

Amines biogènes = monoamines

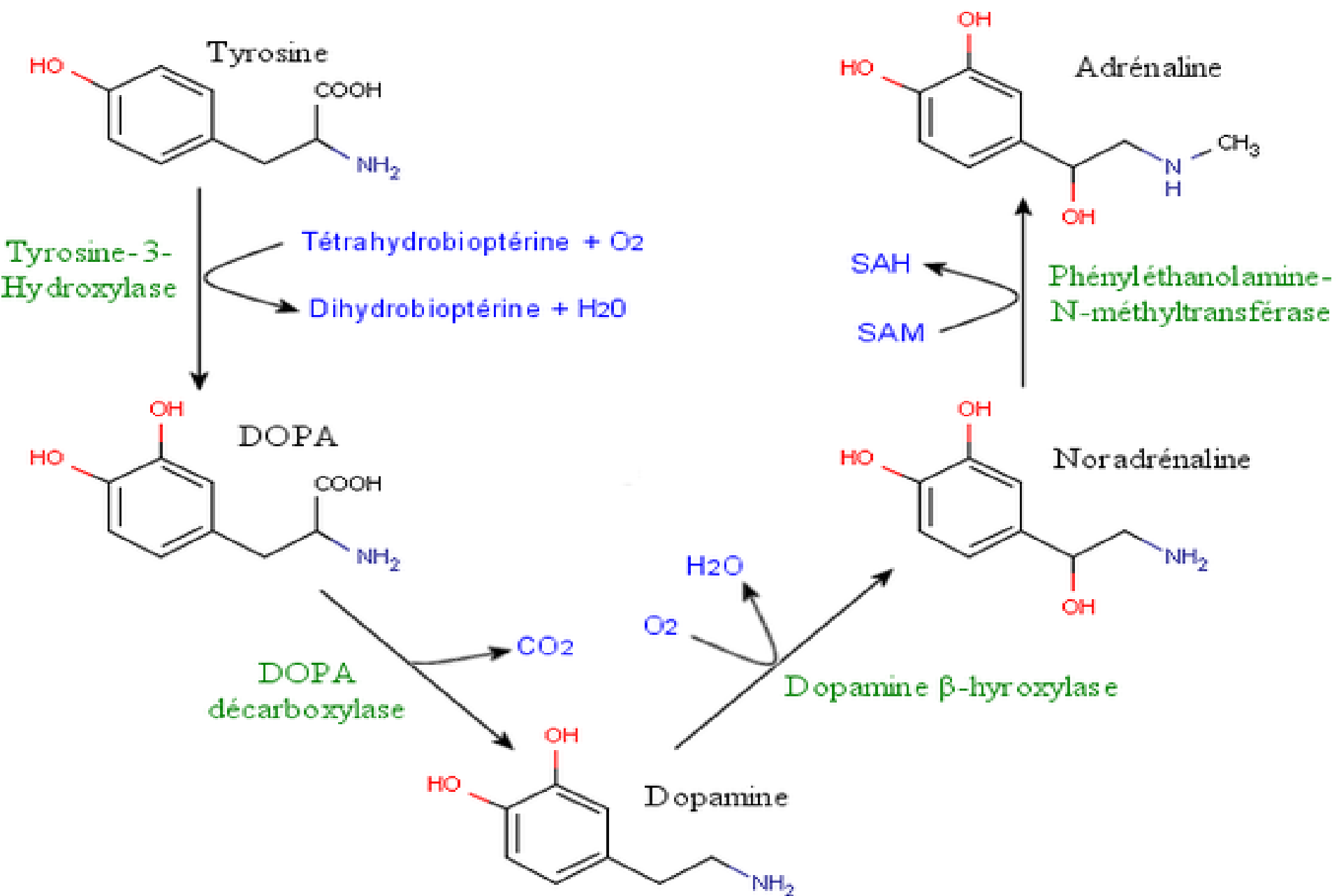
Les amines biogènes sont de petites molécules synthétisées à partir des acides aminés et ayant un groupement amine. Les plus répandus sont les **catécholamines**, la **sérotonine** et l'**histamine**.

Catécholamines : Noradrénaline, Adrénaline & Dopamine

Ils contiennent un cycle catéchol et un groupement amine.

Vésicule synaptique : Petite ou grande à centre dense.

VMAT : **vesicular monoamine transporter** (transporteur vésiculaire des monoamines). Les monoamines sont synthétisés dans le cytoplasme de la terminaison axonique et ils pénètrent dans la vésicule synaptique via le VMAT.



Les catécholamines jouent un rôle dans l'humeur, la motivation, la régulation de la pression artérielle et la sécrétion hormonale.

Type de récepteur : métabotropiques.

Noradrénaline et adrénaline : **récepteurs alpha et bêta.**

Dopamine : **récepteurs D1-like et D2-like.**

Elimination : L'élimination des catécholamines dans la fente synaptique **se fait beaucoup plus par transport rétrograde** (recapture par **NET** (NorEpinephrine Transporter) et **DAT** (Dopamine Transporter).)

Ils sont aussi éliminés par les **enzymes** : **MAO (monoamine oxydase)** et **COMT (catéchol O-méthyltransférase).**

