Acides aminés

Plusieurs acides aminés jouent le rôle de neurotransmetteur dans le système nerveux. Cependant, **le glutamate, la glycine et le GABA** (acide gamma aminobutyrique) sont les principaux NTs.

Il existe une **coopération entre les neurones et la glie** pour la **synthèse et/ou l'élimination** de ces molécules, impliquées dans la transmission neuronale.

Acides aminés inhibiteurs

La répartition des **synapses GABAergiques** est ubiquitaire mais prédomine dans l'encéphale.

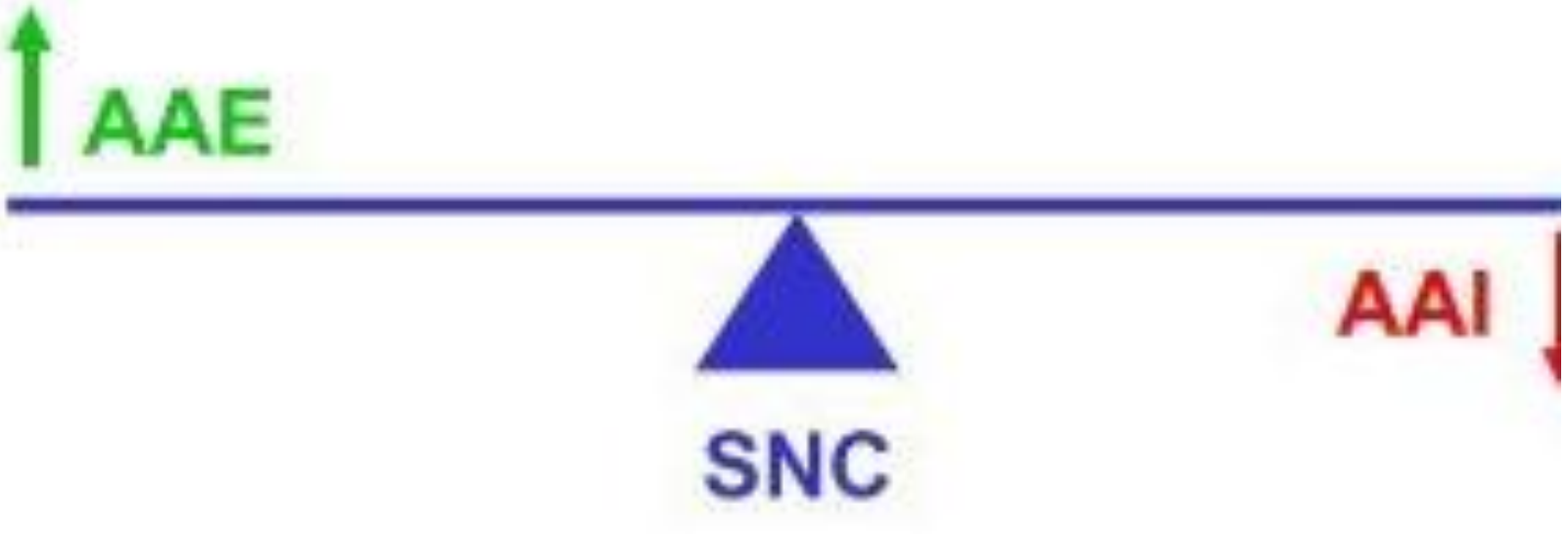
Les **synapses glycinergiques** sont mieux connues dans la moelle épinière.

Acides aminés excitateurs (AAE)

glutamate
aspartate

Acides aminés inhibiteurs (AAI)

GABA
glycine



Glutamate (Glu)

Synthèse : cytoplasme de la terminaison axonique.
La **glutaminase** et la **glutamine synthétase**, enzymes mitochondirales, sont nécessaires à la synthèse de ce neurotransmetteur.

Stockage : vésicule synaptique petite à centre clair.
Le Glu est stocké grâce à **GLUT (transporteur vésiculaire du glutamate).** Ce dernier est situé sur la membrane cytoplasmique de la vésicule synaptique.

Elimination : transporteur spécifique (EAAT).
EAAT (transporteur des acides aminés excitateurs) existe sur la membrane cytoplasmique de la cellule présynaptique gtutaminergique et la cellule gliale.

Réception : 11 récepteurs.

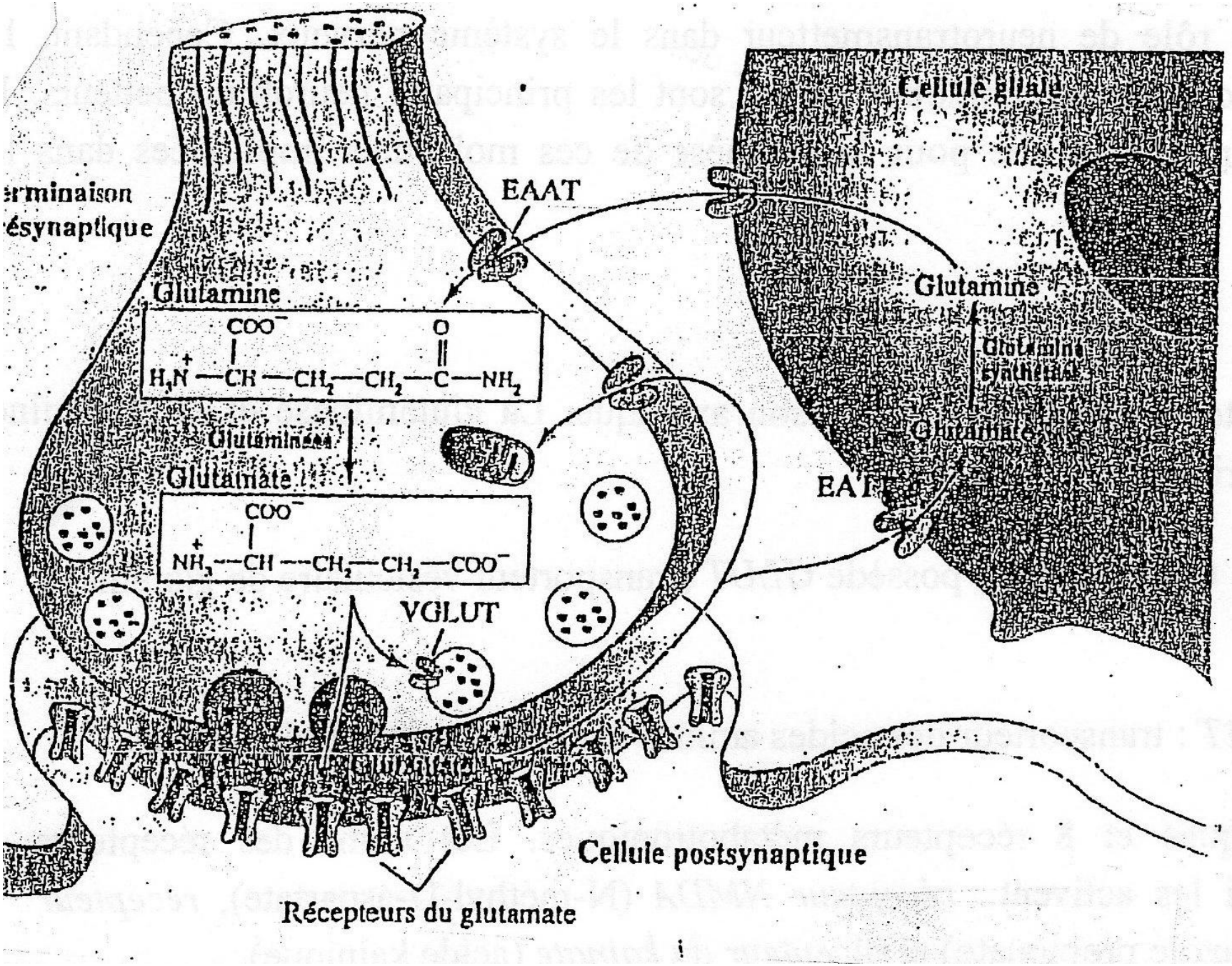
Récepteurs ionotropiques : 3 types.
Les noms des récepteurs ionotropiques viennent des agonistes qui les activent : **récepteur NMDA** (N-méthylD-aspartate), **récepteur AMPA** (amino-3-hydroxy-5 méthylisoxazole propionate) et **récepteur du kainate (acide kainique).**

