure pré-synaptique de la synapse contenant le neurotransmetteur.

Les neurones constituent un extraordinaire réseau de communication avec un nombre infini de combinaisons possibles, qui génère beaucoup d'activités et éventuellement bien sûr la pensée.

2.2. Les cellules gliales

La **Figure 4** présente une cellule gliale² du type astrocyte (*Astro* = étoile, *cyte* = cellule). C'est une cellule en forme d'étoile dans laquelle on peut voir des réseaux de microtubules³. Les cellules

2. Cellules gliales : elles entourent les neurones et participent au contrôle de l'environnement chimique et électrique. Elles produisent la myéline, qui protège et isole les fibres nerveuses en leur apportant l'oxygène et les nutriments nécessaires à leur fonctionnement ; elles éliminent également leurs déchets.

3. Microtubules : petits éléments de forme cylindrique, présents dans le cytoplasme, qui forment, avec les filaments, le cytosquelette de la cellule, lui donnant sa forme et permettant son mouvement.

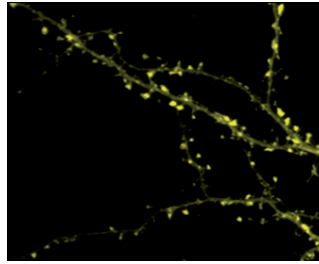


Figure 3

Un neurone et ses épines synaptiques (jusqu'à dix mille synapses par neurone) via lesquelles il reçoit des informations provenant d'autres neurones.

Source : IGF Montpellier.

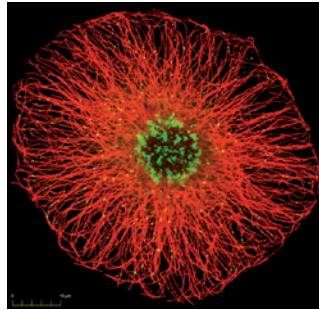


Figure 4

Cellule gliale de type astrocyte et son réseau de microtubules.

Source : CNRS Photothèque
- Homburger Vincent,
Lautredou Nicole.

gliales, dont le nombre est de l'ordre de celui des neurones, jouent un rôle très important dans l'activité synaptique, la mémorisation, le sommeil, et beaucoup d'autres fonctions.

3 Le système de communication du cerveau

Le transfert de l'information entre neurones se fait *via* l'espace synaptique (**Figure 5**). On y distingue les petites

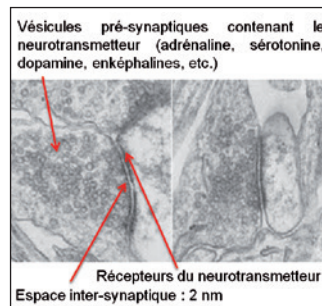


Figure 5

Synapse vue au microscope électronique.

Source : IGF Montpellier.



Figure 6

John Newport Langley (1852-1925) est le père du concept de « récepteur ».

Source : Wikipédia, Licence CC-BY-SA-3.0-Rubin, Ronald P.

vésicules qui contiennent les molécules de neurotransmetteurs (adrénaline, sérotonine, dopamine, enképhaline⁴...) du neurone pré-synaptique (celui qui émet l'information). Les neurotransmetteurs libérés au niveau de la fente synaptique vont se fixer et activer des récepteurs du neurone post-synaptique (celui qui reçoit l'information).

3.1. Les neurorécepteurs

Le concept de récepteur a été proposé, pour la première fois, par le physiologiste John Newport Langley (**Figure 6**) en 1905. Ce physiologiste utilisait des drogues comme la nicotine et le curare pour stimuler (nicotine) ou bloquer (curare) la conduction nerveuse dans le système parasympathique. Il a émis l'idée que la structure chimique du composé qu'il utilisait était très importante, car ce composé devait, selon son hypothèse, se fixer en s'adaptant à une « molécule réceptrice » pour stimuler ou inhiber la transmission. Il proposa donc qu'une substance réceptrice, le **récepteur**, soit le site d'action de messagers chimiques, les neurotransmetteurs, qui assurent la conduction.

Mais ce n'est que dans les années 1970 que ces récepteurs ont pu être détectés, souvent avec des substances radioactives. Depuis, la connaissance

de la chimie de ces récepteurs a énormément progressé (voir dans le **Chapitre de J.-P. Changeux** dans l'ouvrage *Chimie et cerveau*, EDP Sciences, 2015).

Il existe deux principaux types de récepteurs dans le cerveau :

- les **récepteurs canaux**. La **Figure 7** représente une synapse : le neurotransmetteur libéré (boule rouge) vient se fixer sur la protéine réceptrice. À gauche (en noir), est représenté un récepteur canal. Lorsque le neurotransmetteur se fixe sur cette protéine, elle change de conformation (c'est-à-dire de structure tridimensionnelle) en quelques millisecondes pour permettre le passage d'ions dans un sens ou dans l'autre, à travers la membrane du neurone. Ce passage d'ions va dépolariser ou hyperpolariser⁵ la membrane. Ce mécanisme de transmission est très rapide puisqu'il correspond à un simple changement de structure de la protéine. Il est de l'ordre de la milliseconde. Les récepteurs canaux sont donc des récepteurs très rapides mis en jeu dans les actions motrices, dans la prise de conscience, la prise de décision, etc.