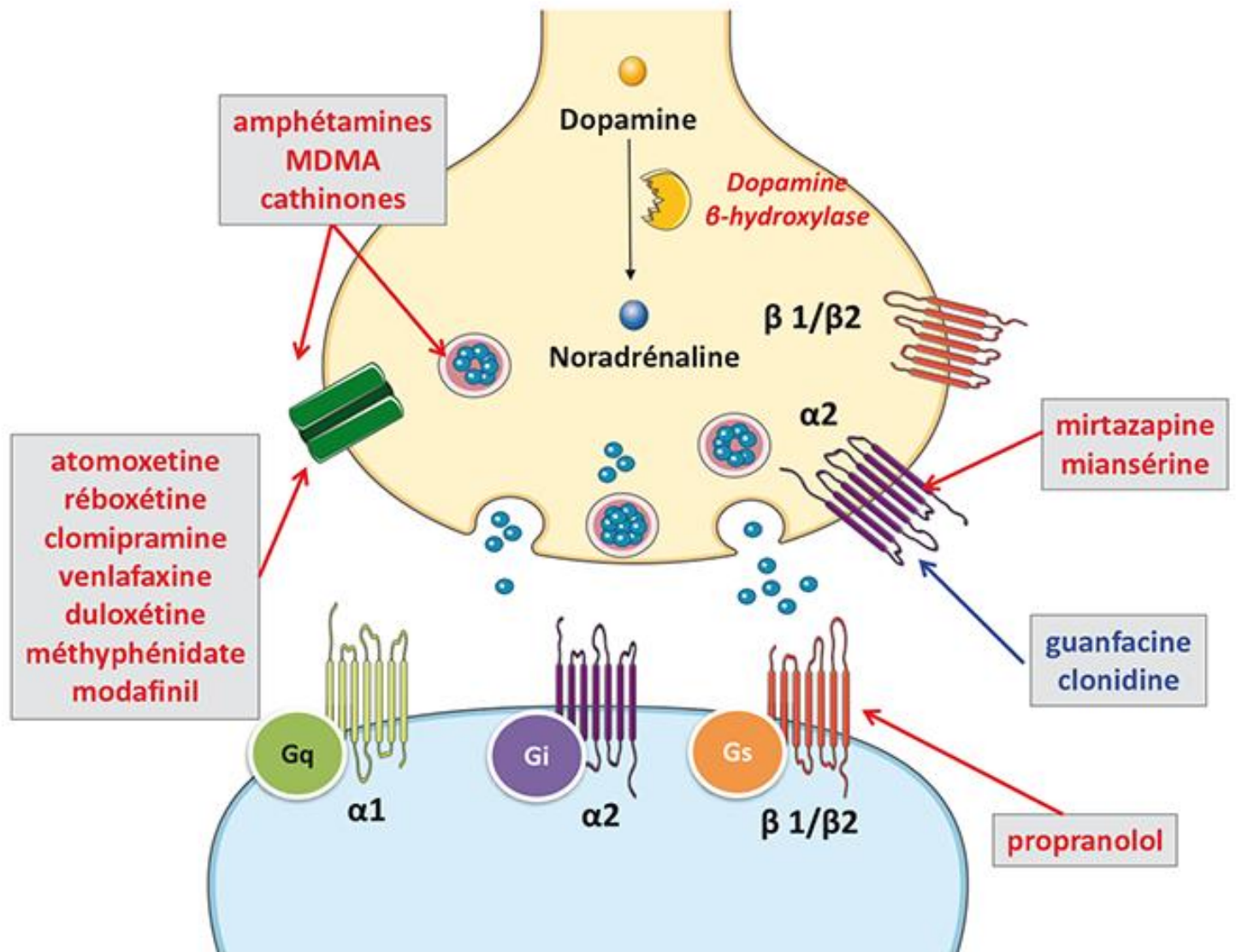
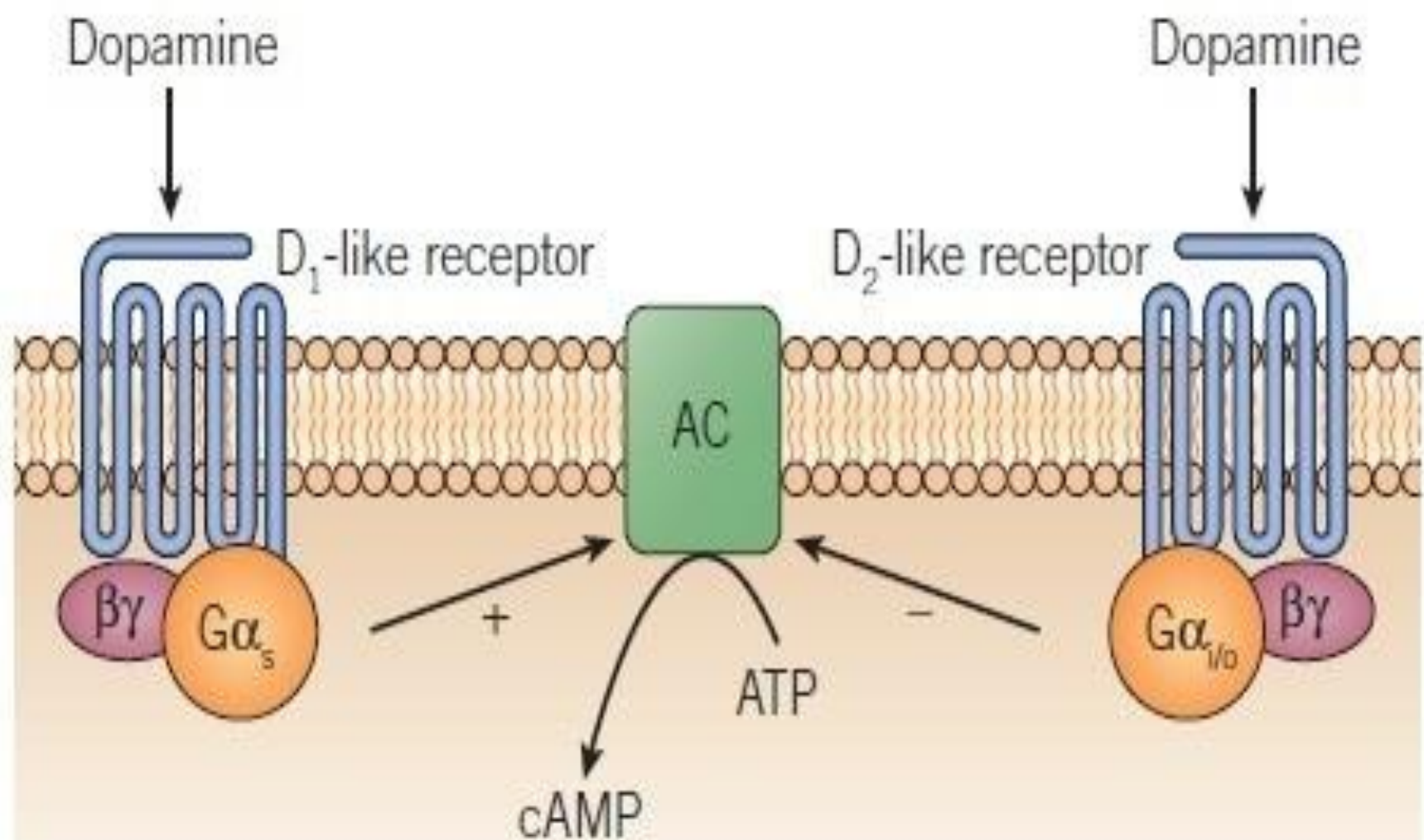
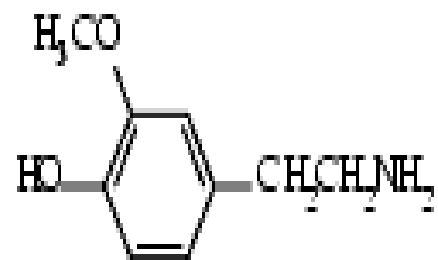


Figure 6.4. Modulation pharmacologique de la transmission noradrénergique.
En rouge : inhibiteurs ou antagonistes. En bleu : agonistes.