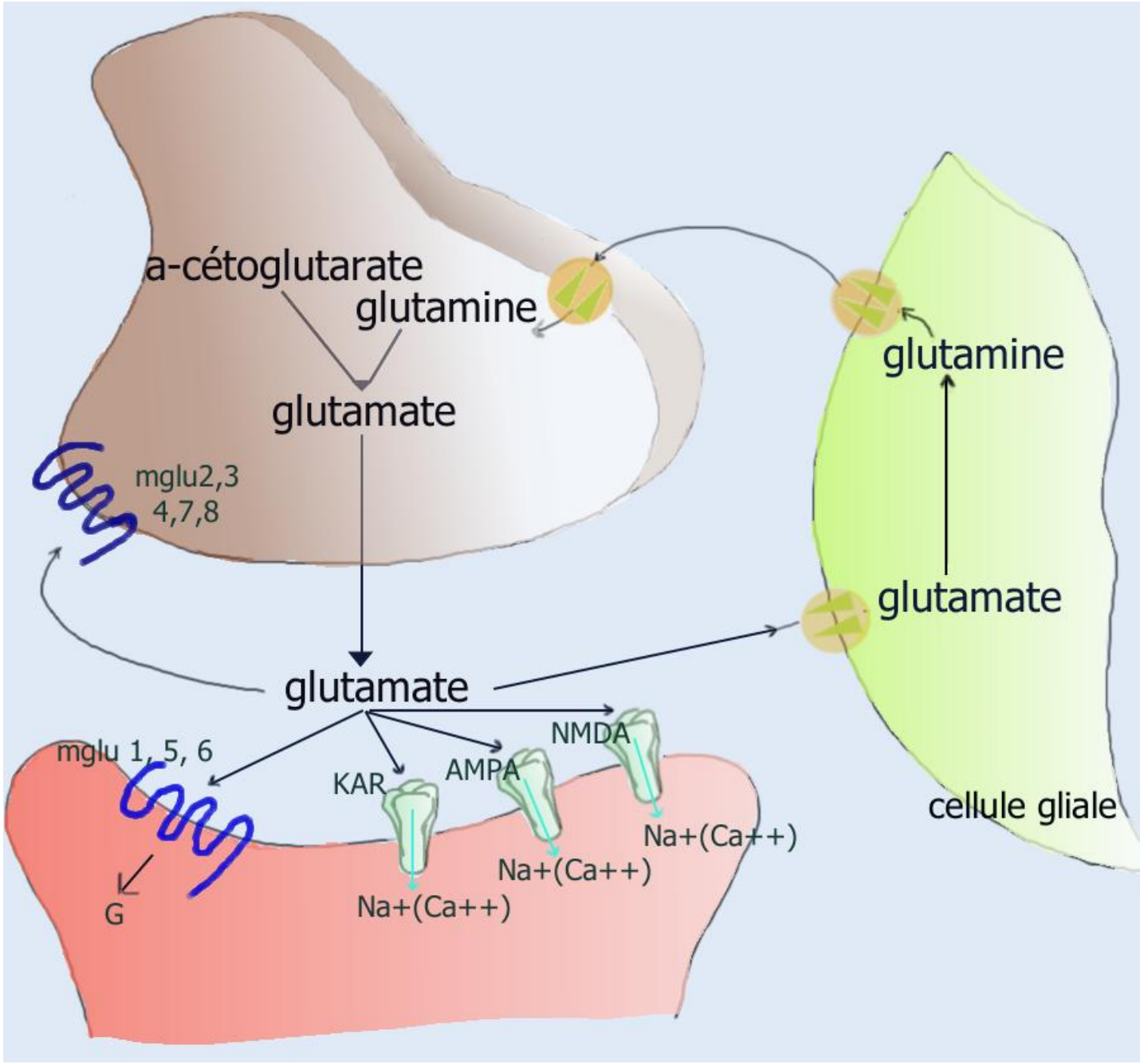
Récepteurs métabotropiques : Il en existe 8, répartis en 3 catégories.

-Récepteurs du groupe I (mGluR1 et mGluR5), couplés à la protéine Gq.