Mais il existe beaucoup d'autres fonctions qui ne nécessitent pas des actions ayant des constantes de temps de l'ordre de la milliseconde et qui sont assurées par des récepteurs d'un autre type : ce sont les RCPGs (en rouge à droite de

4. Enképhalines : groupe de petites molécules protéiques possédant des propriétés analgésiques, synthétisées dans le cerveau ou par des terminaisons nerveuses situées dans d'autres régions du corps.

5. Hyperpolarisation : modification du potentiel électrique mesurable de part et d'autre d'une membrane biologique, dans le sens d'une diminution ou d'une inversion de potentiel.

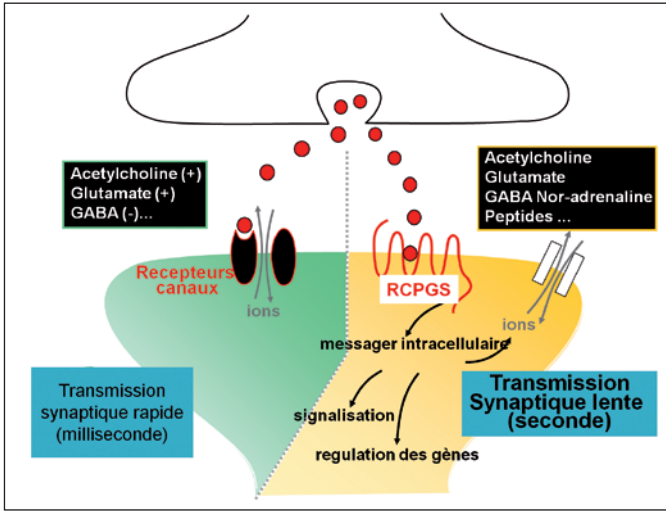


Figure 7

Schéma d'une synapse et des deux principaux types de récepteurs : les récepteurs canaux (à gauche) et les récepteurs membranaires couplés aux protéines G (à droite). En haut : neurone pré-synaptique, en bas : neurone post-synaptique. Source : IGF Montpellier.

la Figure 7). Un même neurotransmetteur comme l'acétylcholine, le GABA (acide γ -aminobutyrique) ou le glutamate peut activer soit un récepteur canal, soit un RCPG :

- les **récepteurs membranaires couplés aux protéines G (RCPGs)** : ces récepteurs sont constitués de sept domaines transmembranaires⁶ et sont couplés aux protéines G constituées de trois sous-unités (en gris sur la Figure 7). Les protéines G sont intracellulaires. Les molécules de neurotransmetteurs vont se lier à ces récepteurs et les activer (en changer la conformation). Les RCPGs actifs vont activer des protéines G, appelées ainsi car leur activation est le résultat de leur association avec une molécule de GTP (Guanosine triphosphate). Les

protéines G stimulent alors la synthèse de messagers secondaires aussi appelés messagers intracellulaires. Ces derniers peuvent changer l'activité des canaux membranaires (donc le potentiel membranaire), mais aussi, réguler le métabolisme cellulaire ou l'activité des gènes des neurones qui les expriment.

La vitesse de travail de ces RCPGs est de l'ordre de la seconde et parfois même plus lente. Ils contrôlent beaucoup de fonctions essentielles chez tous les eucaryotes⁷, en particulier l'homme : les états d'humeur, le fait que nous soyons dépressifs ou gais, que nous ayons du plaisir ou que nous n'en ayons pas, que nous soyons anxieux ou pas, que nous ayons faim ou non, que notre mémoire va être de courte ou de longue durée.

6. Un récepteur transmembranaire peut être divisé en trois parties, ou domaines : un domaine extracellulaire, un domaine intracellulaire et un domaine transmembranaire, ce dernier permettant de faire le lien entre domaine intra et extracellulaire.

7. Les cellules eucaryotes possèdent un « noyau-vrai », comparativement séparé du reste du contenu cellulaire et qui contient leur ADN. Les procaryotes, identifiés aux bactéries, ont leur ADN dans le cytoplasme de la cellule.

Ce ne sont donc pas des événements qui se passent en quelques millisecondes : on ne passe pas d'un état de plaisir à un état de dépression en une milliseconde mais en quelques minutes, voire quelques heures, quelques jours ou quelques années. Toutes ces fonctions sont essentielles. Qu'est-ce qui est plus essentiel que le plaisir dans la vie ?! Ce sont aussi des récepteurs de ce type qui sont la cible de la plupart des drogues d'abus (morphine, cannabis... voir le **Chapitre de M. Besson** dans *Chimie et cerveau*, EDP Sciences, 2015).