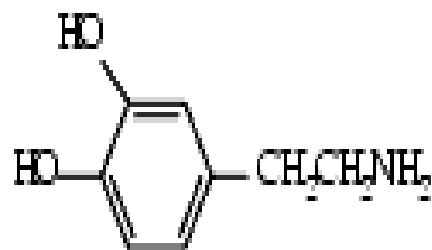




Méthoxydopamine



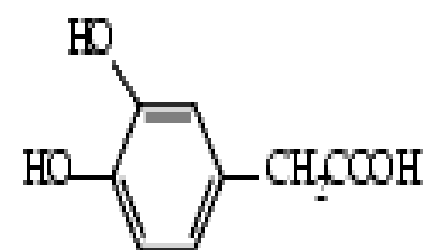
COMT



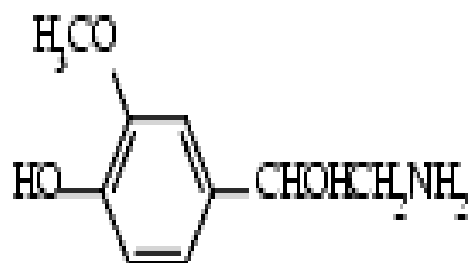
Dopamine



MAO



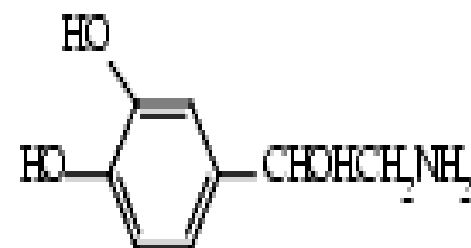
Acide dihydroxyphényl
acétique



Normétanéphrine



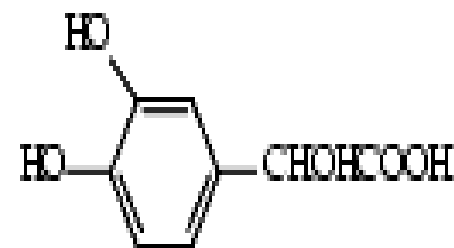
COMT



Noradrénaline



MAO



Acide dihydroxymandélique



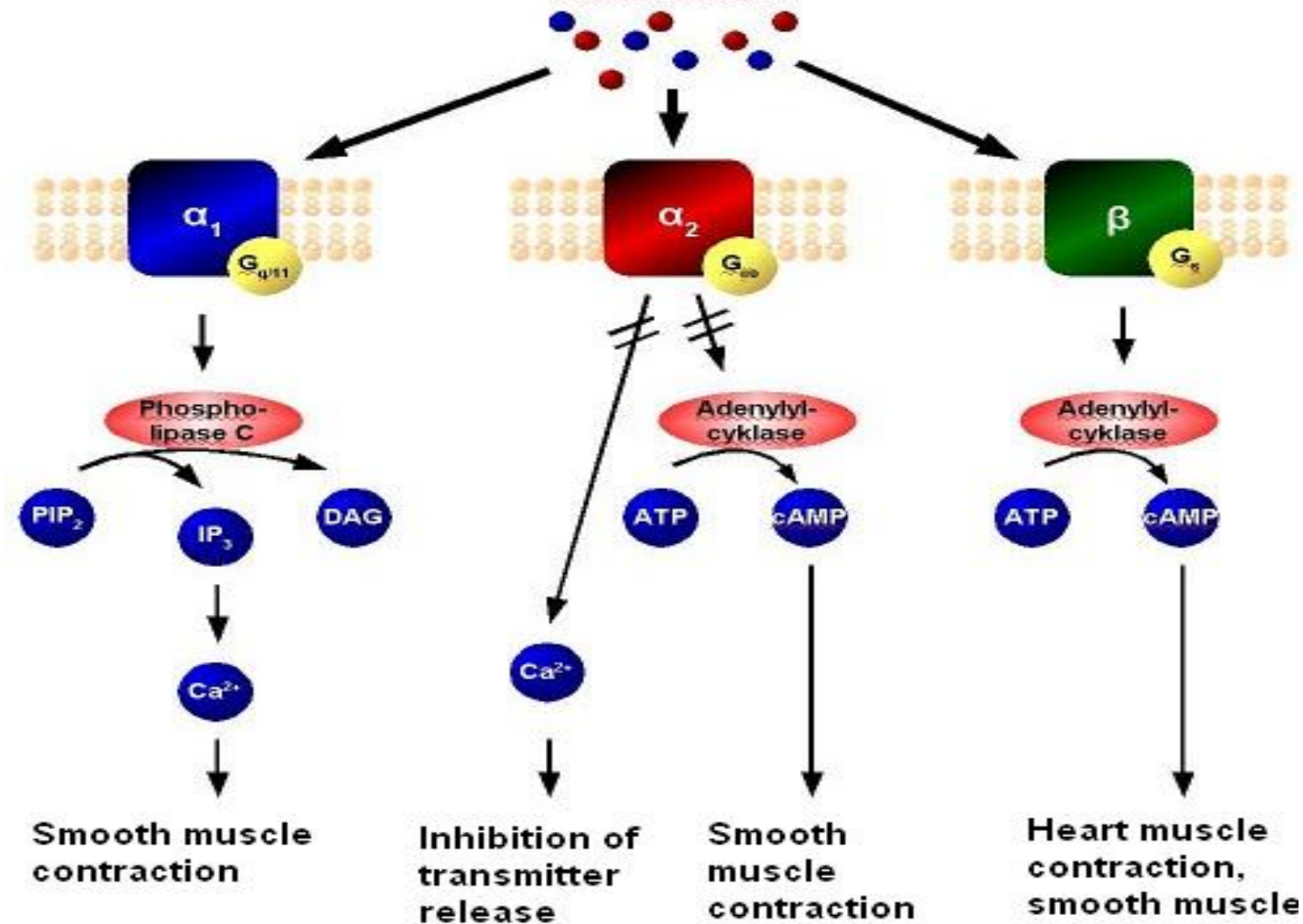
Métanéphrine

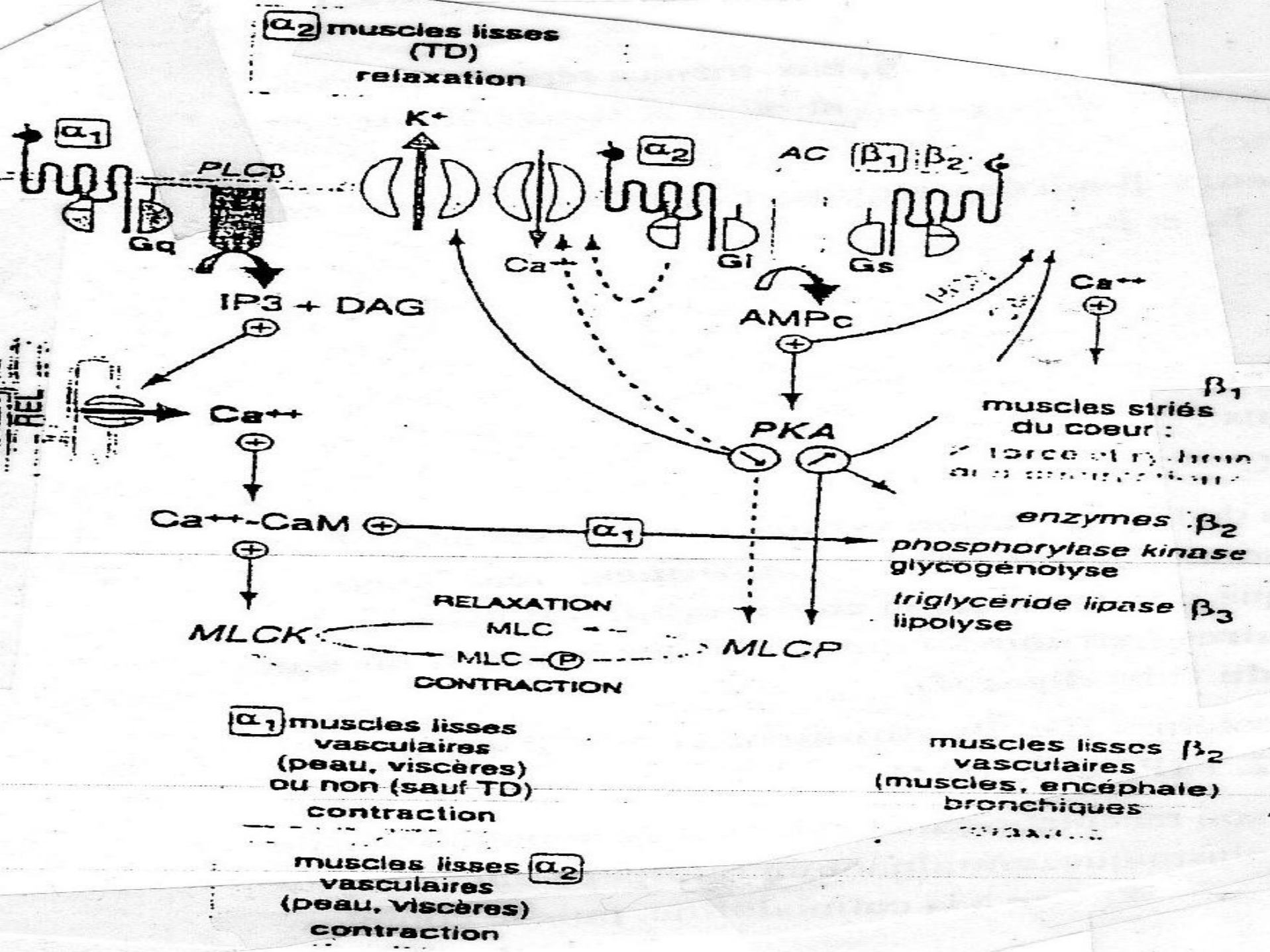


Adrénaline



Adrenalin,
Noradrenalin





Mechanism of action:

- Salbutamol stimulate β_2 adrenergic receptors which are predominant receptors in bronchial smooth muscle (β_2 -receptors are present in human heart in a concentration between 10% and 50%).
- Stimulation of β_2 receptors leads to the activation of enzyme adenyl cyclase that form cyclic AMP (adenosine-mono-phosphate) from ATP (adenosine-tri-phosphate).



♦ Mécanisme d'action du salbutamol

Salbutamol (aérosol)