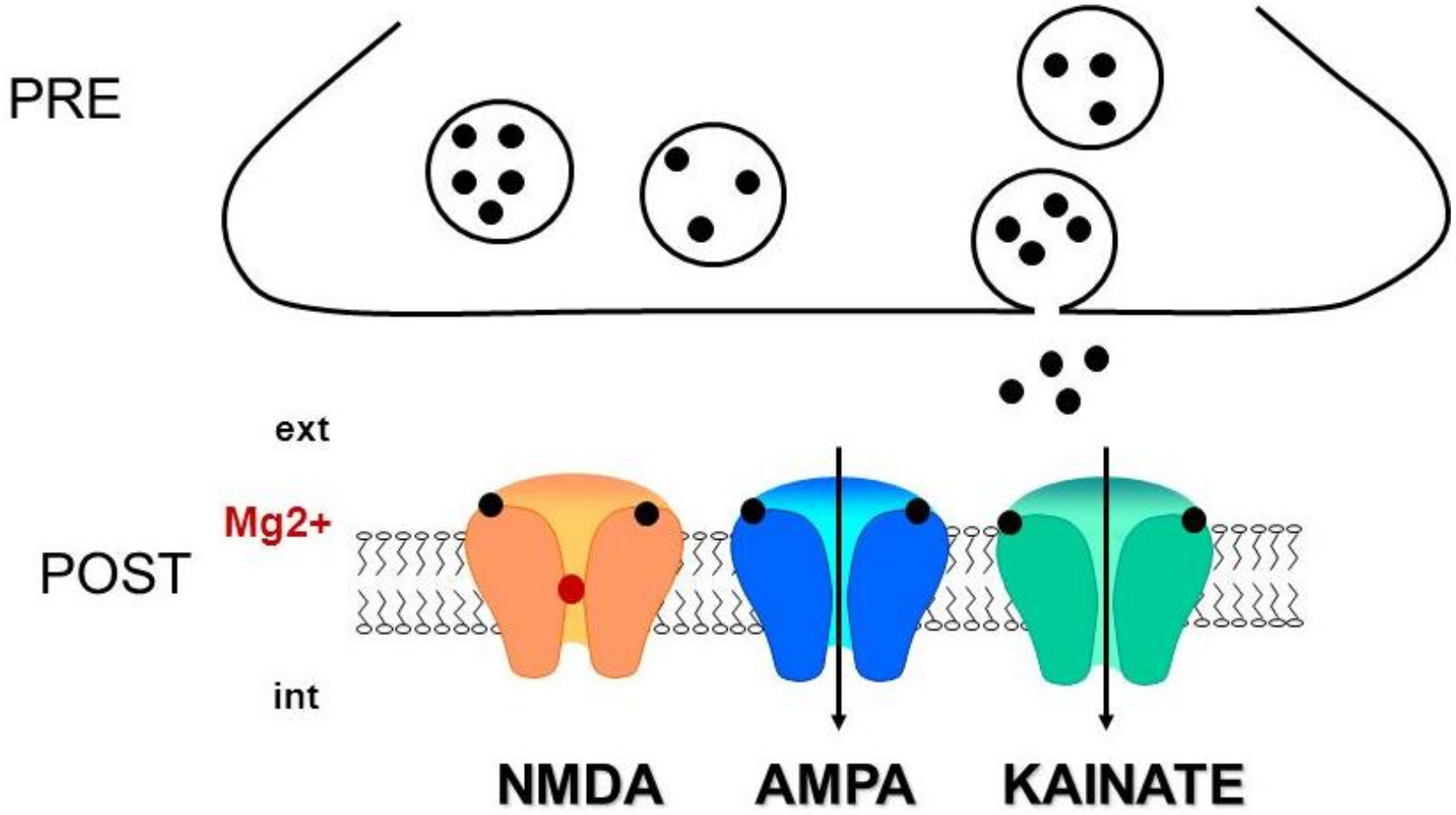
-Récepteurs du groupe II (mGluR2 et mGluR3), liés à la protéine Gs.

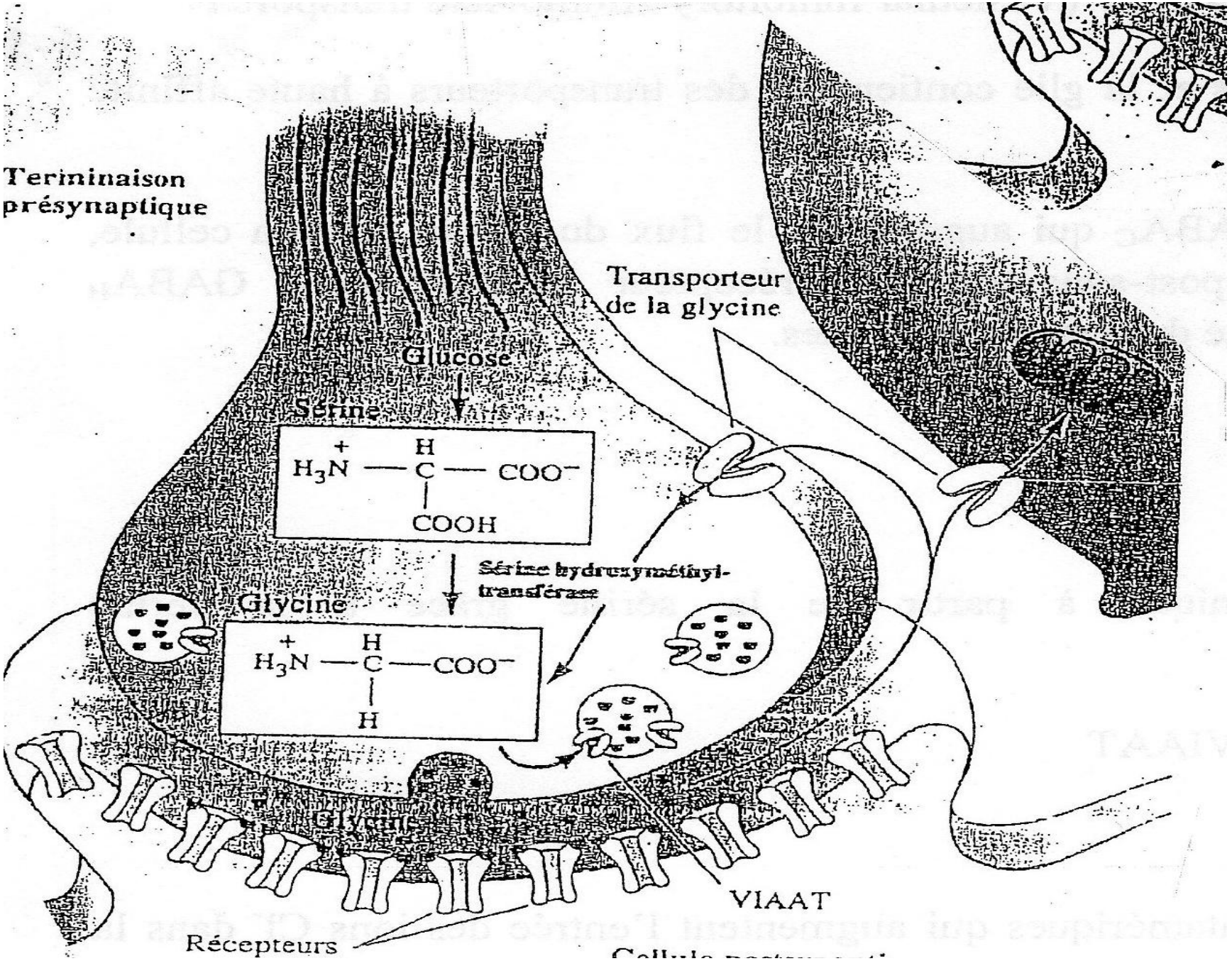
- **Récepteurs du groupe III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 et mGluR8), attachés à la protéine Gi.**


erminaison
ésynaptique
EAAT
Cellule gliale
Glutamine
Glutamine
synthétase
Glutamine
Glutamate
EAAT
VGLUT
Cellule postsynaptique
Récepteurs du glutamate


a-cétoglutarate
glutamine
glutamate
mglu2,3
4,7,8
glutamine
glutamate
glutamate
mglu 1, 5, 6
KAR
AMPA
NMDA
Na+(Ca++)
Na+(Ca++)
Na+(Ca++)
G
cellule gliale

Agonistes des recepteurs au Glutamate
Synapse excitatrice




Terminaison
présynaptique
Transporteur
de la glycine
Glucose
Sérine
Glycine
Glycine
VIAAT
Récepteurs