3.2. Les récepteurs membranaires couplés aux protéines G (RCPGs)

Deux types de récepteurs RCPGs sont représentés sur la **Figure 8**. En 1970, on ne connaissait rien de la struc-

ture de ces récepteurs. Depuis, beaucoup de progrès sur leur structure chimique ont été réalisés. On sait maintenant les cristalliser. Il est remarquable de constater que tous ces récepteurs ont une structure très similaire. Cela conduit à supposer qu'ils ont probablement évolué à partir du même gène ancestral. Par mutations et duplications, ils se sont diversifiés et ont été capables de reconnaître des molécules très diverses : odeurs, neurotransmetteurs, hormones, photons, etc., que l'on désigne sous le nom générique de « ligands ».

3.2.1. Les familles de récepteurs couplés aux protéines G

La famille la plus nombreuse est celle constituée de récepteurs ayant de fortes analogies de structure avec la rhodopsine (**Figure 8A**). Nous avons, en effet dans la rétine,

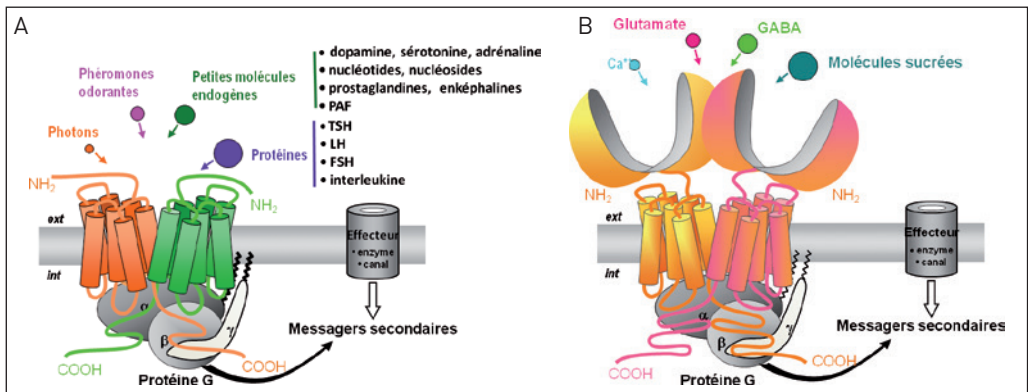


Figure 8

Représentation de deux familles de RCPGs (ces récepteurs forment des dimères) :

A) la famille « rhodopsine ». Son nom vient du fait que la rhodopsine est le représentant le plus connu.

La rhodopsine lie les photons et assure la vision. Les différents types de ligands reconnus par les récepteurs de cette famille sont divers : photons, phéromones, dopamine, sérotonine, etc. ;

B) les récepteurs à « pince de crabe » : les différents types de ligands reconnus sont : le calcium, le glutamate, le GABA, les molécules sucrées, etc.

un récepteur sensible à la lumière, appelé rhodopsine. Ce récepteur est activé par des photons. D'autres récepteurs de cette famille reconnaissent les molécules responsables des odeurs ou des petites molécules de neurotransmetteurs telles que la dopamine, la sérotonine, l'adrénaline, des hormones comme la TSH (« *thyroid-stimulating hormone* »), et beaucoup d'autres. Ce même type de récepteurs est capable de reconnaître de grosses molécules de protéines, notamment des peptides tels que les enképhalines, dont nous parlerons plus loin. On peut donc être étonné par la plasticité de ces récepteurs au cours de l'évolution, qui se sont adaptés pour reconnaître un ensemble très diversifié de ligands.

Il existe plusieurs autres familles de RCPGs. La famille représentée sur la **Figure 8B** est caractérisée par une structure particulière. La partie externe en « pince de crabe » reconnaît des ligands particuliers. Cette famille

de récepteurs, découverte par mon équipe à l'Institut de Génétique Fonctionnelle (IGF) de Montpellier, reconnaît notamment le glutamate, neurotransmetteur majeur du système nerveux central. Cette famille de récepteurs reconnaît aussi le calcium, dont la physiologie est aussi très importante chez l'homme, mais aussi des neurotransmetteurs inhibiteurs comme le GABA (voir le **Chapitre de J.-P. Changeux** dans *Chimie et cerveau*), et même des molécules sucrées.

Tous ces exemples montrent la remarquable adaptation de ces récepteurs pour reconnaître des molécules extrêmement diversifiées.