Activation des Récepteurs β_2 bronchiques

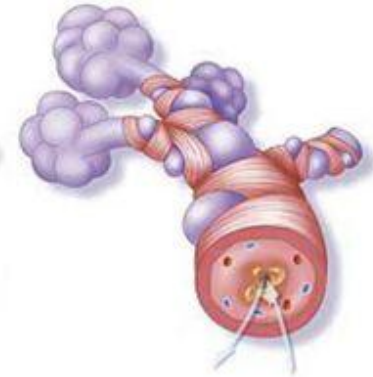


relaxation des muscles lisses des voies respiratoires



dilatation bronchique

Traitement de la crise d'asthme



Bronche durant la crise d'asthme



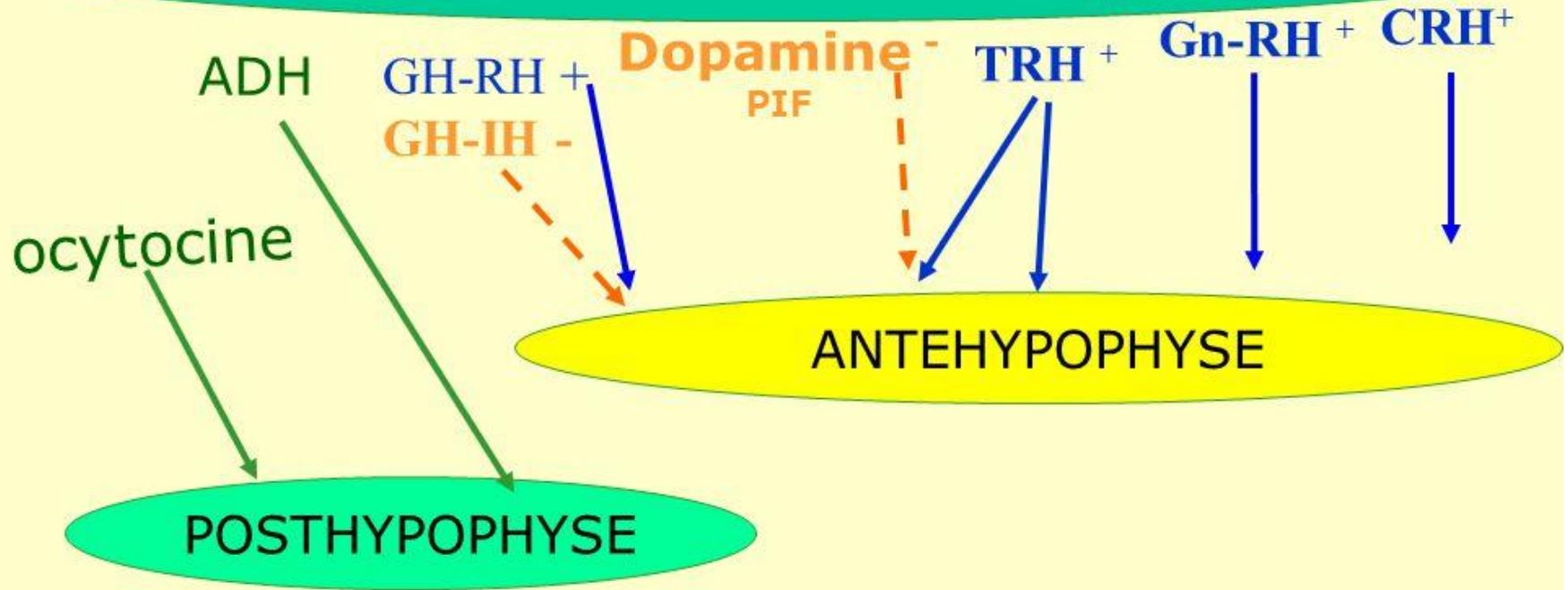
Bronche après traitement

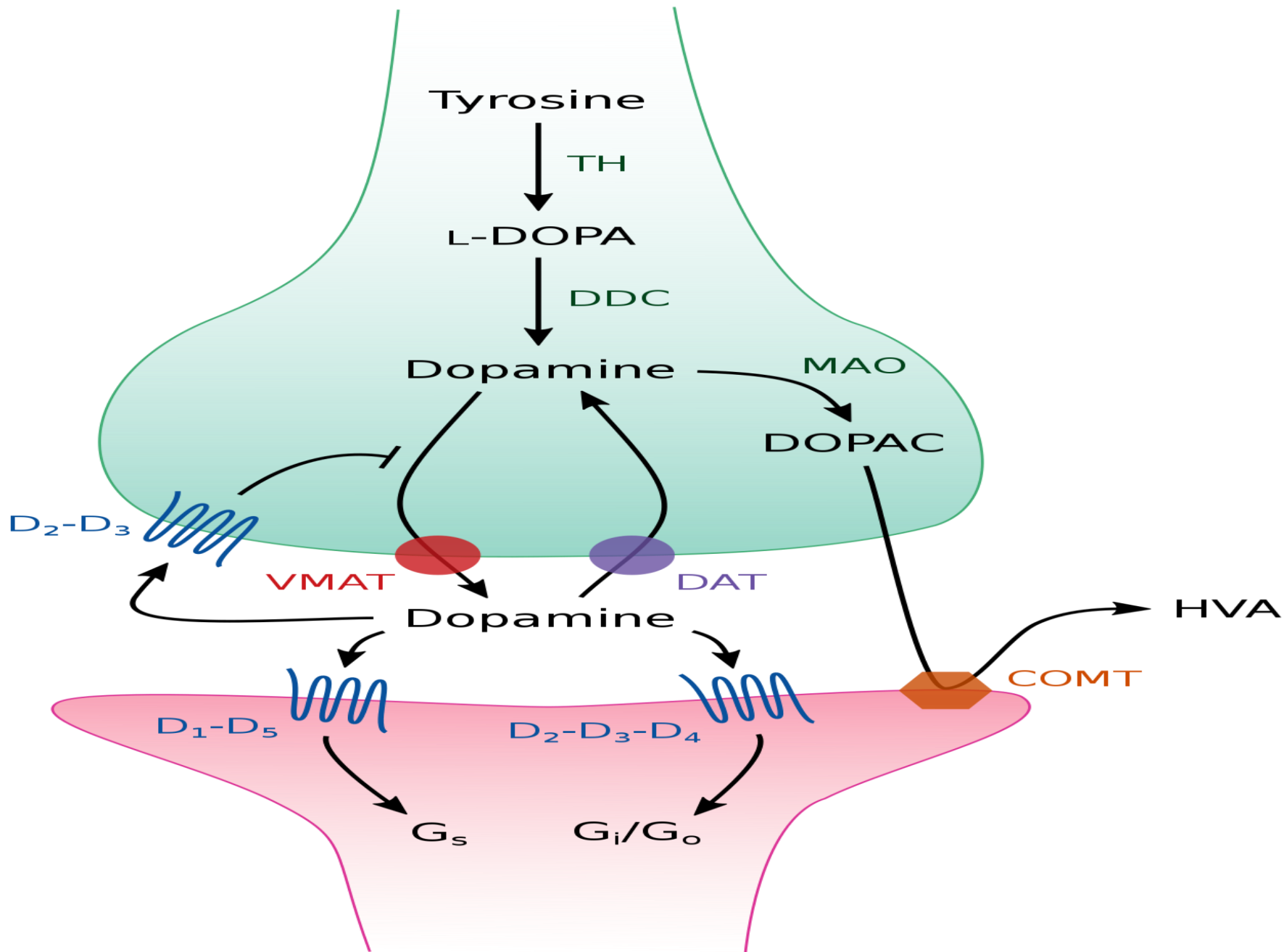
La dopamine est le précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline.

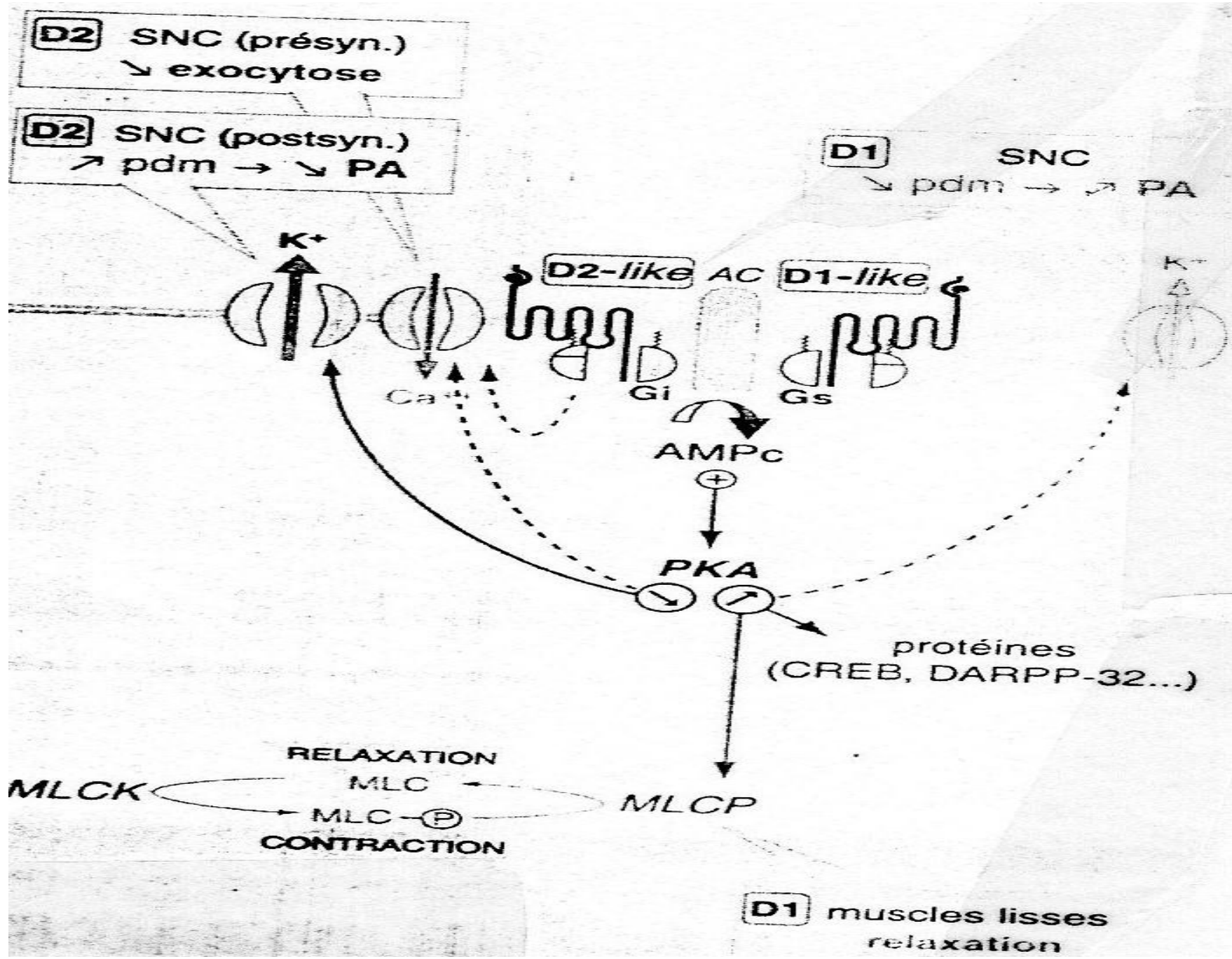
Les principales voies dopaminergiques sont :