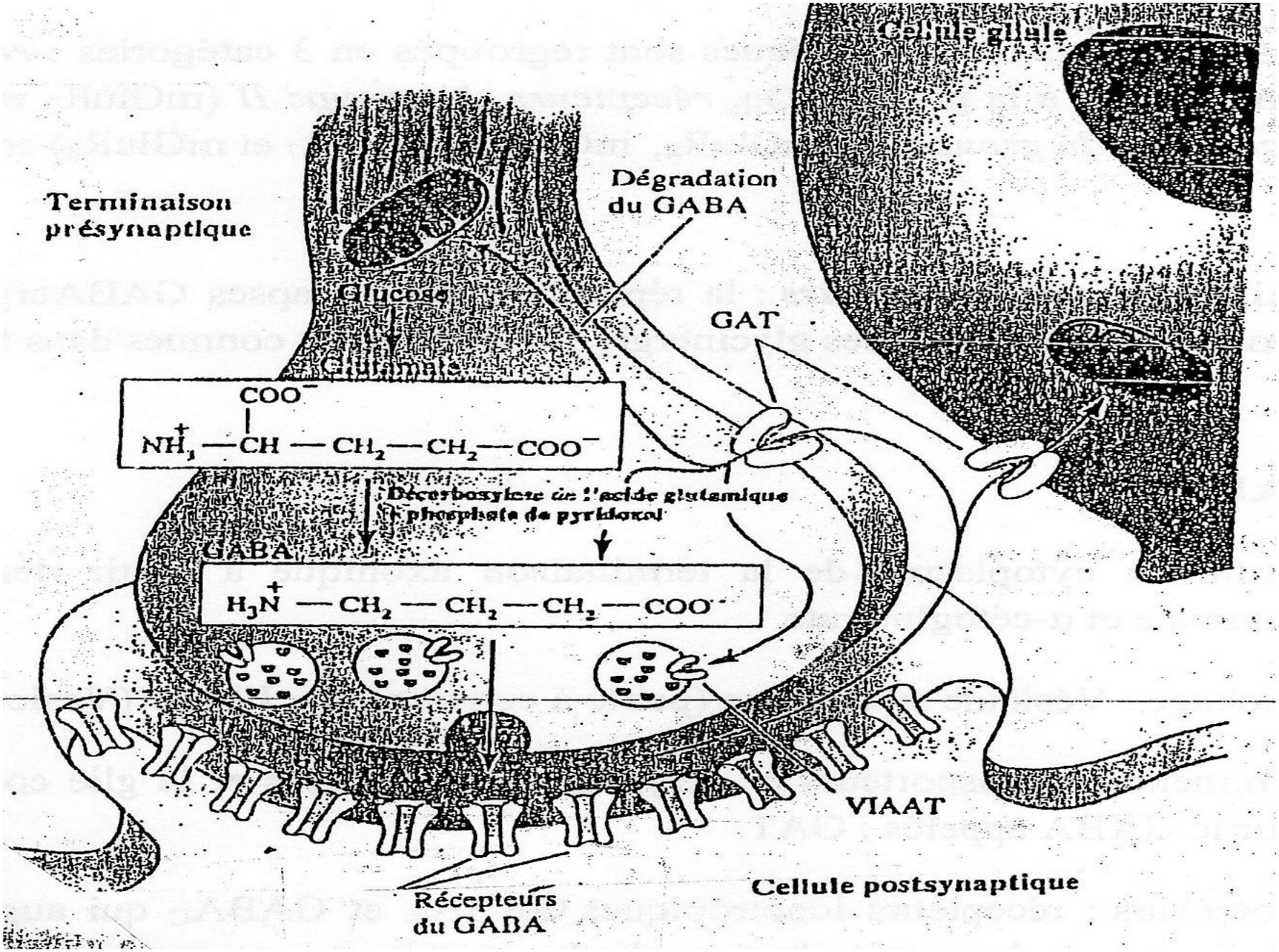
Glycine (glycocolle)

Synthèse : cytoplasme de la terminaison axonique à partir de la **sérine** grâce à la **sérine hydroxyméthytransférase.**

Stockage : vésicule synaptique **petite à centre clair** gràce à **VIAAT (transporteur vésiculaire des acides aminés inhibiteurs).**

Elimination : Transporteur de la glycine (neurone présynaptique glycinergique et cellule gliale.

La **glycine** possède des **récepteurs ionotropiques pentamériques** qui **augmentent l'entrée des ions chorures dans la cellule postsynaptique.**


Cellule gliale
Terminaison présynaptique
Dégradation du GABA
Glucose
Glutamate
GAT
Décarboxylase de l'acide glutamique + phosphate de pyridoxal
GABA
VIAAT
Récepteurs du GABA
Cellule postsynaptique

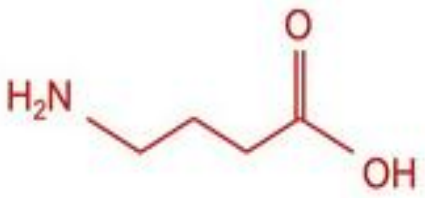
GABA

Synthèse : cytoplasme de la terminaison axonique à partir de certains précurseurs : glutamate, alpha cétoglutarate, glucose et pyruvate.

Stockage : vésicule synaptique **petite à centre claire** grâce à VIAAT **(Vesicle inhibitory aminoacid transporter).**

Elimination : Transporteur de GABA (GAT : neurone présynaptique GABAergique et cellule gliale.