La **Figure 9** représente les structures schématisées des récepteurs des molécules du goût. Des récepteurs de la famille des RCPGs à « pinces de crabe » sont capables de reconnaître les molécules des goûts sucrés et umami. Le goût umami est celui du glutamate contenu dans le soja. C'est aussi le goût de la viande (qui

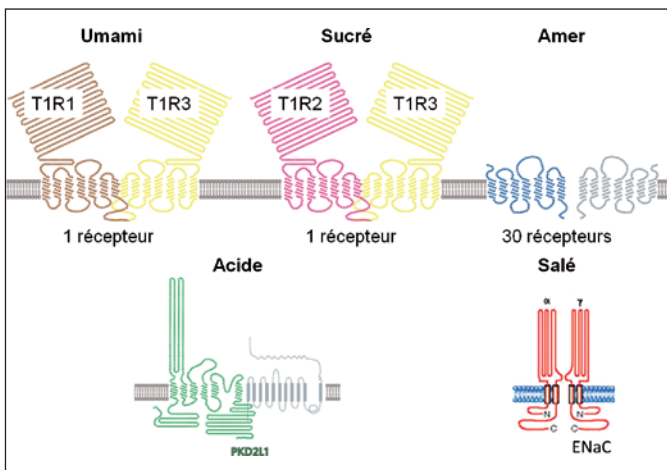


Figure 9

Les récepteurs des goûts.

Source : IGF Montpellier.

contient aussi du glutamate). Le goût amer est reconnu par des RCPGs de la famille « rhodopsine ». Pour reconnaître le goût acide, le goût salé, ce sont des récepteurs canaux qui interviennent (Figure 9).

3.2.2. RCPGs et évolution

On ne connaît pas vraiment l'ancêtre commun des RCPGs, dont l'arbre généalogique est représenté sur la Figure 10. On suppose que c'était un récepteur du glutamate (un des acides animés constitutifs des

protéines, donc présent dès le début de la vie) ou d'une substance déjà présente chez les bactéries, l'AMP cyclique. L'AMP cyclique deviendra une molécule de communication chez certaines amibes⁸ et chez les êtres pluricellulaires, un messager secondaire.

Chez les champignons ou dans la levure de bière, on ne retrouve que trois RCPGs. Aucune trace significative de ces récepteurs n'a été trouvée dans les plantes.

Mais les petits vers tels que les nématodes⁹ expriment déjà mille RCPGs !! Les rongeurs possèdent quant à eux près de mille trois cents RCPGs, et l'homme en possède un peu moins car nous avons moins de récepteurs olfactifs que les rongeurs ! Notre odorat fonctionne en effet grâce à des récepteurs RCPGs olfactifs de la famille « rhodopsine » (environ six cents) ; il est un peu moins sophistiqué que celui des rongeurs ou des chiens car ces espèces ont beaucoup plus de récepteurs RCPGs olfactifs.

Il est important de savoir que les RCPGs constituent 3 % des gènes chez l'homme, ce qui prouve que ces récepteurs ont une énorme importance pour le fonctionnement de nos

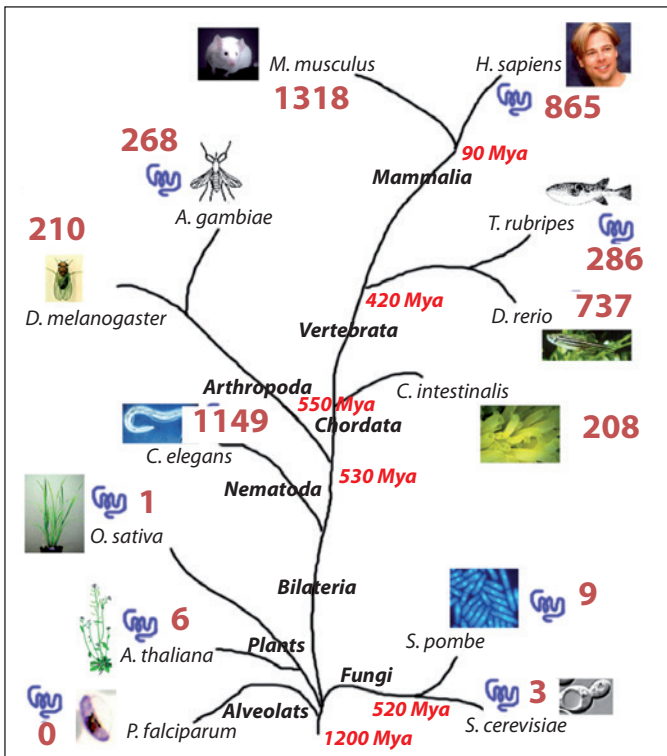


Figure 10
Arbre généalogique des espèces possédant des récepteurs couplés aux protéines G, avec, pour chaque espèce le nombre de récepteurs qu'elle possède, à chaque branche le nom de la famille associée et à chaque fourche l'ancienneté de la séparation des espèces (en millions d'années, Mya).
 Source : adapté de Perez, *Mol. Pharm.* (2005) et de Fredriksson, *Mol. Pharm.* (2005).

8. Les amibes sont des êtres vivants unicellulaires eucaryotes caractérisés par un corps cellulaire déformable émettant des prolongements de forme changeante leur permettant de ramper sur un support ou de capturer des proies.
 9. Les nématodes sont des vers ronds qui forment un groupe zoologique homogène par leurs caractères anatomiques et morphologiques mais très diversifié par leurs modes de vie.

organismes, pour l'olfaction, la gustation, la vision, mais aussi dans toute la physiologie des communications des systèmes hormonaux et neuronaux.

Vu leur importance physiologique, il n'est pas surprenant qu'ils constituent à peu près 30 % des cibles des médicaments vendus en pharmacie.

3.2.3. Les médicaments qui ciblent les RCPGs

Parmi ces 30 % des médicaments agissant sur les RCPGs, on peut citer les antihistaminiques, les antipsychotiques, les antimigraineux, les bêtabloquants, la morphine, certains antihypertenseurs, indirectement des antidépresseurs, etc.

On peut regretter que l'industrie pharmaceutique s'intéresse, ces derniers temps, de moins en moins à ces récepteurs, alors qu'il reste encore une énorme réserve de possibilités thérapeutiques à exploiter. 88,9 % de médicaments des pathologies du système nerveux central ont pour cibles des RCPGs, des canaux ou des transporteurs de neurotransmetteurs (Figure 11). Ce sont de petites molécules capables de franchir la barrière hémato-encéphalique¹⁰.

3.2.4. La structure des RCPGs

La rhodopsine (Figure 12) a été le premier RCPG à avoir été cristallisé car elle est présente en quantité dans la

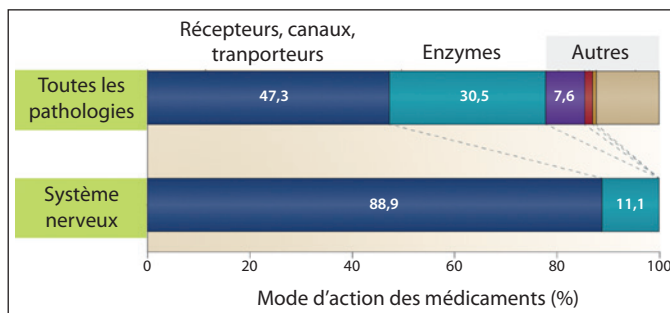


Figure 11

Cibles des médicaments (antipsychotiques, anxiolytiques, antimigraineux, antiparkinsonien, anti-épileptiques, etc.) dans différentes pathologies, donc celles du système nerveux.

rétine, ce qui a facilité la tâche des chercheurs.

On peut distinguer les sept domaines transmembranaires, qui sont identifiés par des couleurs différentes, et une petite molécule (jaune sur la figure) au sein des domaines transmembranaires : c'est le rétinol. Le rétinol est une sorte de neurotransmetteur qui se lie en permanence à la rhodopsine. Il a la propriété de changer de conformation lors du contact avec un photon. Ce changement de conformation entraîne secondairement un changement de conformation de la rhodopsine laquelle active alors la protéine G.

La cristallisation des RCPGs (avec leurs ligands) a été une étape très importante puisqu'elle permet de déterminer leur structure atomique, donc d'identifier l'ensemble des atomes qui constituent cette molécule. On peut donc déterminer toutes les interactions entre le neurotransmetteur – ici, c'est le rétinol – et la protéine elle-même. L'objectif est de

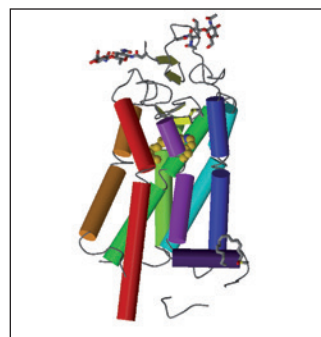


Figure 12

Projection de la représentation en trois dimensions de la forme cristallisée de la rhodopsine.

Source : adapté de Palczewski et coll. (2000).

10. La barrière hémato-encéphalique est la barrière physiologique entre la circulation sanguine et le système nerveux central, consistant en un groupement de cellules qui régulent le flux sanguin au niveau du cerveau.

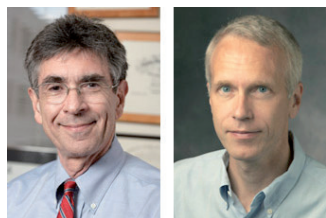


Figure 13

Robert Lefkowitz et Brian Kobilka, prix Nobel de chimie 2012 pour leurs travaux sur les RCPGs et leur cristallisation.

pouvoir, grâce à la connaissance de la structure des RCPGs et de leurs interactions avec leurs ligands, concevoir « sur mesure » de nouvelles molécules thérapeutiques.

Depuis cette première cristallisation de la rhodopsine, près d'une centaine de ces RCPGs ont été cristallisés. Le prix Nobel de Chimie 2012 a été attribué à Robert Lefkowitz et Brian Kobilka (Figure 13) pour leurs travaux sur les RCPGs et leur cristallisation.

3.3. Le RCPGs : cibles de drogues d'abus et de médicaments

3.3.1. Les neurorécepteurs des drogues d'abus

La morphine

La morphine, utilisée depuis des millénaires pour combattre la douleur mais aussi comme drogue d'abus, agit sur plusieurs récepteurs RCPGs. Le plus important est le récepteur Mu. La Figure 14 représente la structure tridimensionnelle du récepteur Mu de la morphine, qui a été cristallisée par un chercheur de l'Institut de Génétique Fonctionnelle de Montpellier, en collaboration avec Brian Kobilka.

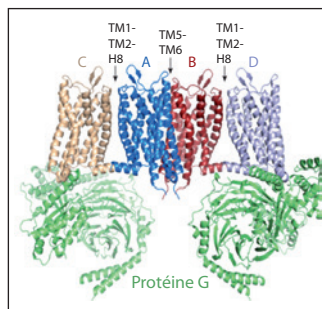


Figure 14

Structure du récepteur Mu (μ) de la morphine.

Source : adapté de Manglik et coll. (2012). *Nature*.

La Figure 14 montre un tétramère de ce récepteur en interaction avec deux protéines G (en vert). Ce cristal est maintenant bien connu et on sait que la morphine se lie peu profondément dans le récepteur. Cela représente une chance pour ceux qui font des overdoses à la morphine (ou héroïne) parce qu'on peut utiliser une autre molécule bloquant ce récepteur (la naloxone) qui peut ainsi, très rapidement, prendre la place de la morphine et sauver les personnes de cette overdose.

On n'a pas attendu de découvrir la structure du récepteur de la morphine pour utiliser la morphine (Figure 15) qui, extraite du pavot, a été utilisée de tout temps pour calmer à la fois les douleurs physiques et les douleurs morales (voir le Chapitre de B. Kieffer dans *Chimie et cerveau*). Cette dernière propriété peut conduire à une addiction surtout avec des dérivés de la morphine qui pénètrent plus rapidement dans le cerveau comme l'héroïne.

Notre cerveau contient naturellement, non pas de la morphine, mais des peptides, tels que les enképhalines (Figure 16), qui sont des neurotransmetteurs dont la structure « a des analogies » avec celle de la morphine. Les enképhalines se fixent sur les neurorécepteurs Mu, et, comme la morphine, modifient nos sensations de douleur et de plaisir.

L'ergot du seigle

Il existe d'autres drogues, sans doute moins connues que la morphine, comme cet alcaloïde provenant de l'ergot



Figure 15

La morphine, extraite du pavot, a été utilisée de tout temps pour calmer douleurs physiques et morales, mais peut conduire à une addiction.

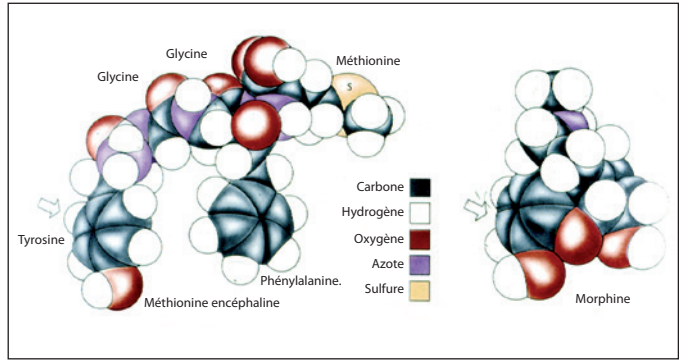


Figure 16

Comparaison des structures de la morphine et d'une molécule « morphine-like » : la méthionine enképhaline.

Source : adapté de : *Drugs and the brain*, S.H. Snyder Scientific American library, New-york, Oxford.

A



B

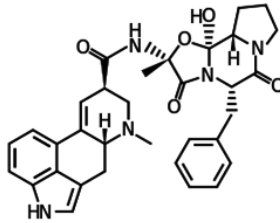


Figure 17

L'ergotisme est également connu sous le nom de mal des ardents ou feu de Saint-Antoine (A). Il est provoqué par un des quatre alcaloïdes du champignon *Claviceps purpurea*, qui infecte le seigle et d'autres céréales (B).

Tableau : Le retable d'Issenheim, de Matthias Grünewald, musée d'Unterlinden de Colmar.

du seigle dont la structure est représentée sur la Figure 17A. Au Moyen-Âge notamment, le seigle était contaminé par un champignon qui produisait cette substance qui donnait ce qu'on appelait l'ergotisme, ou feu de Saint-Antoine, une pathologie terrible se traduisant par des vasoconstrictions très fortes, mais aussi éventuellement par des hallucinations diverses. Cette substance agit sur les RCPGs de la sérotonine, un neurotransmetteur naturellement présent dans notre cerveau, et qui joue un rôle très important pour de

nombreux états de l'humeur. Quatre alcaloïdes de l'ergot de seigle agissent sur les récepteurs de la sérotonine de type 5-HT_{2A} et produisent des hallucinations (que ne produit pas la sérotonine), mais aussi des vasoconstrictions qui sont illustrées dans *Le retable d'Issenheim* (Figure 17B).

Le cannabis

Le cannabis (Figure 18) est une drogue d'abus très utilisée, qui contient une molécule active, le tétrahydrocannabinol (THC). Celle-ci se lie sur des RCPGs du cerveau qui sont



Figure 18

Le cannabis contient du tétrahydrocannabinol, qui se lie sur des récepteurs RCPGs du cerveau.

physiologiquement la cible de neurotransmetteurs naturels comme l'anandamide.

3.3.2. Les médicaments ayant pour cibles les RCPGs

Ces récepteurs RCPGs sont très importants en médecine car ils sont la cible de nombreux médicaments. Parmi tous les RCPGs qui sont la cible de médicaments, une des cibles très importantes est le récepteur de la dopamine D2, sur lequel agissent les antipsychotiques. Le premier antipsychotique découvert fut la chlorpromazine. La chlorpromazine a permis des progrès considérables en psychiatrie. Elle réduit considérablement les symptômes négatifs et positifs (hallucinations) des schizophrènes – maladie qui touche 1 % de la population –, et leur a permis d'avoir, bien souvent, une vie sociale acceptable en milieu ouvert. Dans les années 1950, ce fut une révolution en psychiatrie.

La chlorpromazine, premier antipsychotique

Les psychiatres Jean Delay et Pierre Denicker (*Figure 19*) ont

été les premiers à introduire la chlorpromazine en clinique dans les années 1950. Cette découverte remarquable a été réalisée bien avant nos connaissances sur les récepteurs sur lesquels elle agit.

4 Le système de communication des êtres vivants, une machinerie biochimique très complexe

Le transfert d'information d'un neurone à l'autre s'effectue, on l'a déjà dit, au niveau de la synapse, dont une représentation est illustrée sur la *Figure 20*. Le nombre de protéines identifiées dans la synapse a fait un bond spectaculaire entre les années 1990 et 2010. On en connaissait une douzaine en 1990, et plus de mille aujourd'hui. On peut reconnaître sur ce dessin un certain nombre de récepteurs comme celui de la sérotonine (5-HT_{2C}), par exemple.

Ces récepteurs ne sont pas isolés. Ils sont en interaction avec des réseaux complexes de protéines. La synapse est

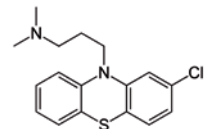


Figure 19

Jean Delay et Pierre Denicker ont été les premiers à introduire en traitement clinique la chlorpromazine, qui bloque les récepteurs de la dopamine.

une machine remarquable, extrêmement sophistiquée et régulée. Elle est plastique et son activité peut être augmentée ou diminuée pendant de longues périodes, constituant ainsi la base moléculaire de la mémoire.

On étudie beaucoup les réseaux protéiques associés aux récepteurs synaptiques (Figure 21). Toute altération de ces réseaux peut entraîner des pathologies neurologiques ou psychiatriques. La Figure 21 représente une synapse ayant pour

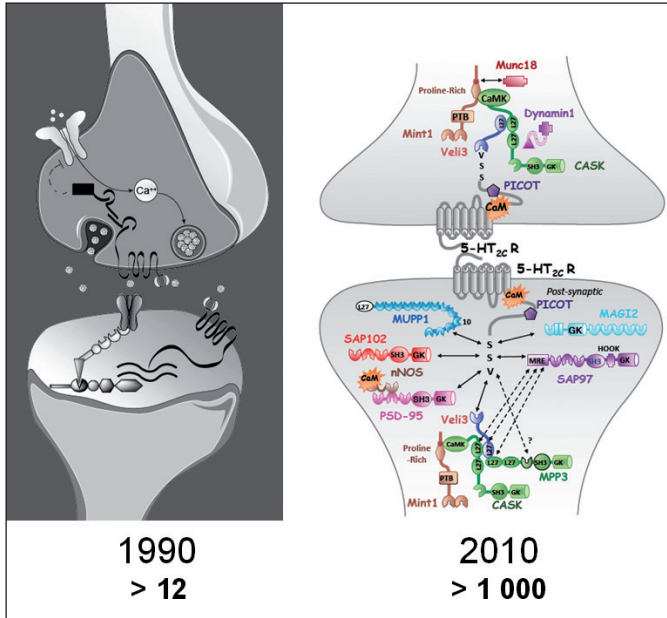


Figure 20

Illustrations de la synapse liée à la réception du glutamate (à gauche) et de la sérotonine (à droite).

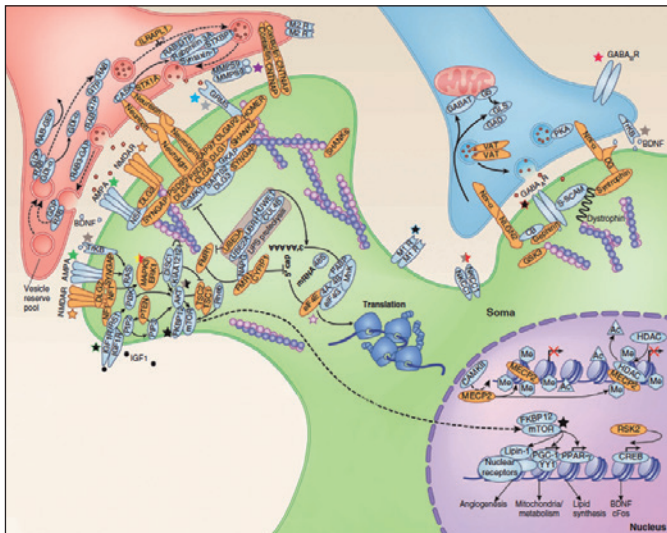


Figure 21

Réseau des protéines synaptiques susceptibles d'intervenir dans le syndrome de l'autisme.

Source : adapté de Delorme et coll. (2013). Nature Medicine.

neurotransmetteur le glutamate. Les molécules en orange sont des molécules dont on suspecte, pour des raisons génétiques bien avérées, l'intervention dans l'autisme. Il y a deux cents gènes de suscepti-

bilité à l'autisme dont un certain nombre sont représentés ici. Ce ne sont pas des mutations qui « tuent » la protéine mais de petites variations d'activité de ces protéines qui entraînent des déficits cognitifs.

La communication chez les êtres vivants : quelle évolution ?

Les synapses sont donc, on l'aura compris, les briques élémentaires du fonctionnement cérébral. Chez les mammifères, et bien entendu chez l'homme, elles sont d'une extrême complexité. Les réseaux de synapses permettent de générer des fonctions complexes comme la mémoire ou la conscience. Ces synapses ne sont pas apparues soudainement chez les organismes complexes, elles sont le résultat d'une longue évolution.

Quand on étudie, comme l'a fait Seth Grant, l'évolution des protéines de la synapse, on s'aperçoit que chez les procaryotes et chez les êtres unicellulaires, certaines de ces protéines sont déjà présentes (*Figure 22*). Ce sont des protéines que l'on retrouvera, bien plus tard au cours de l'évolution, dans le compartiment post-synaptique des synapses. Ces êtres unicellulaires communiquent entre eux et avec leur environnement. Ils utilisent ces protéines pour reconnaître les messages venant de leurs congénères ou de l'environnement.

L'évolution des êtres multicellulaires a été étroitement liée à la capacité qu'ont acquise leurs cellules à communiquer entre elles. Parmi les multiples systèmes de communication intercellulaires du vivant, l'émergence du système nerveux tient un rôle particulier. Les scientifiques s'accordent pour penser que les neurones tels que nous les connaissons

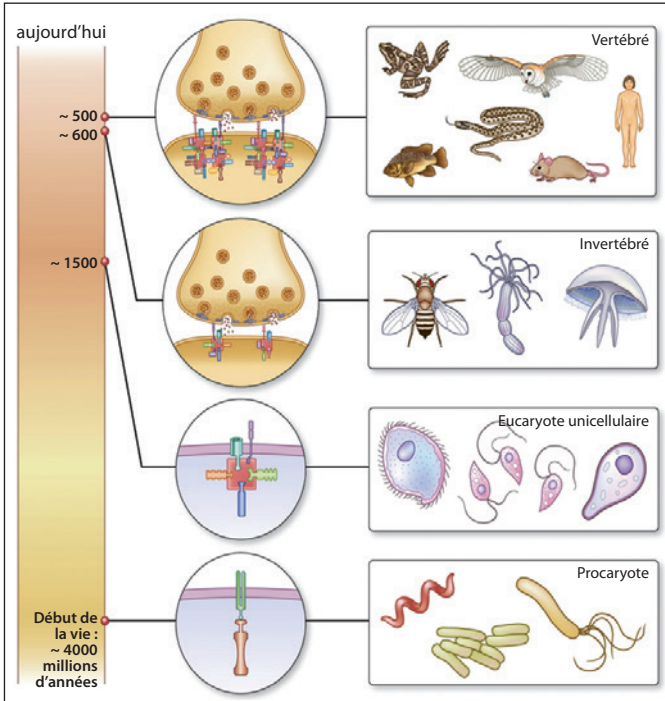


Figure 22

Évolution de la structure de la synapse.

Source : adapté de Seth Grant.

apparaissent très tôt au cours de l'évolution, il y a environ 600-1000 millions d'années. La synapse apparaît réutilisant des éléments post-synaptiques comme les récepteurs déjà présents des espèces qui les ont précédées et y ajoutant les éléments pré-synaptiques dont les neurotransmetteurs. Entre les invertébrés et les vertébrés, on observe simplement une complexification de ces réseaux : il apparaît plus de récepteurs, des récepteurs de différentes nature, plus complexes, des protéines régulatrices, etc.

Il est certain que nous avons encore beaucoup de travail pour comprendre le fonctionnement cérébral. Nous allons faire d'immenses progrès dans les décennies futures. Un jour peut-être, tout nous apparaîtra plus simple que nous l'imaginons ! Comme le disait Constantin Brancusi, « *La simplicité est la complexité résolue* » !