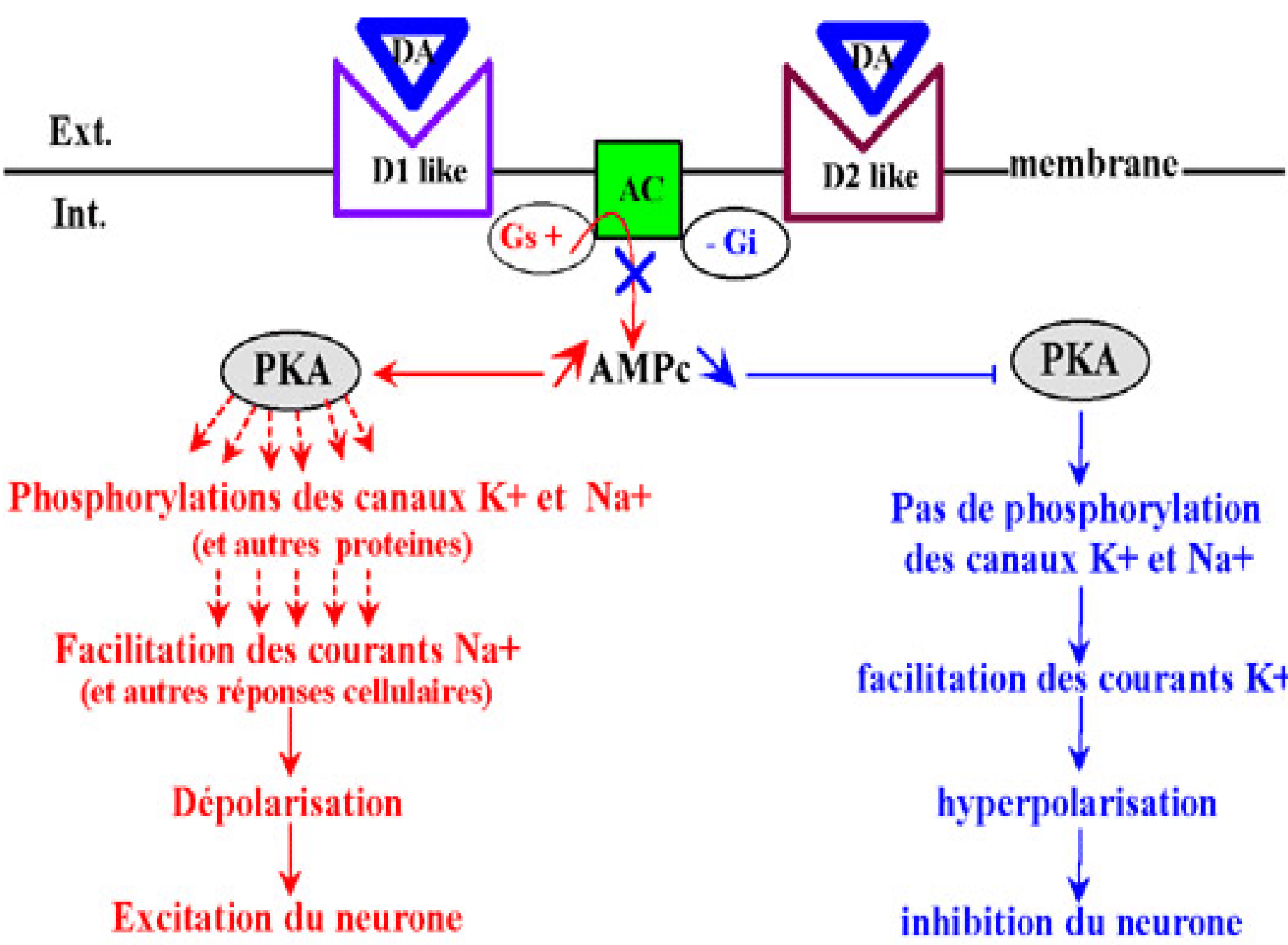
- La **voie nigrostriatale** qui contrôle la **motricité extrapyramidale involontaire** (sa dégénérescence lente est la cause de la **maladie de Parkinson**).
- La **voie tubéro-infundibulaire** qui régule en particulier la libération de prolactine par l'hypophyse antérieure (**la dopamine est la principale PIF** ou prolactin inhibiting factor).

HORMONES HYPOTHALAMIQUE









NEUROMEDIATEUR : DOPAMINE (DA)

- **Récepteurs dopaminergiques D1 et D2**
- **Effets en Périphérie**
- **Neuromédiateur SNC**
rôle dans motricité, comportement, cognition, récompenses,
inhibition prolactine, émétisant

Maladie de Parkinson: dégénérescence voies DA nigrostriatales
Antiparkinsoniens : stimulants DA

Schizophrénie : rôle de DA mésolimbique et corticale
Neuroleptiques = antipsychotiques : antagonistes DA

● Les récepteurs D1-like

Ils sont couplés à une protéine Gs dont l'effecteur est l'AC : l'activation de la séquence AMPc $\rightarrow$ PKA entraîne la phosphorylation de nombreuses protéines cibles, parmi lesquelles :

- le facteur de transcription CREB ;
- la protéine DARPP-32 (*Dopamine and cyclic AMP-Regulated PhosphoProtein*), inhibiteur de la *protéine phosphatase 1* qui déphosphoryle les protéines phosphorylées par les PK (rétro-contrôle positif) ;
- des canaux potassiques : dans le SNC, au niveau de la membrane post-synaptique, leur fermeture et la diminution de

l'efflux potassique entraînent une augmentation du potentiel d'action ;

- la MLCP : son activation entraîne la relaxation des muscles lisses vasculaires responsable d'une vasodilatation.**

• Les récepteurs D2-like

Ils sont couplés à une protéine G_i dont l'effecteur est l'AC : l'inhibition de la séquence AMPc $\rightarrow$ PKA entraîne le défaut de phosphorylation de nombreuses protéines cibles, parmi lesquelles :

- des canaux potassiques : dans le SNC, au niveau de la membrane post-synaptique, leur ouverture et l'augmentation de l'efflux potassique entraîne une diminution du potentiel d'action ;
- des canaux calciques voltage-dépendants : dans le SNC, au niveau de la membrane pré-synaptique, la diminution de l'influx calcique entraîne la diminution de l'exocytose du neurotransmetteur (cette inhibition peut également résulter de l'interaction directe entre $G\beta\gamma$ et Ca_v).

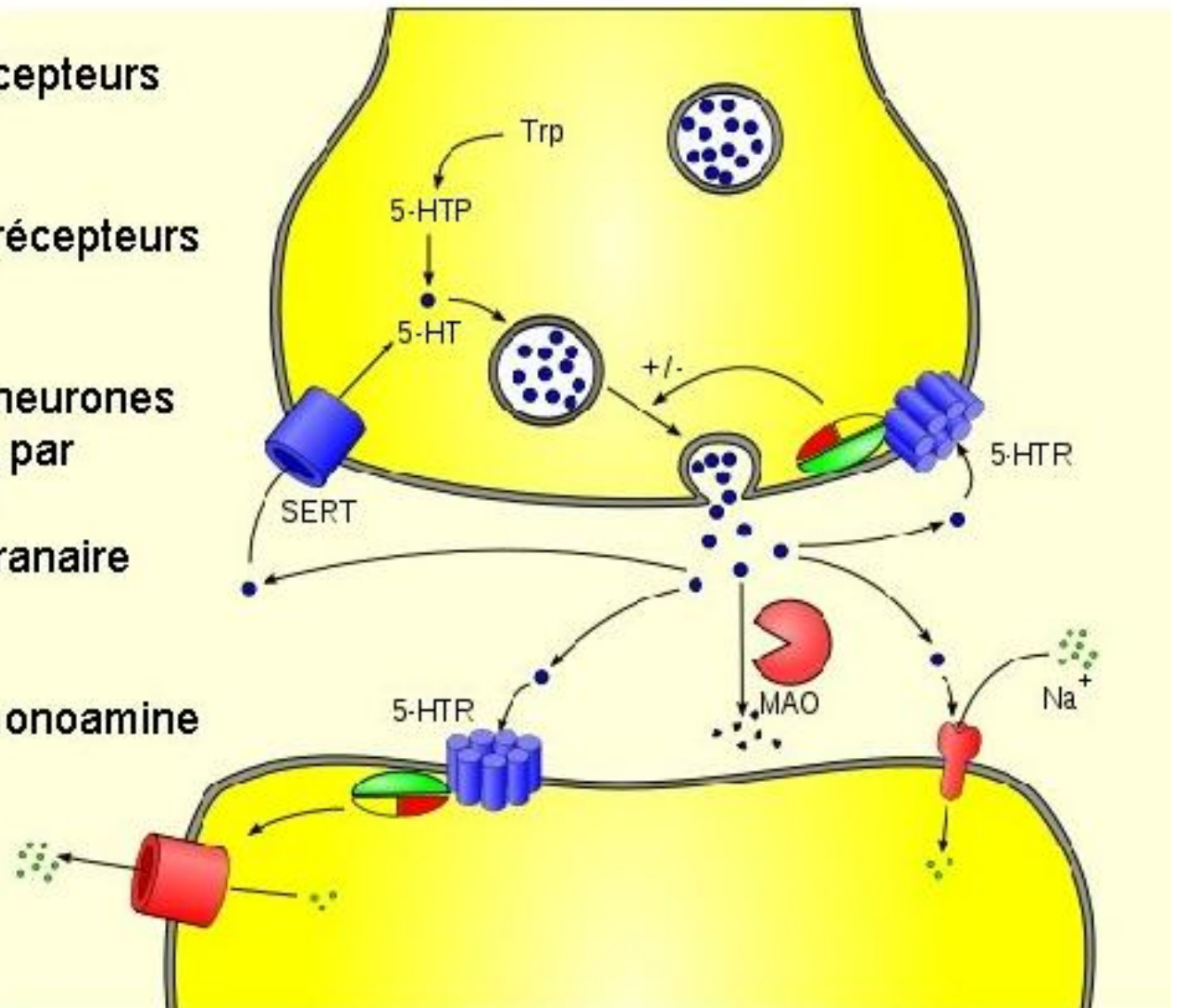
Sérotonine

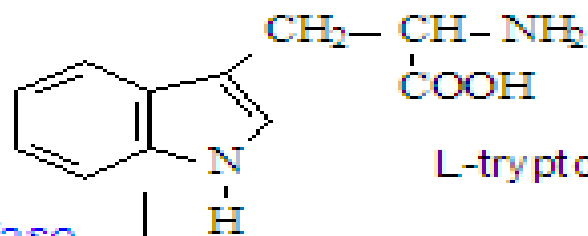
Sérotonine (**5-hydroxytryptamine ou 5-HT**) : les neurones sérotoninergiques existent essentiellement dans le noyau de raphé (SNC). Deux enzymes interviennent dans la synthèse de la sérotonine : **tryptophane hydroxylase** et acide aminé décarboxylase. Ce NT est emmagasinée dans une **vésicule synaptique grande à centre dense** grâce à VMAT. Elle est **éliminée** principalement par **transport rétrograde**.