GABA : acide gamma-aminobutyrique

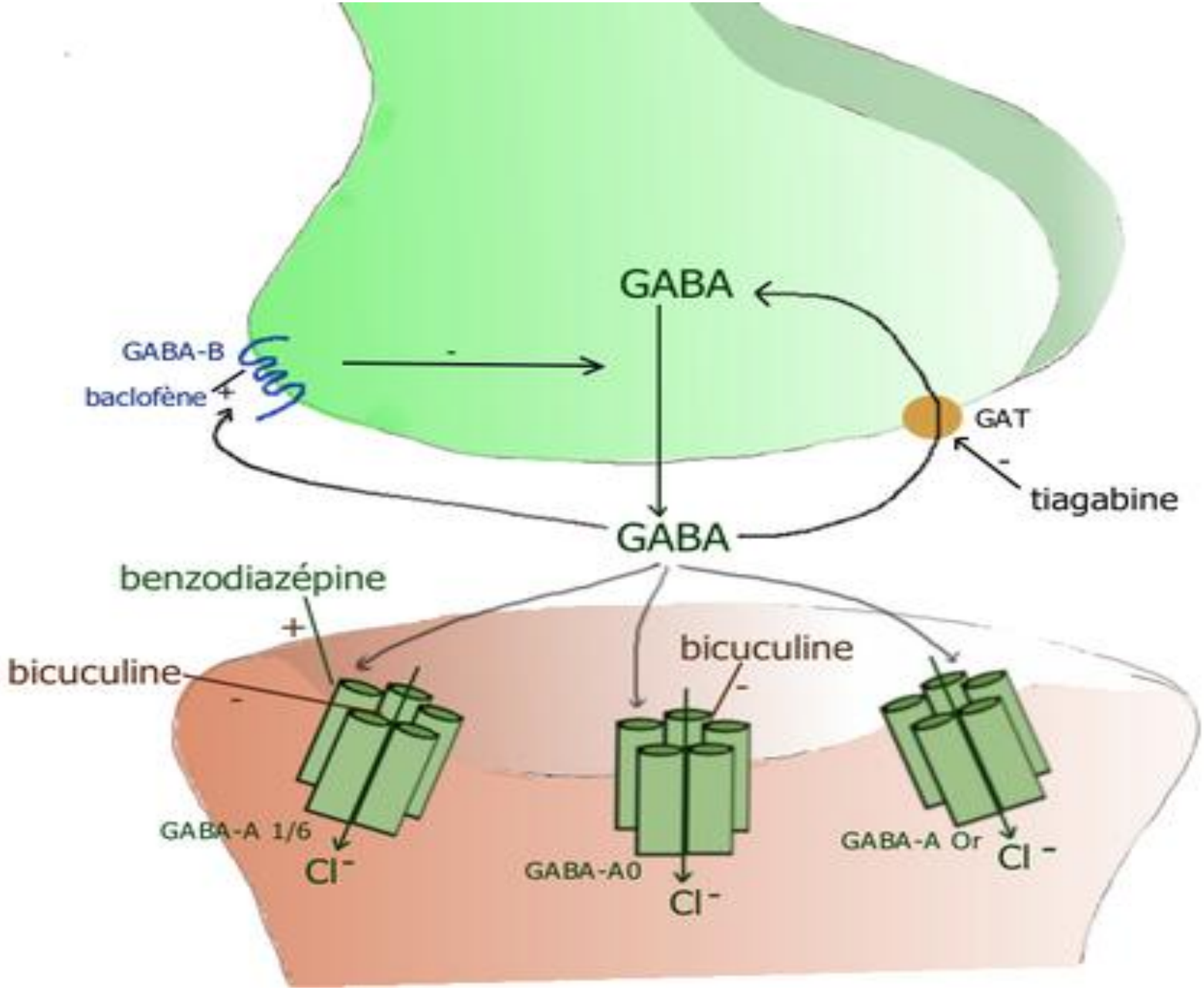


- La plupart des neurones inhibiteurs du cerveau utilisent le GABA ou la glycine (jusqu'à un tiers des synapses du cerveau utilisent le GABA)[1]
- Le précurseur prédominant pour le GABA est le glutamate[1]
- Le GABA est extrait de la synapse par des transporteurs spécifiques, et le GABA récupéré est métabolisé[1]

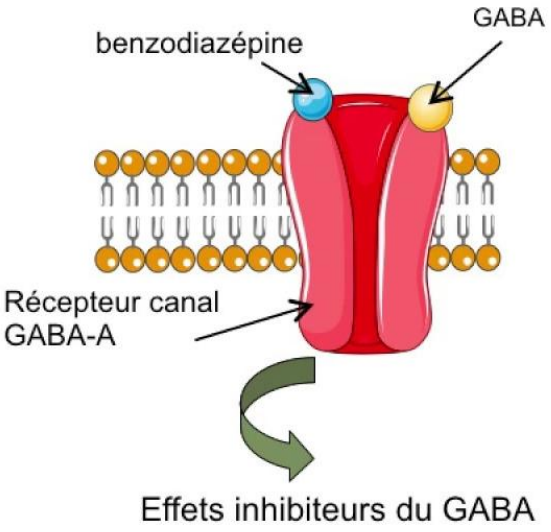
- Le GABA est présent de façon diffuse dans tout le cerveau, au lieu d'être localisé dans des aires ou des voies spécifiques[1]
- Il existe trois types de récepteur GABAergique, qui, bien que variés peuvent généralement être séparés de la manière suivante :[1]
  - **$GABA_A$** : canal chlore ionotrope
  - **$GABA_B$** : récepteur métabotrope couplé aux protéines G
  - **$GABA_C$** : canal chlore ionotrope
- La glycine, l'autre neurotransmetteur inhibiteur majeur, a une distribution plus localisée, et peut être présente dans la moelle épinière[1]

Les **récepteurs ionotropiques** $GABA_A$ et $GABA_C$ augmentent le flux (entrée) d'ions chlorures dans la cellule induisant une hyperpolarisation de la cellule postsynaptique.

Le **récepteur métabotropique** $GABA_B$ provoque la sortie massive des ions potassiques et le blocage des canaux calciques.

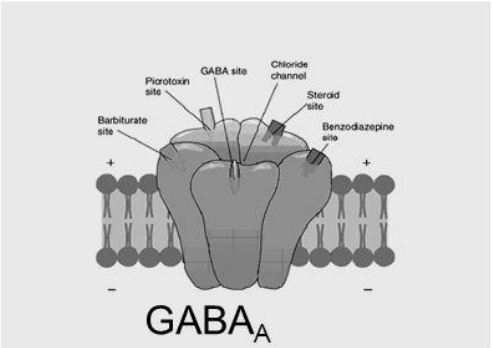

GABA
GABA-B
baclofène
+
-
GAT
-
tiagabine
GABA
benzodiazépine
+
bicuculine
-
bicuculine
-
GABA-A 1/6
Cl⁻
GABA-A0
Cl⁻
GABA-A Or
Cl⁻

Anxiolytiques (exemple : diazépam=valium) : *agissent au niveau du récepteur du GABA de type A (entrée importante d'ions chlorure).*



LES BENZODIAZEPINES
mécanisme d'action

- Fixation GABA:
  - GABA: Acide aminé inhibiteur majeur SNC
  - Augmentation conductance Cl-
  - Hyperpolarisation cellule post-synaptique
  - Diminution potentiels d'action
- Fixation BDZs (site allostérique):
  - Augmente la fréquence d'ouverture canal Cl- en présence du GABA
  - Augmente Affinité et puissance du GABA
  - Mais pas son efficacité maximale



Anesthésie locale : perte de sensibilité au niveau du lieu d'administration par interruption de la conduction nerveuse.

Le mécanisme d'action des **anesthésiques locaux** est le ***blocage des canaux sodiques.***

Anesthésie générale : provoque une perte de conscience et une absence de réactivité lors des stimulations douloureuses.

Les **anesthésiques généraux** potentialisent l'activité des **canaux de type inhibiteur (*récepeteur GABA de type A et récepteur de glycine).***

Anesthésie générale

Substance anesthésique + morphinomimétique + myorelaxant

Tableau 1. CORRESPONDANCES ENTRE NEUROTRANSMETTEURS, FONCTIONS CÉRÉBRALES, MALADIES NEUROLOGIQUES OU MENTALES, ET CLASSES MÉDICAMENTEUSES

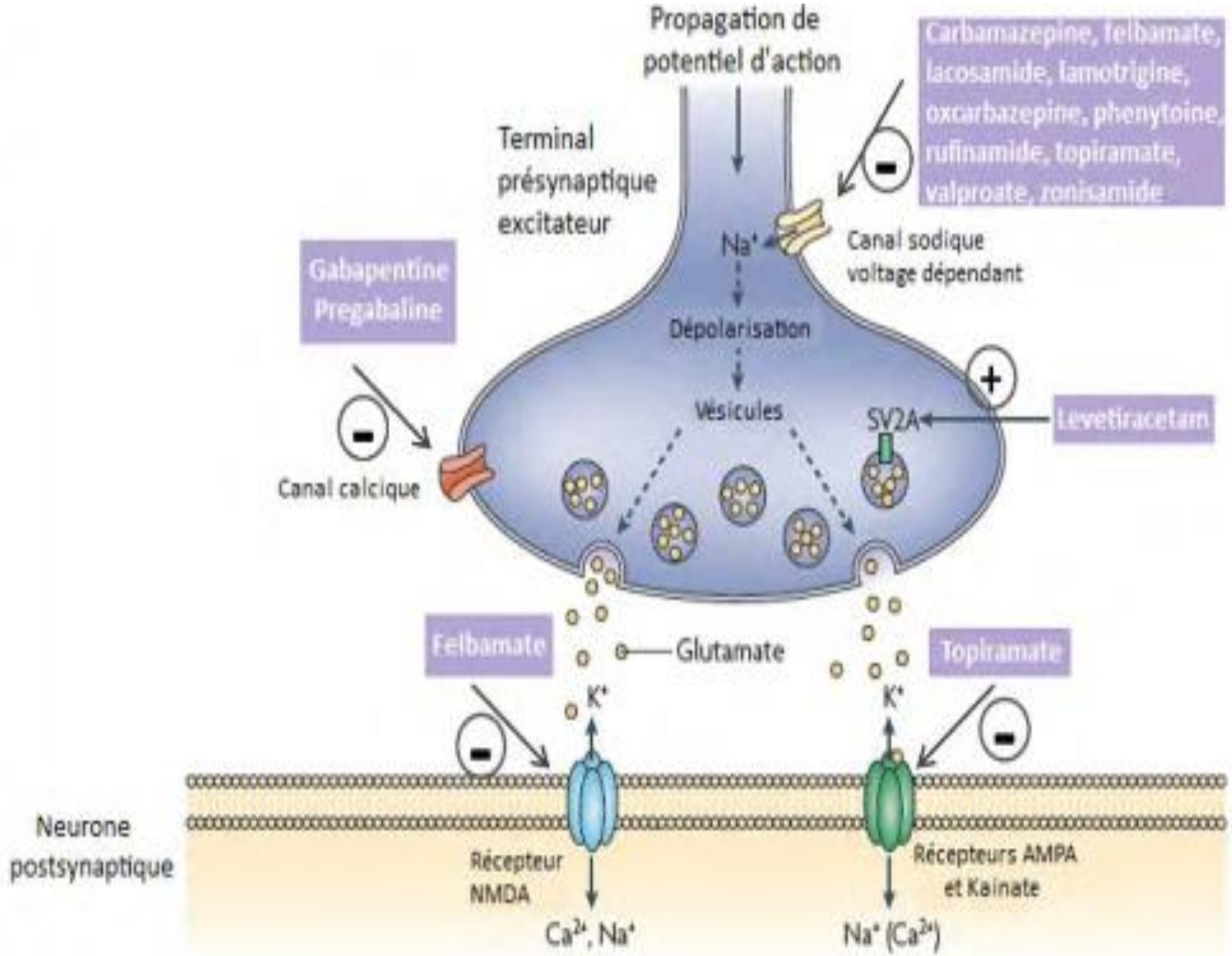
NEUROTRANSMETTEURS	FONCTIONS	MALADIES	CLASSES MÉDICAMENTEUSES
Dopamine	Plaisir Émotion Motricité	Psychose, Trouble bipolaire Maladie de Parkinson	Antipsychotiques Antiparkinsoniens
Noradrénaline	Vigilance Attention Humeur	Trouble de l'humeur Trouble anxieux Migraine	Antidépresseur Antimigraineux
Sérotonine	Humeur Prise alimentaire Émotion	Trouble de l'humeur Trouble anxieux Migraine	Antidépresseur Anxiolytique Antimigraineux
GABA	Émotion Activité neuronale	Trouble anxieux Épilepsie	Antiépileptique Anxiolytique
Glutamate	Motricité Mémoire Activité neuronale	Maladie d'Alzheimer Maladie de Parkinson Épilepsie	Anti-Alzheimer Antiparkinsoniens Antiépileptique
Acétylcholine	Mémoire Motricité	Maladie d'Alzheimer Maladie de Parkinson	Anti-Alzheimer Antiparkinsoniens

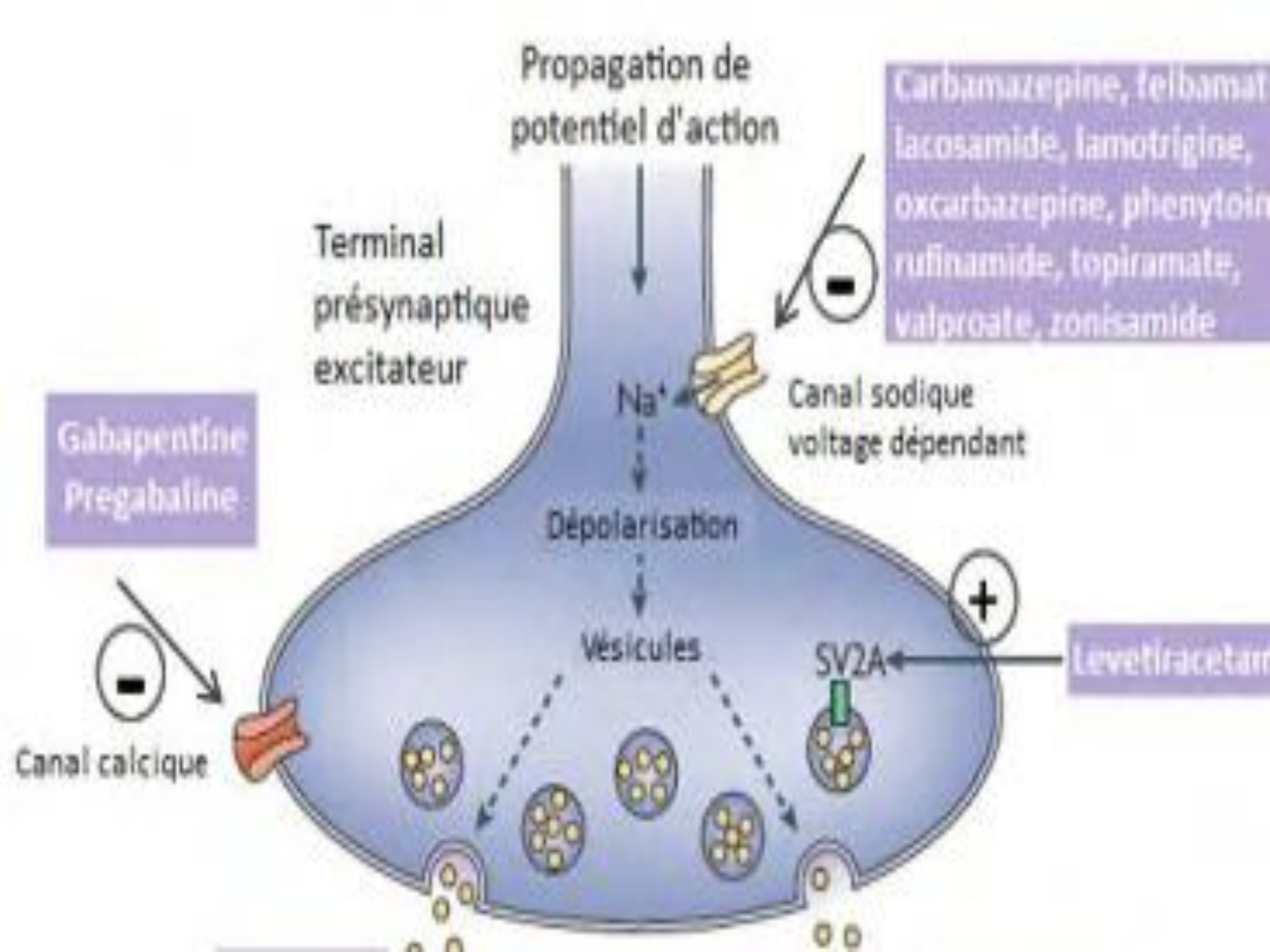
Epilepsie : Maladie caractérisée par un déséquilibre au niveau des synapses excitatrices et inhibitrices induisant une décharge hyperexcitatrice au niveau du cortex.

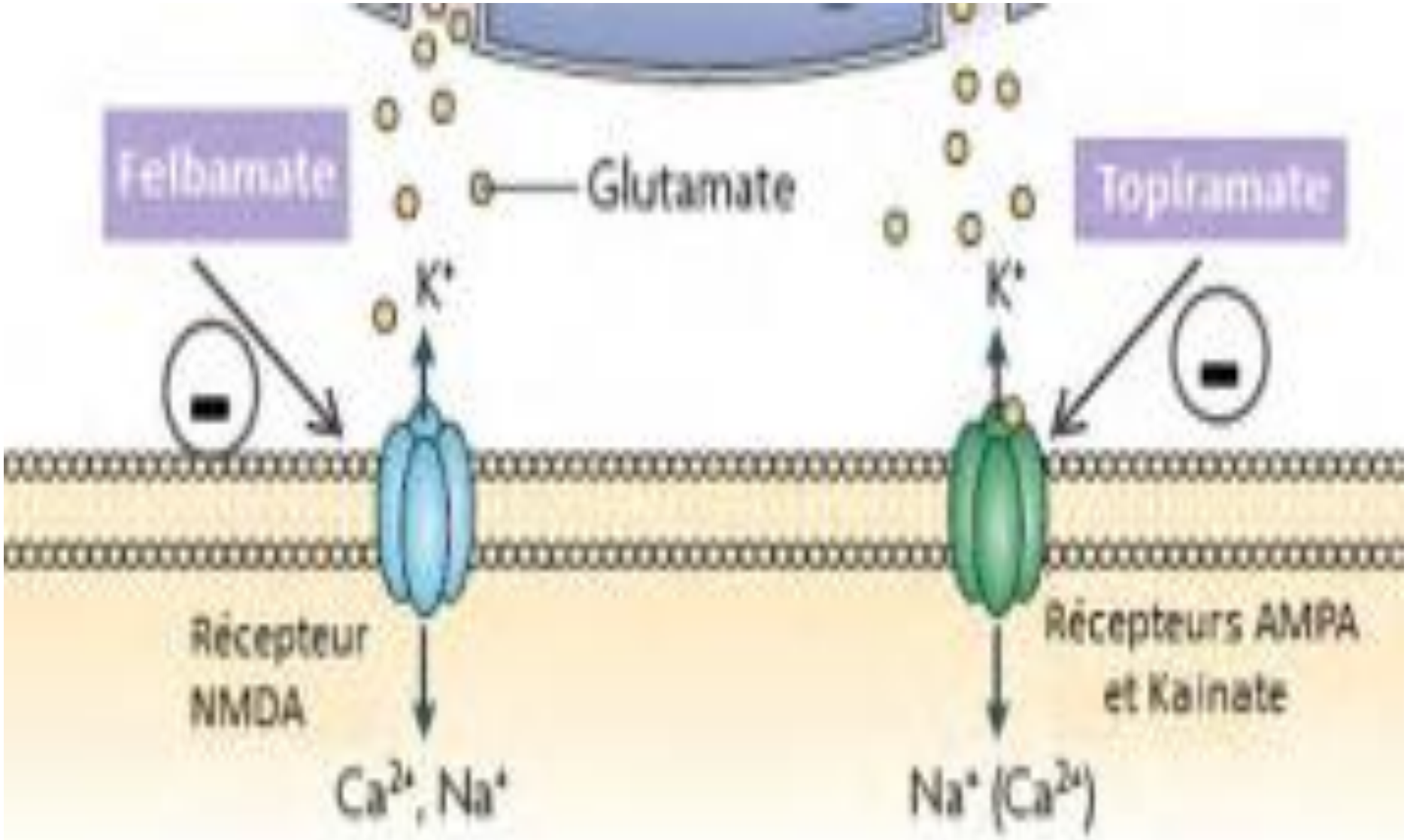
Antiépileptiques : contrôlent l'hyperexcitabilité neuronale.

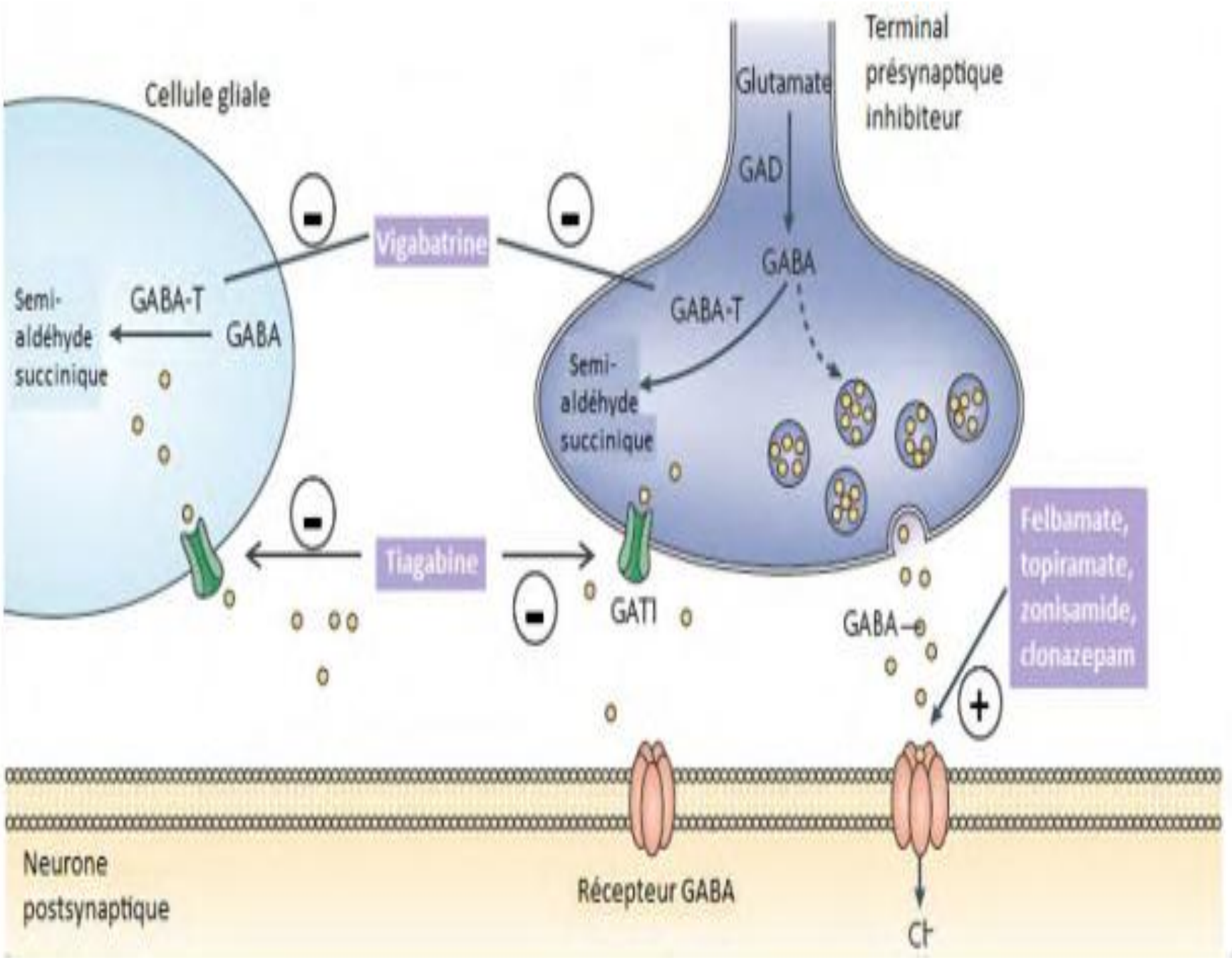
-Blocage des canaux sodique et calcique (inhibition de la neurotransmission excitatrice postsynaptique).

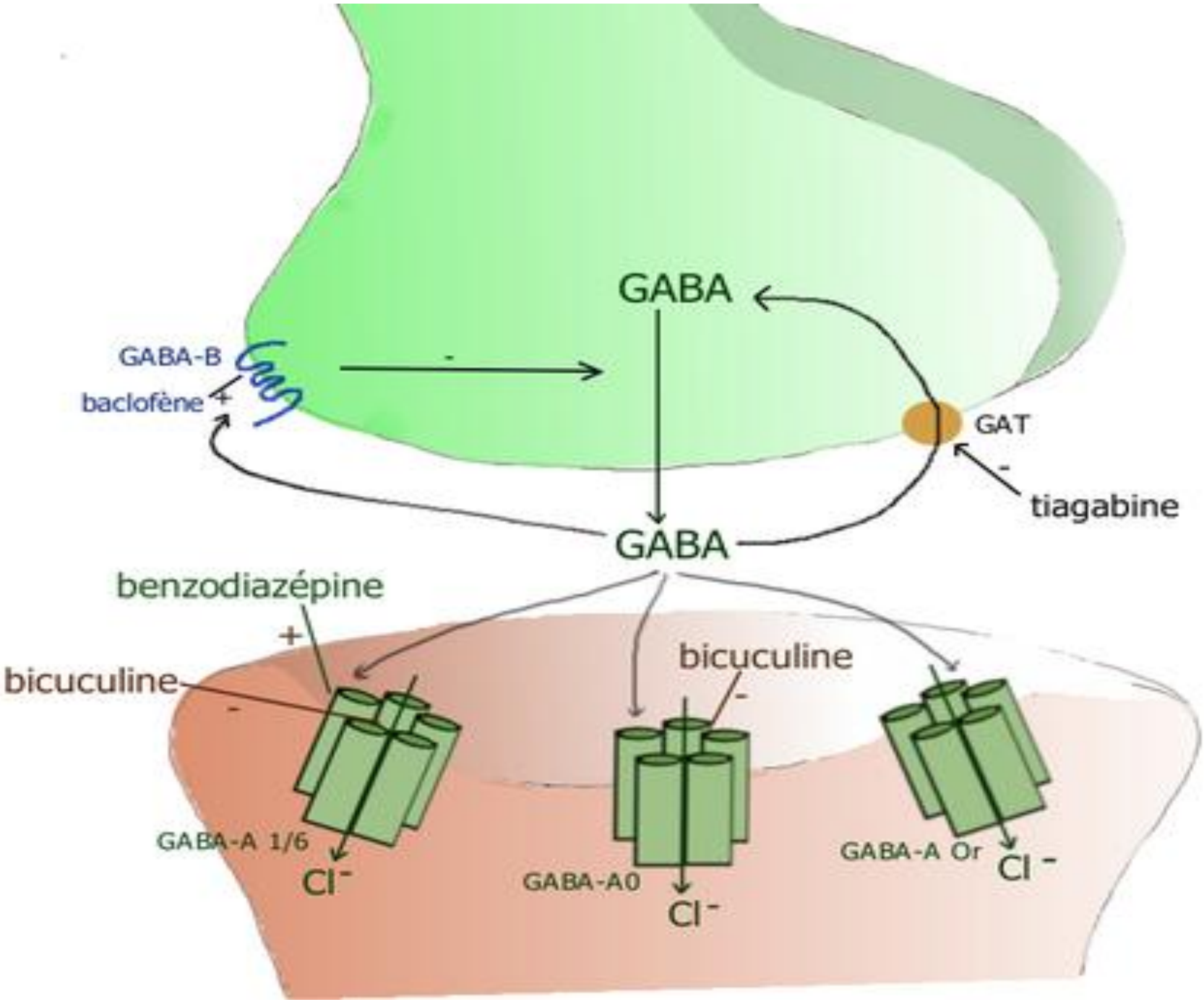
- Augmentation de la transmission inhibitrice.


Propagation de potentiel d'action
Carbamazepine, felbamate, lacosamide, lamotrigine, oxcarbazepine, phenytoine, rufinamide, topiramate, valproate, zonisamide
Terminal présynaptique excitateur
Na+
Canal sodique voltage dépendant
Gabapentine Pregabaline
Dépolarisation
Vésicules
SV2A
Levetiracetam
Canal calcique
Felbamate
Glutamate
Topiramate
K+
K+
Neurone postsynaptique
Récepteur NMDA
Récepteurs AMPA et Kainate
Ca2+, Na+
Na+ (Ca2+)


Propagation de potentiel d'action
Carbamazepine, felbamat lacosamide, lamotrigine, oxcarbazepine, phenytoin rufinamide, topiramate, valproate, zonisamide
Terminal présynaptique excitateur
Na+
Canal sodique voltage dépendant
Gabapentine Pregabaline
Dépolarisation
Vésicules
SV2A
Levetiracetam
Canal calcique


Felbamate
Glutamate
Topiramate
K+
K+
Récepteur
NMDA
Récepteurs AMPA
et Kainate
Ca2+, Na+
Na+ (Ca2+)


Terminal
présynaptique
inhibiteur
Glutamate
GAD
GABA
GABA-T
Semi-
aldéhyde
succinique
Cellule gliale
Vigabatrine
GABA-T
Semi-
aldéhyde
succinique
GABA
Tiagabine
GAT1
GABA
Felbamate,
topiramate,
zonisamide,
clonazepam
Neurone
postsynaptique
Récepteur GABA
Cl-


GABA
GABA-B
baclofène
+
-
GAT
-
tiagabine
GABA
benzodiazépine
+
bicuculine
-
bicuculine
-
GABA-A 1/6
Cl⁻
GABA-A0
Cl⁻
GABA-A Or
Cl⁻