Sérotonine

Après libération :

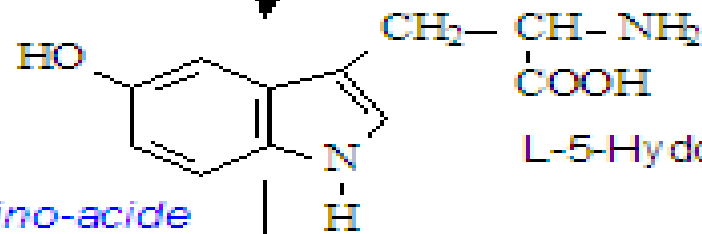
- captée par des récepteurs postsynaptiques
- recaptée par des récepteurs présynaptiques
- recaptée par des neurones (ou des plaquettes) par l'intermédiaire d'un transporteur membranaire sélectif SERT
- dégradée par la monoamine oxydase MAO





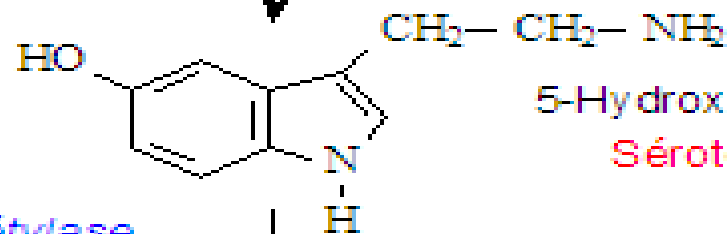
L-tryptophane

Tryptophane hydroxylase



L-5-Hydroxytryptophane

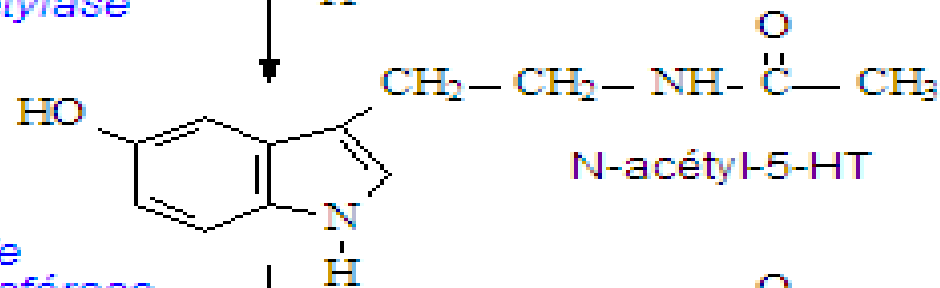
*L-aromatique amino-acide
décarboxylase*



5-Hydroxytryptamine ou 5-HT

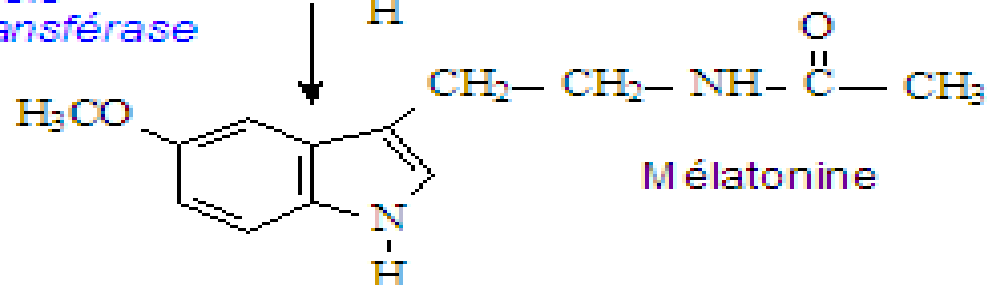
Sérotonine

5-HT N-acétylase



N-acétyl-5-HT

*Hydroxyindole
O-méthyltransférase*

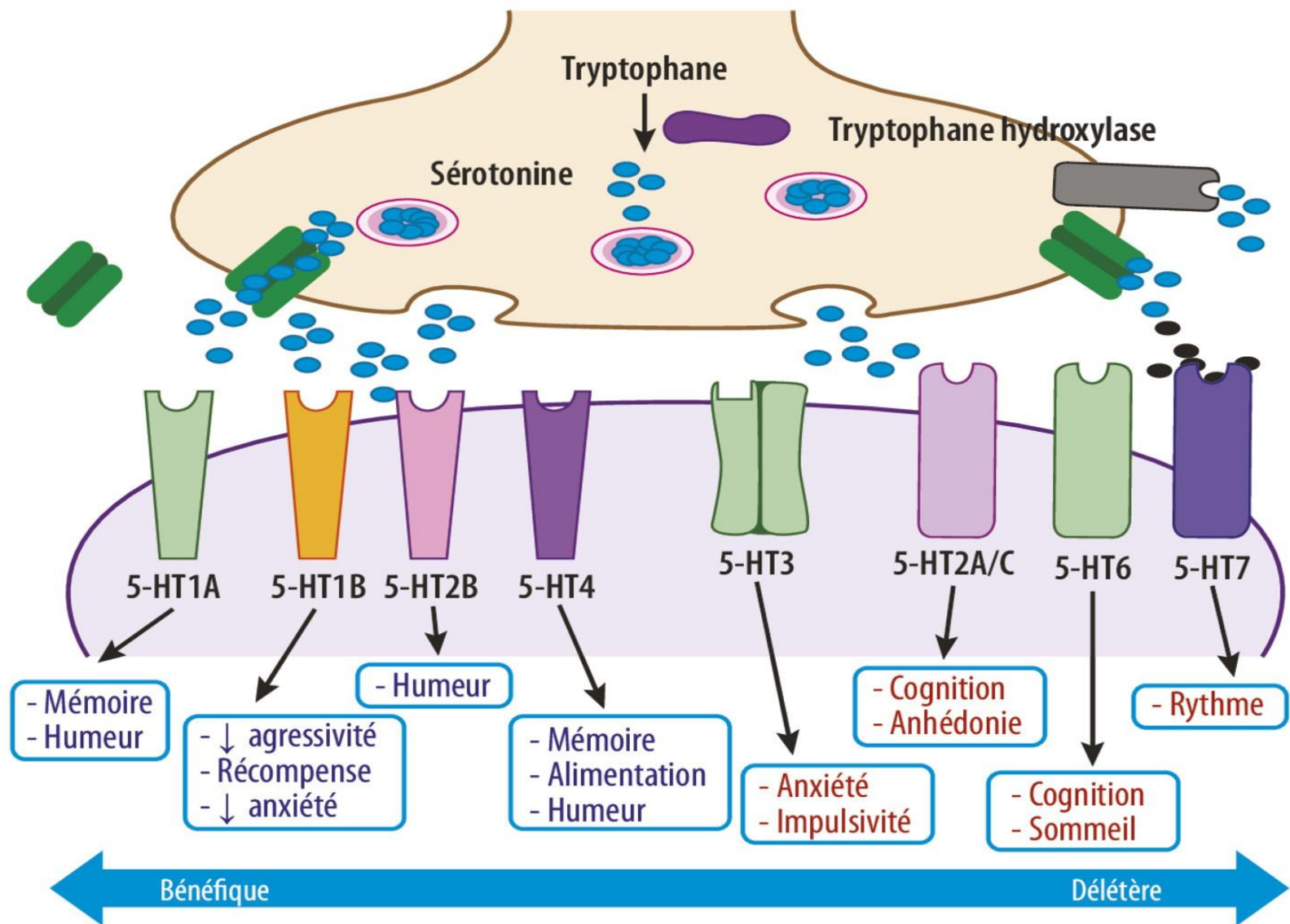


Mélatonine

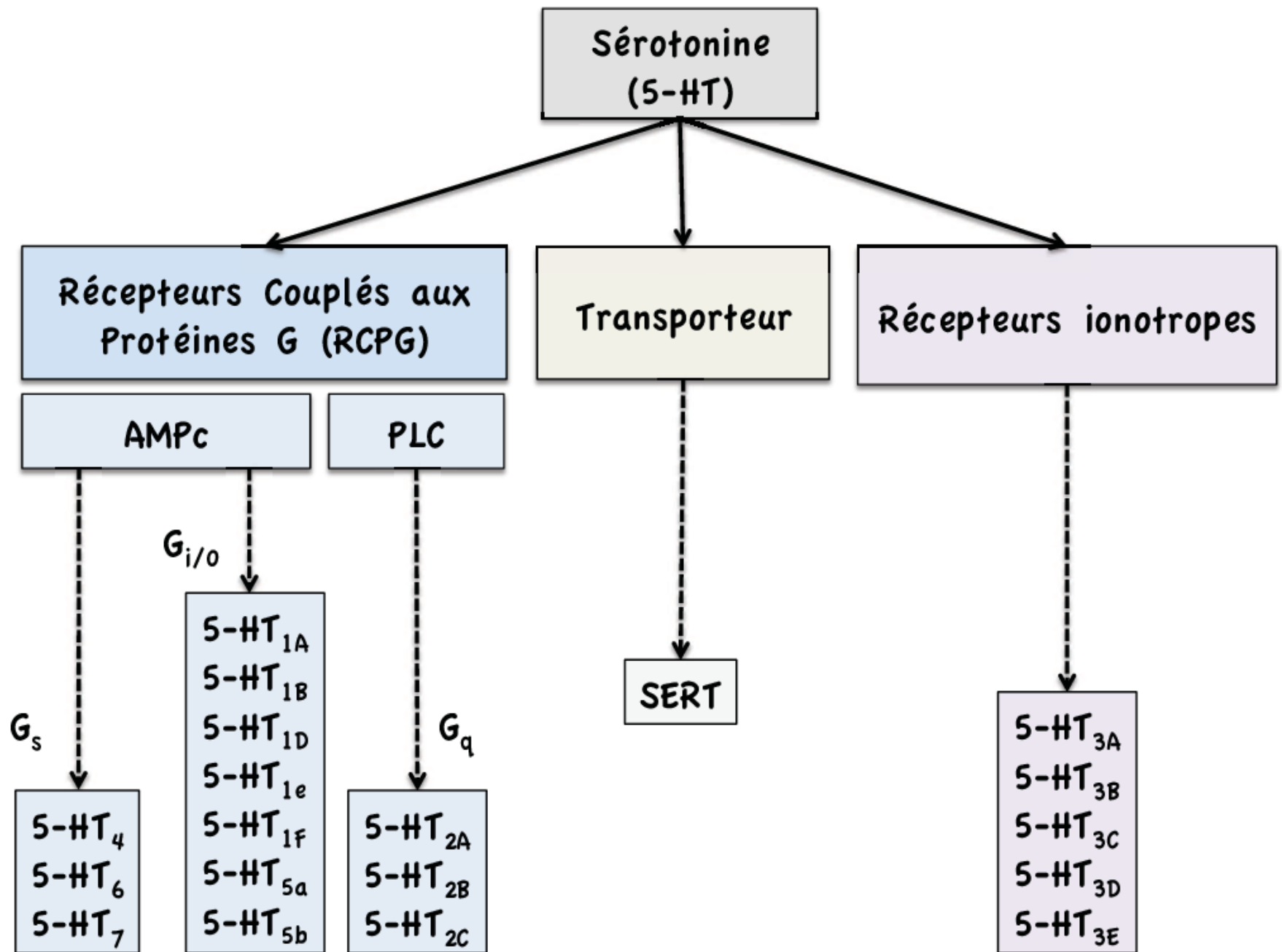
Il existe 7 récepteurs sérotoninergiques (5-HT-1 à 5-HT-7).

Le récepteur 5-HT-3 est ionotropique et les autres sont métabotropiques.

les récepteurs 5-HT-1 et 5-HT-5 sont associées à des protéines Gi,
les récepteurs 5-HT-4, 5-HT-6 et 5-HT-7 sont couplés à des protéines Gs,
le récepteur 5-HT-2 est lié à la protéine Gq.



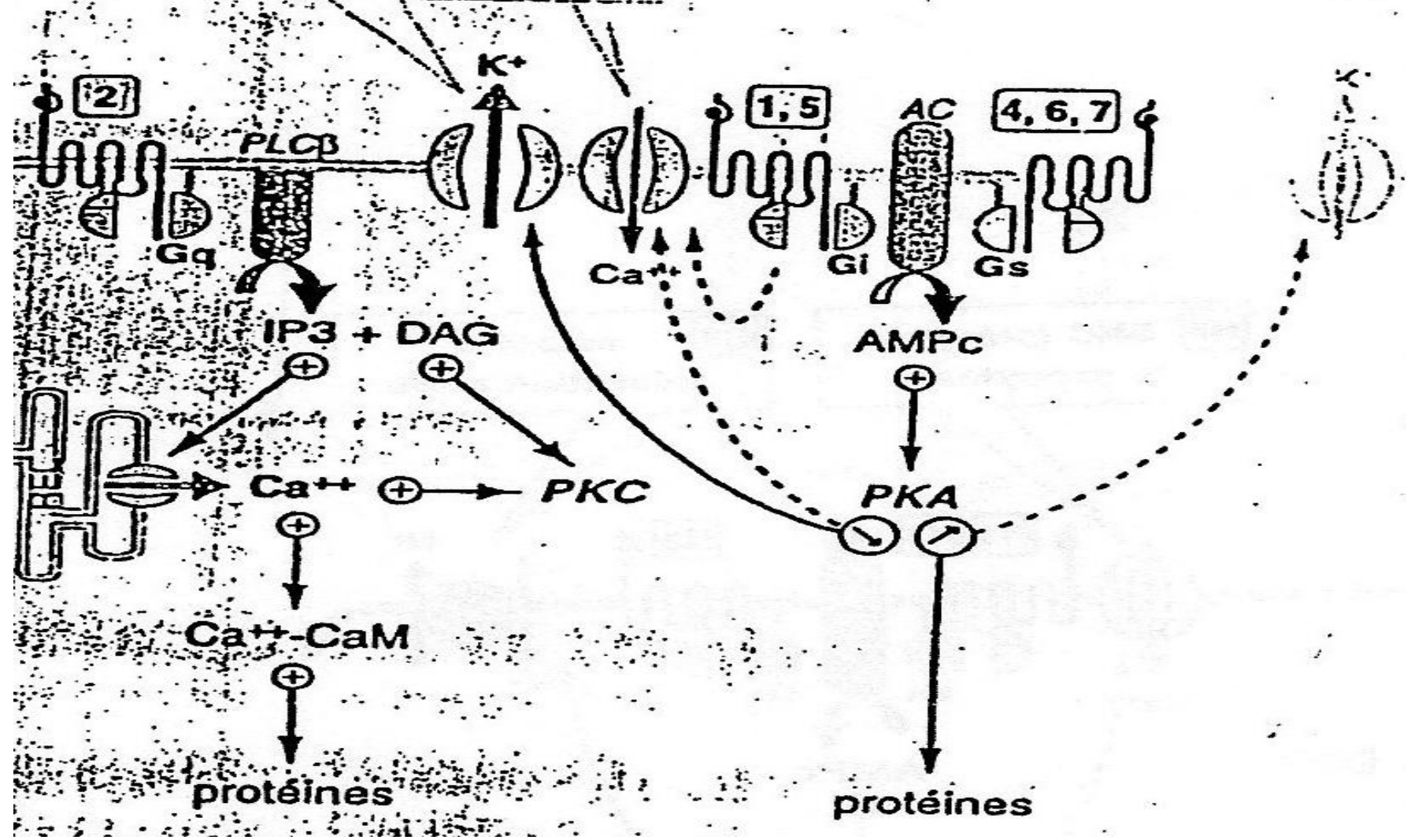
Les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** (ex : prozac) sont des antidépresseurs.



1A SNC (présyn.)
 ↘ exocytose

1D SNC (postsyn.)
 ↗ pdm → ↘ PA

4 SNC
 ↘ pdm → ↗ P



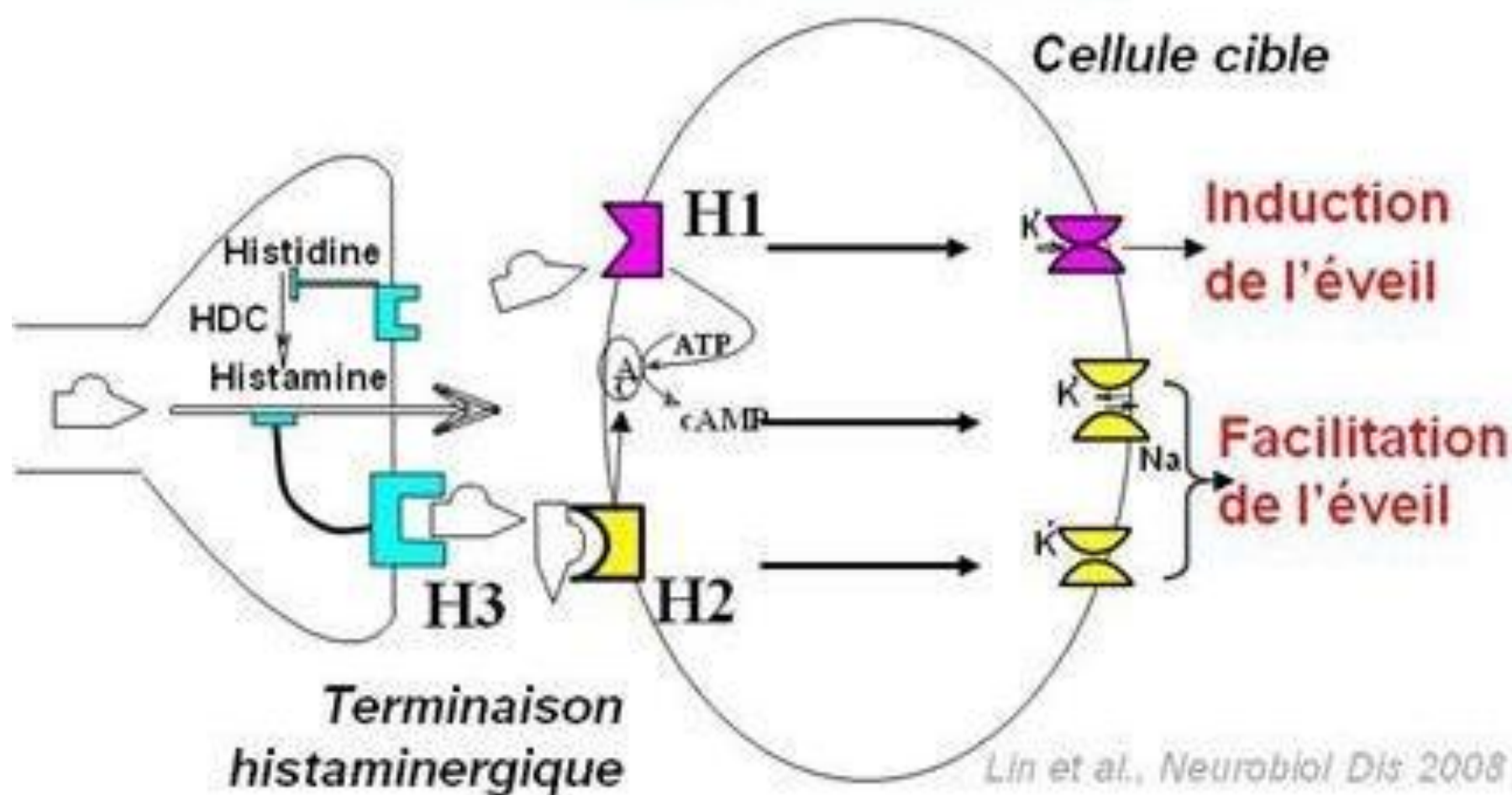
Histamine

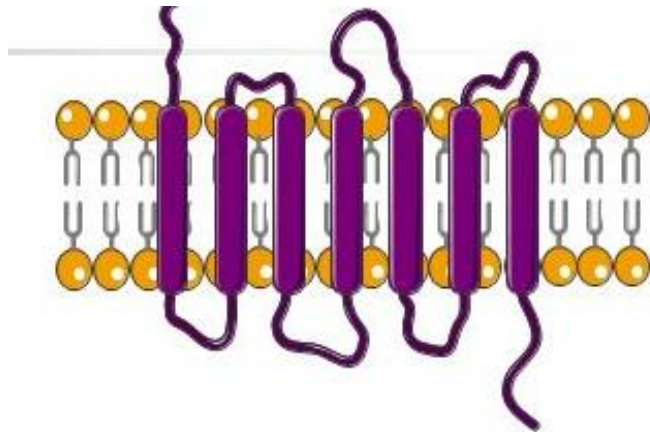
Histamine : L'histamine est synthétisée grâce à l'**histidine décarboxylase** à partir de l'histidine. Elle est stockée dans une **vésicule synaptique** (grande à centre dense) grâce à **VMAT**. Ce NT est éliminé dans la fente synaptique par la **MAO**, **histamine méthyltransférase** et **transporteur spécifique**.

Il existe 4 types de récepteurs métabotropiques pour l'histamine :

- le récepteur H1 est associé à la protéine Gq,
- le récepteur H2 est couplé à la protéine Gs,
- les récepteurs H3 et H4 sont associés à la protéine Gi.

Transmission histaminergique et mécanismes d'éveil

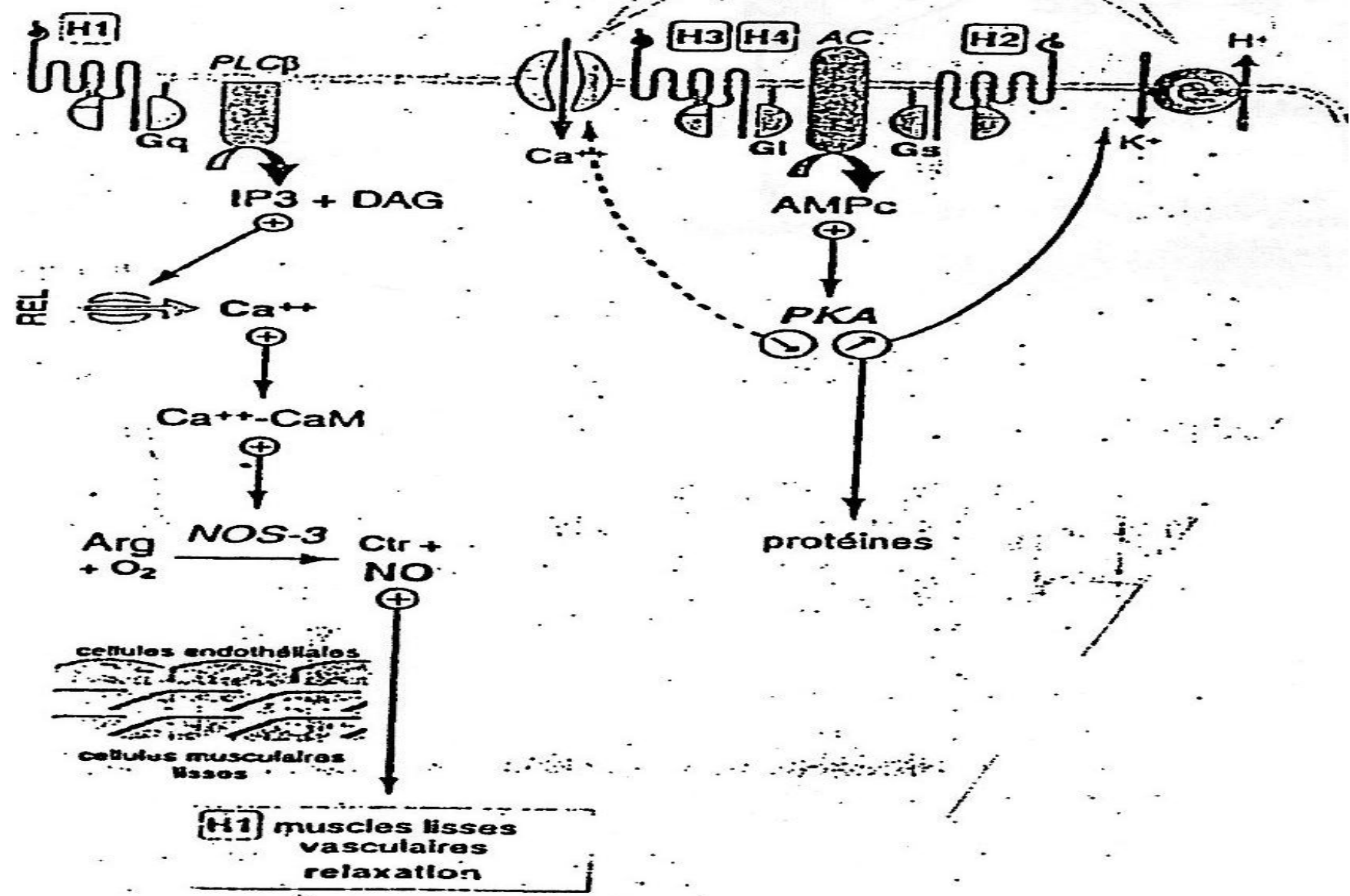




Récepteur	Distribution
H1	Muscle lisse, endothélium, cerveau
H2	Estomac, myocarde, mastocytes, cerveau
H3	Neurones (Pré-synaptique)
H4	PNEo, PNN, Ly CD4+

[H3] SNC (présyn.)
↳ exocytose

[H2] estomac
sécrétion acide



Les **sétrons**, *antagonistes des récepteurs 5-HT₃*, sont utilisés dans la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies.

Les **antihistaminiques**, antagonistes des récepteurs H₁, sont utilisés dans le traitement de l'allergie.

Les **antagonistes des récepteurs H₂** (ex : cimétidine) sont utilisés dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal.