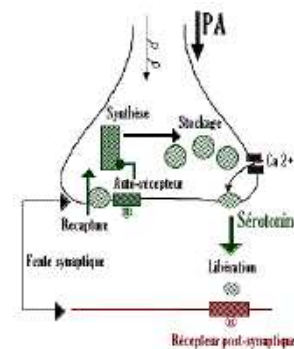




Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE La synapse chimique <ul style="list-style-type: none">● Les PPSE● Rôle des dendrites● Les PPSI● La neuromodulation
	LA MEMBRANE Composition <ul style="list-style-type: none">● Rôle des protéines● Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS Définition <ul style="list-style-type: none">● Propriétés électriques● Mécanismes ioniques● Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION Définition <ul style="list-style-type: none">● Propriétés● Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS Classiques <ul style="list-style-type: none">● Acétyl choline● Amines biogènes<ul style="list-style-type: none">○ Catécholamines○ Sérotonine - Histamine● Les acides aminés<ul style="list-style-type: none">○ Excitateurs○ Inhibiteurs <u>Les neuropeptides</u> <u>Les autres neuromédiateurs</u>
	ANIMATIONS FLASH
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE

LES NEUROMÉDIATEURS



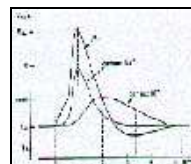
LES NEUROMÉDIATEURS CLASSIQUES

- L'ACÉTYL CHOLINE
- LES AMINES BIOGÈNES : CATÉCHOLAMINES - SÉROTONINE / HISTAMINE
- LES ACIDES AMINÉS : EXCITATEURS - INHIBITEURS

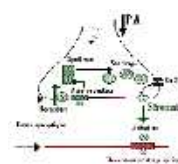
LES NEUROPEPTIDES

LES AUTRES NEUROMÉDIATEURS

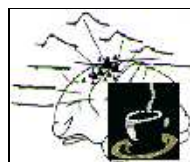
Le message nerveux



Les neuromédiateurs



Café, cigarettes



Alcool, hypnotiques



Drogues





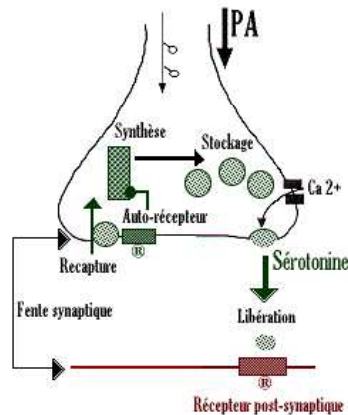
Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE La synapse chimique <ul style="list-style-type: none"> ● Les PPSE ● Rôle des dendrites ● Les PPSI ● La neuromodulation
	LA MEMBRANE Composition <ul style="list-style-type: none"> ● Rôle des protéines ● Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS Définition <ul style="list-style-type: none"> ● Propriétés électriques ● Mécanismes ioniques ● Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION Définition <ul style="list-style-type: none"> ● Propriétés ● Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS <u>Classiques</u> <ul style="list-style-type: none"> ● Acétyl choline ● Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> ○ Catécholamines ○ Sérotonine - Histamine ● Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> ○ Excitateurs ○ Inhibiteurs <u>Les neuropeptides</u> <u>Les autres neuromédiateurs</u>
	ANIMATIONS FLASH
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE

DÉFINITION D'UN NEUROMÉDIATEUR

Un neuromédiateur est une substance chimique libérée par un neurone au niveau d'une synapse, qui modifie, de manière spécifique, l'activité d'une autre cellule. Pour qu'une molécule soit considérée comme un neuromédiateur, elle doit :

1. être synthétisée par le neurone
2. être présente dans la terminaison présynaptique
3. être libérée en quantité suffisante pour exercer une action sur l'élément postsynaptique. Cette libération doit être dépendante du Ca^{2+}
4. reproduire l'effet du neurotransmetteur endogène lorsqu'on l'applique directement sur la cellule cible. Les drogues, qui bloquent (antagonistes) ou reproduisent (agonistes) de façon spécifique la réponse induite par l'application de la molécule, doivent avoir les mêmes effets que sur la réponse postsynaptique.
5. être inactivée de manière spécifique.



Iconographie personnelle - Dr. D. Rose

La plupart des neuromédiateurs identifiés dans le système nerveux sont loin, actuellement, de remplir ces 5 critères. De plus, si on a longtemps cru qu'il n'existait qu'un seul neurotransmetteur par neurone, on sait actuellement que de nombreux neurones contiennent plusieurs neurotransmetteurs ("colocalisation"), en général un neurotransmetteur "classique" et un (ou même plusieurs) neuropeptide(s).

LES NEUROMÉDIATEURS "CLASSIQUES"

Ces neurotransmetteurs sont, outre l'acétylcholine, des amines ou des acides aminés.

1. L'acétylcholine et les amines biogènes sont synthétisées grâce à des voies de synthèse courte, utilisant des enzymes cytosoliques, à partir de précurseurs (choline, tyrosine, tryptophane). La régulation de leur synthèse se fait au niveau de certaines enzymes spécifiques des chaînes de synthèse.
2. Les acides aminés, outre leur rôle de neurotransmetteur, jouent un rôle important dans le métabolisme cellulaire (métabolisme intermédiaire, synthèse protéique) Ils sont donc présents dans tous les neurones et leur identification en tant que neurotransmetteur a posé de nombreux problèmes. En effet, la mise en évidence des enzymes de synthèse ou de dégradation du glutamate, par exemple, dans un neurone ne veut pas dire que ce neurone soit glutamatergique. Heureusement, ces acides aminés sont présents en beaucoup plus fortes concentrations dans les neurones où ils jouent le rôle de neurotransmetteur. De plus, la localisation de leurs systèmes de recapture à haute affinité a permis d'identifier les neurones dont le neurotransmetteur est un acide aminé.



Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

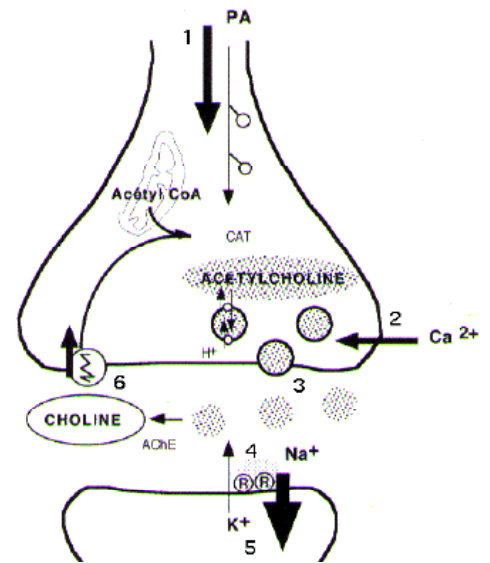
	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE <ul style="list-style-type: none"> La synapse chimique <ul style="list-style-type: none"> Les PPSE Rôle des dendrites Les PPSI La neuromodulation
	LA MEMBRANE <ul style="list-style-type: none"> Composition <ul style="list-style-type: none"> Rôle des protéines Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés électriques Mécanismes ioniques Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS <p>Classiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Acétyl choline Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> Catécholamines Sérotonine - Histamine Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> Excitateurs Inhibiteurs <p>Les neuropeptides</p> <p>Les autres neuromédiateurs</p>
	ANIMATIONS FLASH
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE

L'ACÉTYLCHOLINE

Synthèse : L'acétylcholine est synthétisée dans les terminaisons axonales à partir de la choline et de l'acétylcoenzyme A (Acétyl CoA). L'acétyl CoA est présent dans les mitochondries; il provient de la dégradation du glucose en pyruvate, lui-même transformé en acétyl CoA par la pyruvate déshydrogénase, enzyme mitochondriale. La choline est captée par les terminaisons axonales cholinergiques par un mécanisme de transport actif Na^+ dépendant (facteur limitant de la vitesse de synthèse de l'acétylcholine) à haute affinité, saturable, et localisé spécifiquement au niveau des terminaisons cholinergiques. La présence de choline dans le milieu extracellulaire est due à la dégradation de l'acétylcholine précédemment libérée et à l'apport de choline par le sang (dégradation des phospholipides membranaires, alimentation). La réaction de synthèse de l'acétylcholine est catalysée par la choline acétyltransférase (CAT), enzyme cytoplasmique synthétisée dans le corps cellulaire des neurones cholinergiques et apportée jusqu'aux terminaisons axonales par le transport axonal antérograde.

Stockage : L'acétylcholine, synthétisée dans le cytoplasme des terminaisons axonales, est transportée activement dans des vésicules synaptiques où elle est stockée, grâce à un transporteur qui utilise l'énergie du gradient de protons H^+ . Ce gradient de protons H^+ serait établi par le transport actif d'ions H^+ du cytoplasme vers l'intérieur des vésicules par une pompe H^+/ATPase . Dans les terminaisons axonales, l'acétylcholine est présente dans les vésicules et dans le cytoplasme, ces deux compartiments étant en équilibre l'un avec l'autre.

Fixation : Une fois libérée, l'acétylcholine se fixe sur des récepteurs nicotiniques ($\text{nACh} \otimes = \otimes$ -canaux) ou des récepteurs muscariniques ($\text{mACh} \otimes = \otimes$ liés à une protéine G). Les récepteurs nicotiniques et muscariniques sont quelquefois présents au niveau d'une même synapse (synapse entre le neurone connecteur & le neurone effecteur du SNV) ou bien sont indépendants l'un de l'autre. Ces récepteurs ont une structure et des propriétés pharmacologiques tout à fait distinctes.



Libération : Lorsque la membrane de l'élément présynaptique est dépolarisée par l'arrivée d'un potentiel d'action (PA), les canaux Ca^{2+} sensibles au voltage s'ouvrent, provoquant une entrée d'ions Ca^{2+} , et une augmentation de la concentration intracellulaire en Ca^{2+} , facteur indispensable au déclenchement de l'exocytose. Ainsi, la probabilité d'exocytose d'une vésicule synaptique (4 000 molécules d'ACh) est très fortement augmentée, ce qui entraîne la libération de l'acétylcholine dans la fente synaptique.

Dégradation : L'acétylcholine présente dans la fente synaptique est dégradée par l'acétylcholinestérase (AChE). L'AChE est une glycoprotéine synthétisée dans le corps cellulaire et apportée jusqu'aux terminaisons par le transport axonal rapide. Elle hydrolyse l'acétylcholine en choline et acide acétique. 50% de la choline ainsi libérée est recaptée par la terminaison présynaptique.

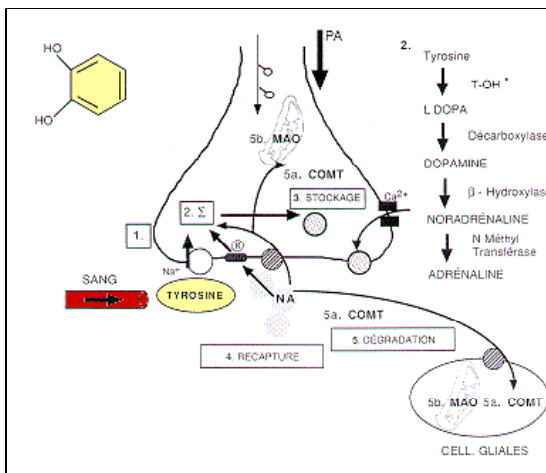


Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE <ul style="list-style-type: none"> La synapse chimique Les PPSE Rôle des dendrites Les PPSI La neuromodulation
	LA MEMBRANE <ul style="list-style-type: none"> Composition Rôle des protéines Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS <ul style="list-style-type: none"> Définition Propriétés électriques Mécanismes ioniques Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION <ul style="list-style-type: none"> Définition Propriétés Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS <p>Classiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Acétyl choline Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> Catécholamines Sérotonine - Histamine Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> Excitateurs Inhibiteurs <p>Les neuropeptides</p> <p>Les autres neuromédiateurs</p>
	ANIMATIONS FLASH
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE

LES CATÉCHOLAMINES

La dopamine, la noradrénaline (NA) et l'adrénaline sont des catécholamines (noyau catéchol = noyau benzène avec 2 groupements hydroxyles substitués adjacents).



Synthèse : Elles sont synthétisées à partir d'un précurseur commun : la L-tyrosine. La L-tyrosine, acide aminé qui provient de l'alimentation, est présente dans le sang, passe la barrière hémato-encéphalique et est captée par les neurones catécholaminergiques via le système de transport des acides aminés neutres (1) [transport couplé à celui des ions Na^+ = symport]. Première étape de la synthèse des catécholamines, l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-DOPA par la tyrosine hydroxylase (2) est l'étape limitante de la synthèse des catécholamines, cette enzyme cytoplasmique étant régulée par de nombreux facteurs dont le produit de synthèse terminal (noradrénaline ou adrénaline) qui varie selon les neurones ("feed back" négatif). Il existe également une régulation à court terme (1 sec - 60 sec) : la phosphorylation de la tyrosine hydroxylase augmente son affinité pour son cofacteur; cette phosphorylation peut être due à l'activité de plusieurs kinases (protéine kinase AMPc dépendante = PKA - protéine kinase C = PKC); l'activité de ces kinases présentes dans l'élément présynaptique serait modulée par les récepteurs présynaptiques des catécholamines. La dépolarisation prolongée des neurones catécholaminergiques, la stimulation électrique des afférences des neurones catécholaminergiques induisent l'induction transsynaptique de la tyrosine hydroxylase (augmentation de la quantité d'ARNm & augmentation de sa transcription et de sa traduction). Cette régulation à long terme (quelques heures - 2 à 3 semaines) permet d'ajuster la synthèse des catécholamines à l'activité et aux besoins des neurones catécholaminergiques. Les catécholamines sont stockées dans des vésicules de l'élément présynaptique (3).

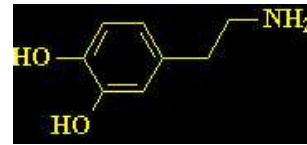
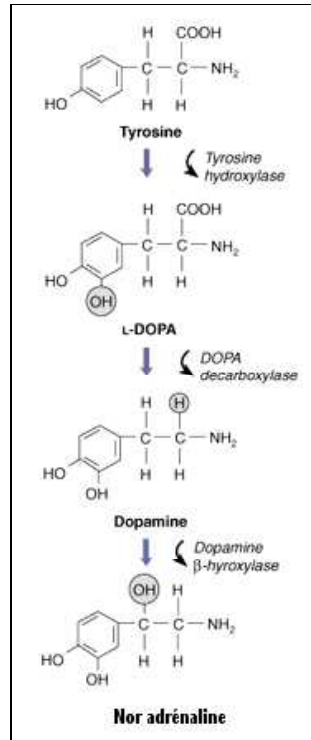
Dégradation : Les catécholamines présentes dans la fente synaptique sont en grande partie (70% de la NA) recaptées (4) par les neurones catécholaminergiques et les cellules gliales. Le système de recapture à haute affinité des catécholamines utilise l'énergie du gradient des ions Na^+ . La recapture étant l'étape critique de l'inactivation des catécholamines, les agents pharmacologiques capables de la retarder ou de la bloquer sont d'un grand intérêt clinique. Ces bloqueurs potentialisent les effets synaptiques des catécholamines en prolongeant leur durée d'action sur les récepteurs pré et postsynaptiques. Elles sont dégradées (5) par des enzymes spécifiques : les monoamines oxydases (MAO) mitochondriales et la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) présente dans la fente synaptique et dans le cytoplasme des cellules. Les métabolites des catécholamines se retrouvent dans le liquide céphalo-rachidien et dans les urines. Le taux de ces métabolites est utilisé en clinique comme index de l'activité des neurones catécholaminergiques centraux et périphériques.

Fixation : Les récepteurs des catécholamines sont liés aux protéines G (activatrice = Gs ou inhibitrice = Gi) et modulent, par l'intermédiaire d'un second messenger (2ème M : AMPc - IP3-DAG) dont la synthèse est liée à l'activité d'une enzyme (E : Adényl cyclase - Phospholipase C), l'ouverture de canaux ioniques. Les seconds messagers formés activent des protéines kinases (PK) spécifiques (protéine kinase AMPc dépendante = PKA - protéine kinase Ca^{2+} calmoduline dépendante - protéine kinase C = PKC) dont le rôle est de phosphoryler une ou plusieurs protéines au niveau du canal lui-même ou au niveau des protéines régulatrices liées à ce canal. Ils peuvent aussi moduler directement les canaux ioniques. Ces récepteurs sont localisés dans la membrane postsynaptique où ils participent à la régulation de l'activité des cellules postsynaptiques mais aussi dans la membrane présynaptique où ils participent à la régulation de la synthèse et de la libération des catécholamines.

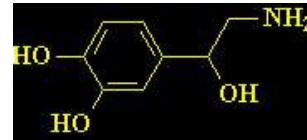


Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE <ul style="list-style-type: none"> La synapse chimique <ul style="list-style-type: none"> Les PPSE Rôle des dendrites Les PPSI La neuromodulation
	LA MEMBRANE <ul style="list-style-type: none"> Composition <ul style="list-style-type: none"> Rôle des protéines Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés électriques Mécanismes ioniques Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS <p>Classiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Acétyl choline Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> Catécholamines Sérotonine - Histamine Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> Excitateurs Inhibiteurs <p>Les neuropeptides</p> <p>Les autres neuromédiateurs</p>
	ANIMATIONS FLASH
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE



Dopamine



Nor adrénaline



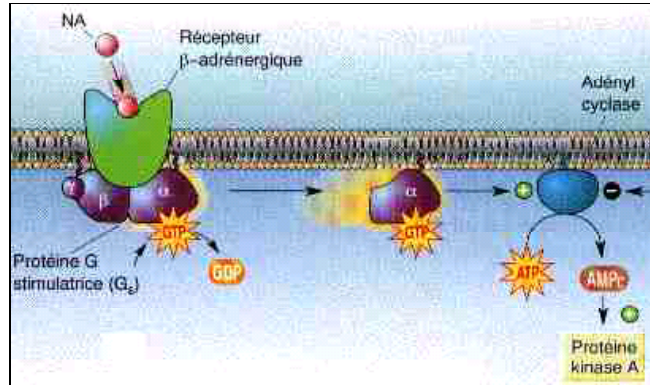
Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE
	<p>La synapse chimique</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Les PPSE ● Rôle des dendrites ● Les PPSI ● La neuromodulation
	LA MEMBRANE
	<p>Composition</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Rôle des protéines ● Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS
	<p>Définition</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Propriétés électriques ● Mécanismes ioniques ● Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION
	<p>Définition</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Propriétés ● Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS
	<p>Classiques</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Acétyl choline ● Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> ○ Catécholamines ○ Sérotonine - Histamine ● Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> ○ Excitateurs ○ Inhibiteurs <p>Les neuropeptides</p> <p>Les autres neuromédiateurs</p>
	ANIMATIONS FLASH
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE

RÉCEPTEURS LIÉS AUX PROTÉINES G ET SECONDS MESSAGERS

POUR RETOURNER AU TEXTE - CLIQUEZ SUR LES IMAGES

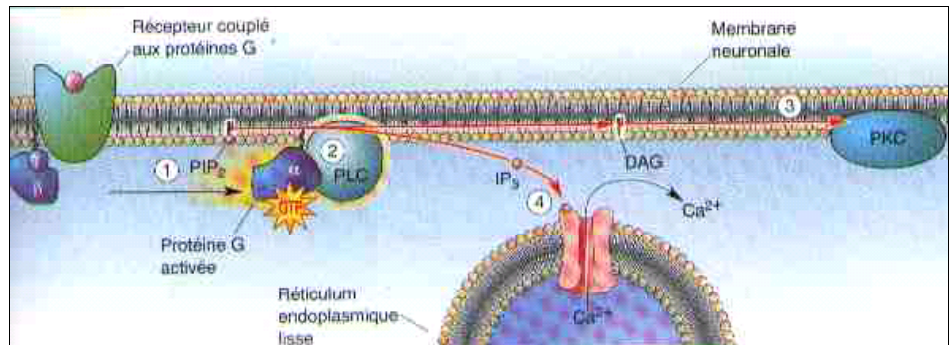
Stimulation de l'adényl-cyclase par une protéine G stimulatrice (Gs)



La fixation de la noradrénaline (NA) au récepteur β -adrénergique active une protéine G stimulatrice (Gs) qui, à son tour, active l'adényl-cyclase. L'activation de l'adényl-cyclase entraîne une augmentation de la production de l'AMP, qui provoque une activation de la protéine kinase A (PKA).

Dans : *Neurosciences. A la découverte du Cerveau. M. F. BEAR, B. W. CONNORS, M. A. PARADISO. Editions Pradel - 1997.*

Stimulation de la phospholipase C (PLC) par une protéine G stimulatrice (Gs)



L'activation de la protéine G stimule la phospholipase C (PLC), enzyme membranaire qui agit au niveau des phospholipides. La PLC transforme le PIP₂ en DAG et IP₃. Le DAG stimule la protéine kinase C (PKC). L'IP₃ agit au niveau des compartiments de stockage intracellulaire de calcium pour libérer le calcium. Le calcium agit à son tour sur différentes enzymes.

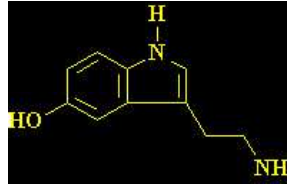
Dans : *Neurosciences. A la découverte du Cerveau. M. F. BEAR, B. W. CONNORS, M. A. PARADISO. Editions Pradel - 1997.*



Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE <ul style="list-style-type: none"> La synapse chimique <ul style="list-style-type: none"> Les PPSE Rôle des dendrites Les PPSI La neuromodulation
	LA MEMBRANE <ul style="list-style-type: none"> Composition <ul style="list-style-type: none"> Rôle des protéines Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés électriques Mécanismes ioniques Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS <p>Classiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Acétyl choline Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> Catécholamines Sérotinine - Histamine Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> Excitateurs Inhibiteurs <p>Les neuropeptides</p> <p>Les autres neuromédiateurs</p>
	ANIMATIONS FLASH
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE

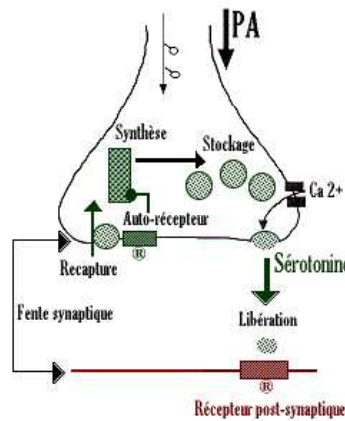
LA SEROTONINE



Synthèse : La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est synthétisée à partir du tryptophane, acide aminé neutre qui provient de l'alimentation et passe la barrière hémato-encéphalique. La disponibilité du tryptophane est un facteur limitant de la synthèse de la 5-HT. Elle dépend des variations circadiennes de la concentration en tryptophane dans le sang (discontinuité des repas) et de la concentration sanguine des autres aminés neutres (tyrosine, phénylalanine) qui entrent en compétition avec le tryptophane au niveau du transporteur. Le tryptophane est ensuite hydroxylé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) par la tryptophane hydroxylase (TP-OH), enzyme cytoplasmique inhibée par la parachlorophénylalanine (PCPA). Le 5-HTP est enfin décarboxylé pour donner la 5-HT.

Fixation : Les récepteurs de la 5-HT (5-HT1A-D, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4) sont liés aux protéines G sauf le récepteur 5-HT3, qui est un récepteur-canal perméable aux cations monovalents.

Dégradation : La 5-HT présente dans la fente synaptique est recaptée puis dégradée par les monoamines oxydases (MAO) mitochondriales en 5-HIAA, métabolite de la 5-HT se retrouvant dans le liquide céphalo-rachidien et dans les urines, utilisé en clinique comme index de l'activité des neurones sérotoninergiques.



L'HISTAMINE

Synthèse : L'histamine est synthétisée à partir de l'histidine par la L-histidine décarboxylase.

Fixation : Les récepteurs à l'histamine sont liés aux protéines G. Les récepteurs H1 sont couplés à la phospholipase C (système IP3-DAG) et les récepteurs H2 à l'adényl-cyclase (AMPC). Les récepteurs H3 sont des autorécepteurs et inhiberaient la synthèse de l'histamine. Les antihistaminiques agissent sur les récepteurs H1.

Dégradation : L'histamine est méthylée par une histamine-N-méthyltransférase et donne une méthylhistamine, ensuite oxydée par une MAO. On ne connaît pas, actuellement, de mécanismes de recapture de l'histamine.



Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE <ul style="list-style-type: none"> La synapse chimique <ul style="list-style-type: none"> Les PPSE Rôle des dendrites Les PPSI La neuromodulation
	LA MEMBRANE <ul style="list-style-type: none"> Composition <ul style="list-style-type: none"> Rôle des protéines Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés électriques Mécanismes ioniques Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS <p>Classiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Acétyl choline Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> Catécholamines Sérotonine - Histamine Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> Excitateurs Inhibiteurs <p>Les neuropeptides</p> <p>Les autres neuromédiateurs</p>
	ANIMATIONS FLASH
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE

LES ACIDES AMINÉS EXCITATEURS :

Synthèse : Le glutamate a pour principal précurseur la glutamine (1B), mais il peut aussi être synthétisé à partir de l'aspartate (1C). La glutamine est synthétisée dans les cellules gliales par la glutamine synthétase (1A) à partir du glutamate recapté de la fente synaptique. La glutamine est ensuite captée par les terminaisons axonales et transformée en glutamate par la glutaminase (1B), enzyme mitochondriale. La recapture de la glutamine est une étape limitante de la synthèse du glutamate. L'activité de la glutaminase est contrôlée par le glutamate par un mécanisme de rétrocontrôle inhibiteur.

Dégradation : Le glutamate et l'aspartate sont inactivés par un même mécanisme de recapture dans les cellules gliales et dans les neurones (2). Ce système de transport à haute affinité utilise le gradient de Na⁺ comme source d'énergie (2 Na⁺ pour 1 molécule de glutamate ou d'aspartate).

Iconographie personnelle - Dr. D. Rose

Fixation : Le glutamate et l'aspartate se fixent sur des récepteurs-canaux : récepteurs NMDA et récepteurs non-NMDA, ainsi définis selon qu'ils sont activés ou non par un agoniste de synthèse du glutamate : le N-méthyl-D-Aspartate. Le glutamate se fixe également sur un récepteur lié aux protéines G, soit un récepteur métabotrope (2ème messager : IP3-DAG).

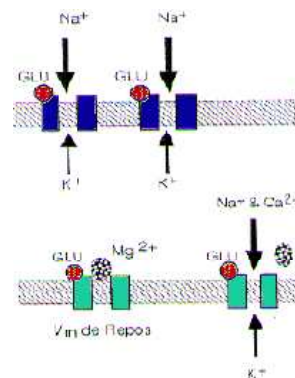
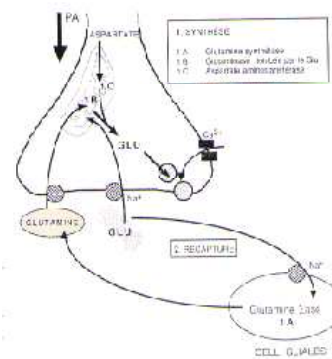
non NMDA - PPSE - Composante précoce rapide de la réponse

NMDA = Vm dépendant (+ 40 mV - neurone dépolarisé)

- Prolongation du PPSE - Composante tardive lente de la réponse
- Entrée intra-cellulaire de calcium (second messenger)

Iconographie personnelle - Dr. D. Rose

GLUTAMATE ET ASPARTATE





Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

LES HYPNOTIQUES

	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE <ul style="list-style-type: none"> La synapse chimique <ul style="list-style-type: none"> Les PPSE Rôle des dendrites Les PPSI La neuromodulation
	LA MEMBRANE <ul style="list-style-type: none"> Composition <ul style="list-style-type: none"> Rôle des protéines Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés électriques Mécanismes ioniques Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS <p>Classiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Acétyl choline Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> Catécholamines Sérotonine - Histamine Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> Excitateurs Inhibiteurs <p>Les neuropeptides</p> <p>Les autres neuromédiateurs</p>
	ANIMATIONS FLASH
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE

LES ACIDES AMINÉS INHIBITEURS : GABA - GLYCINE

Synthèse : Le précurseur du GABA est la glutamine. La glutamine est synthétisée dans les cellules gliales à partir du **glutamate** (acide aminé excitateur) recapté de la fente synaptique. Cette réaction est catalysée par la glutamine synthétase, enzyme exclusivement localisée dans les cellules gliales. La glutamine est ensuite captée par les terminaisons axonales et transformée en glutamate par la glutaminase, enzyme mitochondriale. Le glutamate provient également de la transamination de l'alpha-cétoglutarate, produit de dégradation du glucose par le cycle de Krebs (CK). Le GABA est synthétisé par décarboxylation du glutamate grâce à une enzyme, la GAD (1 - Glutamic Acid Decarboxylase), présente dans la fraction cytosolique des terminaisons axonales GABAergiques. Cette enzyme a pour cofacteur le pyridoxal phosphate (PLP - ou vitamine B6). Ainsi, elle est inhibée par tous les agents qui la dissocient de son cofacteur, le PLP, auquel elle est faiblement liée. Une complexité supplémentaire a été introduite dans les schémas de la biosynthèse du GABA par la découverte de deux isoformes de la GAD. Ces deux isoformes, nommées GAD 65 et GAD 67, sont issues de deux gènes différents. Leurs masses moléculaires sont très proches et leurs séquences en acides aminés montrent qu'elles ont le même site actif. Cependant, elles diffèrent par leur localisation cellulaire et leur mode de fonctionnement vis à vis de leur cofacteur, le PLP :

- La GAD 65 a une localisation préférentiellement axonale et n'est pas saturée en PLP. Son activité peut être augmentée par augmentation du taux de PLP dans les terminaisons; Ce mécanisme permettrait la production accrue et rapide de GABA.
- La GAD 67, plutôt somato-dendritique, est saturée in vivo par le PLP, ce qui sous-tend probablement une production et une libération tonique de GABA par les neurones qui l'expriment.

Ces deux mécanismes suggèrent l'existence d'une modulation très fine du métabolisme du GABA.

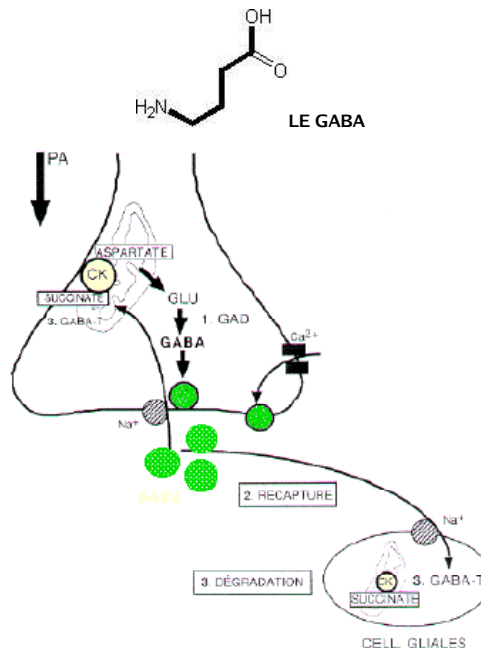
Recapture : Après libération dans la fente synaptique, le GABA est capté par des **transporteurs sélectifs (2)** dans les neurones GABA et les cellules gliales. Ce sont des protéines membranaires à 12 segments transmembranaires hydrophobes. Le transport du GABA est dépendant des ions sodium (Na+) et chlore (Cl-). L'ion Cl- se fixe sur un site proche du site de fixation du GABA et augmente l'affinité du transporteur pour son substrat. Le gradient Na+ est nécessaire au transport du GABA dans la cellule, 2 ions Na+ étant transportés dans la cellule avec le GABA (symport 2 Na+ / 1 GABA). L'inversion du gradient Na+ provoque une libération de GABA à partir des neurones ou des cellules gliales. A l'heure actuelle, la biologie moléculaire a révélé l'existence de 4 types de transporteurs au GABA (GAT-1, GAT-2, GAT-3 et GAT-4) et leur complexité pharmacologique :

- Le GAT-1 est exprimé dans le système nerveux et plus spécifiquement dans les neurones.
- Le GAT-2 est localisé dans le cerveau, les reins et le foie et serait donc un transporteur glial.
- Le GAT-3 s'exprime dans le foie et le rein chez l'animal adulte. Il a donc toutes les caractéristiques d'un transporteur glial. Il s'exprime, cependant, très transitoirement dans le cerveau au cours du développement et pourrait jouer un rôle dans le développement des fonctions GABAergiques.
- Le GAT-4 n'est pas retrouvé dans les organes périphériques, ce qui fait de lui un bon candidat comme transporteur neuronal.

Dégradation : Une fois recapté par les neurones, le GABA est recyclé ou dégradé en succinate par l'intervention successive de deux enzymes :

- la GABA transaminase mitochondriale (3 - GABA-T), dont le cofacteur est le PLP, qui transforme le GABA en acide succinique semi-aldéhyde
- puis, la semi-succinique aldéhyde déshydrogénase (SSA-D), dont le cofacteur est le NAD-H+, qui transforme l'acide succinique semi-aldéhyde en succinate, voie d'entrée dans le cycle de Krebs.

Ces étapes de dégradation du GABA sont étroitement associées au compartiment glial.



Iconographie personnelle - Dr. D. Rose

En résumé : Les diverses étapes de synthèse et de dégradation du GABA forment ce que l'on appelle le **shunt GABA**, situé entre l'alpha-cétoglutarate (biosynthèse) et le succinate (dégradation) du cycle de Krebs. La synthèse du GABA, qui est cytoplasmique (GAD - fraction cytosolique des terminaisons axonales), et sa dégradation, qui est mitochondriale (GABA-T), n'ont pas lieu dans le même compartiment cellulaire. De plus, la dégradation aurait lieu préférentiellement dans les mitochondries des cellules gliales plutôt que dans celles des terminaisons présynaptiques, ces dernières ne présentant qu'une faible activité GABA-T.



Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

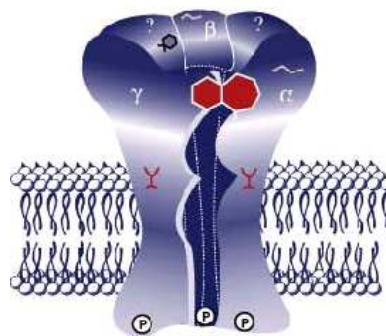
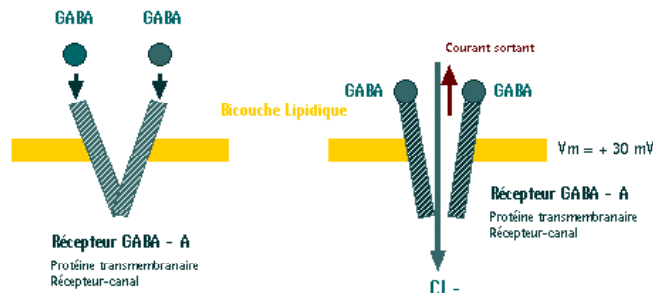
LES HYPNOTIQUES

	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE
	<ul style="list-style-type: none"> La synapse chimique <ul style="list-style-type: none"> Les PPSE Rôle des dendrites Les PPSI La neuromodulation
	LA MEMBRANE
	<ul style="list-style-type: none"> Composition <ul style="list-style-type: none"> Rôle des protéines Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS
	<ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés électriques Mécanismes ioniques Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION
	<ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS
	<p>Classiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Acétyl choline Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> Catécholamines Sérotonine - Histamine Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> Excitateurs Inhibiteurs <p>Les <u>neuropeptides</u></p> <p>Les autres <u>neuromédiateurs</u></p>
	ANIMATIONS FLASH
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE

[SYNTHÈSE - RECAPTURE ET DÉGRADATION DU GABA]

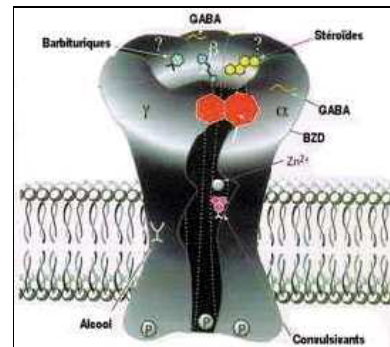
Fixation : Il existe deux grands types de récepteurs GABAergiques : le récepteur GABA_A et le récepteur GABA_B.

- Le récepteur GABA_A est un membre de la famille des récepteurs-canaux ioniques. Il est sensible au muscimol (agoniste) comme à la bicuculline et à la picrotoxine (antagonistes). La fixation du GABA sur son site de reconnaissance provoque l'ouverture d'un canal chlore (Cl⁻), qui laissant passer les ions Cl⁻, produit l'hyperpolarisation de la cellule cible.



Hétérogénéité de structure du récepteur GABA_A

Le récepteur GABA_A est une glycoprotéine transmembranaire formée de 4 sous-unités, alpha, bêta, gamma et delta, actuellement reconnues. Il est sensible au muscimol (agoniste) comme à la bicuculline et à la picrotoxine (antagonistes). Il existe plusieurs types de récepteurs GABA_A, différents entre eux par certaines de leurs sous-unités. On distingue actuellement 6 sous-types de sous-unités alpha, 3 sous-types de sous-unités bêta, 3 sous-types de sous-unités gamma et 1 sous-type de sous-unités delta. Ceci entraîne non seulement une grande hétérogénéité de structure mais aussi une hétérogénéité pharmacologique, dont les conséquences sont encore mal connues.



Modulations de la réponse GABAergique

Le récepteur GABA_A présente, en dehors des sites récepteurs au GABA, une variété d'autres sites récepteurs topographiquement distincts capables de reconnaître des substances pharmacologiquement actives, comme les benzodiazépines (BZDs) - les barbituriques - les neurostéroïdes - les convulsivants - l'alcool ... Ces substances interagissent de manière allostérique avec les sites récepteurs au GABA et modulent la réponse GABA_A.

- Le récepteur GABA_B, dont l'agoniste spécifique est le baclofène et l'antagoniste le CGP 56119, est associé à une protéine Go ou Gi (protéines liant le GTP). La protéine Go peut être couplée à un canal calcique (Ca²⁺) ou à un canal potassique (K⁺). Couplée à un canal Ca²⁺, elle entraîne une diminution des courants calciques et donc, une diminution de la libération du neurotransmetteur au niveau des terminaisons. Couplée à un canal K⁺, elle augmente la conductance aux ions K⁺ et donc, une hyperpolarisation des neurones post-synaptiques. La protéine Gi inhibe l'adénylate cyclase. Ce faisant, elle provoque une réduction intracellulaire d'AMP cyclique, ce qui peut conduire à une inhibition de la libération de neurotransmetteurs.

Les récepteurs GABA_A et GABA_B se répartissent différemment dans le cerveau :

- Les sites GABA_A sont retrouvés en fortes concentrations dans le cortex cérébral, les noyaux thalamiques et la couche granulaire du cervelet. Ils sont majoritairement postsynaptiques : leur activation est responsable de potentiels postsynaptiques inhibiteurs classiques.
- Les sites GABA_B sont retrouvés en fortes concentrations dans les couches I-III du cortex cérébral, le thalamus, les colliculus supérieurs, la couche moléculaire du cervelet et la corne dorsale de la moelle épinière. Lorsqu'ils sont situés présynaptiquement sur des terminaisons nerveuses, le GABA agit sur ces récepteurs pour réduire la libération des neurotransmetteurs contenus dans les terminaisons (diminution de la libération de noradrénaline, de glutamate, de dopamine ou de sérotonine ...).

Ainsi, la liaison du GABA sur ces récepteurs GABA_A ou GABA_B entraîne une inhibition de la neurotransmission.

MODULATIONS DE LA RÉPONSE GABA_A : EFFETS DES BENZODIAZÉPINES - EFFETS DE L'ALCOOL



Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

LES HYPNOTIQUES

	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE <ul style="list-style-type: none"> La synapse chimique <ul style="list-style-type: none"> Les PPSE Rôle des dendrites Les PPSI La neuromodulation
	LA MEMBRANE <ul style="list-style-type: none"> Composition <ul style="list-style-type: none"> Rôle des protéines Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés électriques Mécanismes ioniques Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS <ul style="list-style-type: none"> Classiques <ul style="list-style-type: none"> Acétyl choline Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> Catécholamines Sérotinine - Histamine Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> Excitateurs Inhibiteurs Les neuropeptides Les autres neuromédiateurs
	ANIMATIONS FLASH
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE

(LES RÉCEPTEURS DU GABA)

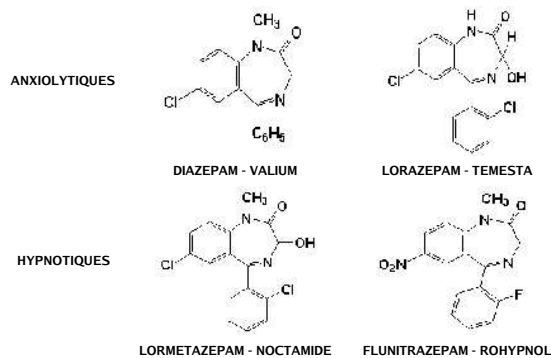
MODULATIONS DE LA RÉPONSE GABAergique

Le récepteur GABA_A présente, en dehors des sites récepteurs au GABA, une variété d'autres sites récepteurs topographiquement distincts capables de reconnaître des substances pharmacologiquement actives, comme les benzodiazépines (BZDs) - les barbituriques - les neurostéroïdes - les convulsivants - l'alcool ... Ces substances agissent de manière allostérique avec les sites récepteurs au GABA et modulent la réponse GABA_A.

LES BENZODIAZÉPINES ET MOLÉCULES APPARENTÉES

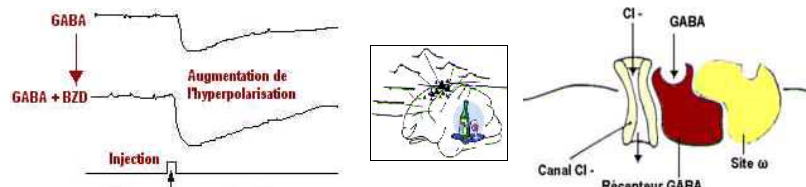
La plupart des benzodiazépines (BZD) sont des agonistes qui favorisent l'ouverture du canal Cl⁻ par le GABA et ont donc un effet inhibiteur. Elles ont des propriétés pharmacologiques communes : elles sont anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivantes, myorelaxantes et peuvent avoir un effet amnésiant. Par conséquent, elles ont potentiellement les mêmes indications et les mêmes effets indésirables. Il existe cependant entre les diverses BZD des différences :

- pharmacodynamiques** : certaines molécules ont un effet dominant, par exemple un effet anxiolytique ou hypnotique relativement plus important que les autres effets, sans que l'on en connaisse précisément l'explication.
- pharmacocinétiques** : la rapidité et la durée d'action expliquent beaucoup des différences entre molécules et leurs indications préférentielles.



L'adjonction de BZD au GABA potentialise l'effet du GABA - en augmentant la fréquence d'ouverture du canal Cl⁻.

- Le site récepteur au GABA serait situé dans le large domaine extra-cellulaire de la sous-unité de type bêta.
- L'expression transitoire des sous-unités alpha et bêta dans des cellules transfectées donne des récepteurs GABA_A fonctionnels, c'est à dire qui, en présence de GABA ou de ses agonistes, induisent un courant entrant Cl⁻ hyperpolarisant et donc, inhibiteur. Ce courant, bloqué par les antagonistes GABA_A, est potentialisé par les barbituriques alors que les BZDs sont sans effet. Par contre, lorsque la sous-unité gamma est exprimée dans les cellules transfectées en même temps que les sous-unités alpha et bêta, on obtient des récepteurs GABA_A qui présentent toutes les caractéristiques précédentes plus la potentialisation par les BZDs. Ceci n'implique pas que le site récepteur des BZDs soit situé sur la sous-unité gamma mais celle-ci paraît nécessaire à l'action des BZDs.



Les divers hypnotiques (BZDs et apparentés) se lient donc au site récepteur des BZDs, nommé ω , faisant partie du complexe macromoléculaire GABA_A - canal chlore (CMGC). Il existe toute une variété de complexes CMGC et l'on a proposé une nomenclature des différents types de récepteurs des BZDs. En effet, les études de déplacement de la liaison des BZDs dans les cellules transfectées exprimant les récepteurs GABA_A contenant les différentes sous-unités alpha, associées aux sous-unités bêta et gamma, confirment l'hétérogénéité des récepteurs ω . On distingue aujourd'hui :

- Le récepteur BDZ1 ou ω_1
- Le récepteur BDZ2 ou ω_2
- Le récepteur BDZ3 ou ω_3 , essentiellement périphériques.

Le cortex cérébral contient à la fois des récepteurs ω_1 et ω_2 . Les sites ω_1 sont surtout présents au niveau du cortex sensoriel et moteur. Plus fréquents dans la moelle épinière, les sites ω_2 sont surtout présents au niveau des systèmes limbique (hippocampe) et extra-pyramidal.

Les différences de sélectivité des BDZ et molécules apparentées à l'égard des récepteurs ω_1 et ω_2 peuvent expliquer les seuils d'activité très différents de leurs effets hypnotique et sédatif, anxiolytique, myorelaxant et anticonvulsivant. Les BDZ «classiques», qui agissent sur les récepteurs ω_1 et ω_2 de façon non sélective, exercent des activités myorelaxantes et anticonvulsivantes préférentielles par rapport à leurs effets sédatifs, qui n'apparaissent qu'à doses très élevées. A l'inverse, le Zolpidem (STILNOX®), qui montre une affinité sélective pour les récepteurs ω_1 , a une activité sédatif et hypnotique prédominante par rapport aux effets myorelaxants et anticonvulsivants, pratiquement absents.

Les benzodiazépines favorisent la survenue des apnées dans le sommeil. Les récepteurs aux barbituriques ainsi qu'à certaines hormones stéroïdes comme les dérivés de la progestérone potentialisent également la réponse du récepteur GABA_A. L'effet sédatif de la progestérone, après sa transformation en allopregestérone, s'expliquerait ainsi. Des stéroïdes de synthèse dits neuroactifs pourraient avoir un intérêt dans le traitement de l'épilepsie, l'insomnie et l'anxiété.



Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE <ul style="list-style-type: none"> La synapse chimique <ul style="list-style-type: none"> Les PPSE Rôle des dendrites Les PPSI La neuromodulation
	LA MEMBRANE <ul style="list-style-type: none"> Composition <ul style="list-style-type: none"> Rôle des protéines Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés électriques Mécanismes ioniques Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION <ul style="list-style-type: none"> Définition <ul style="list-style-type: none"> Propriétés Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS <p>Classiques</p> <ul style="list-style-type: none"> Acétyl choline Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> Catécholamines Sérotinine - Histamine Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> Excitateurs Inhibiteurs <p>Les neuropeptides</p> <p>Les autres neuromédiateurs</p>
	ANIMATIONS FLASH
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE

[LES RÉCEPTEURS DU GABA] [EFFET DES BENZODIAZÉPINES]

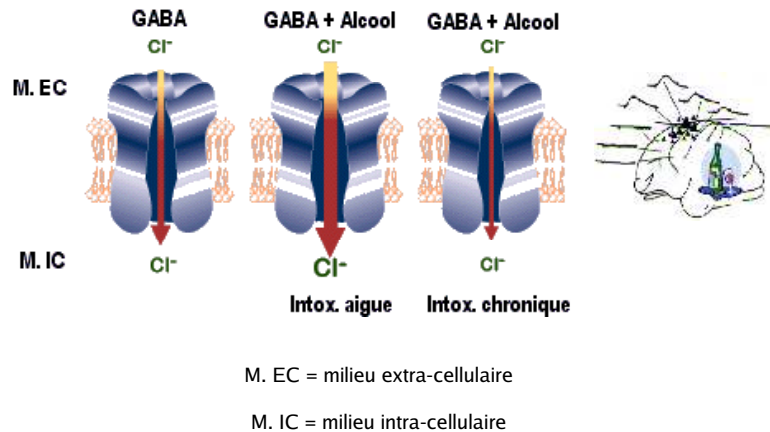
EFFETS DE L'ALCOOL

L'alcool a des effets directs sur la "fluidité" de la membrane neuronale : en cas de prise aiguë, la membrane devient "hyper fluide" - en cas de prise chronique, la membrane devient "hyper rigide" (rôle du cholestérol).

L'alcool se lie à de nombreux récepteurs du système nerveux central comme les récepteurs glutamatergiques NMDA, les récepteurs GABA_A, les récepteurs sérotoninergiques et nicotiniques. Il joue un rôle dans l'augmentation de la libération de la dopamine dans le système méso cortico limbique.

- La prise aiguë d'alcool entraîne une diminution de la transmission glutamatergique (récepteurs NMDA au glutamate - acide aminé excitateur) et une potentialisation de la réponse GABAergique (récepteurs GABA_A). Les effets sont déprimeurs du système nerveux central - ce qui explique les pertes d'équilibre (par effets de l'alcool sur les neurones du cervelet) et la survenue d'un possible "coma" éthylique. La prise aiguë d'alcool facilite l'endormissement et augmente la quantité de sommeil lent profond mais retarde l'apparition du sommeil paradoxal, qui est alors très fragmenté par les éveils ou le stade 1 de sommeil lent léger, la fragmentation étant très importante en fin de nuit (voir : **insomnie et alcool**). La consommation d'alcool favorise, entre autres, la **survenue de ronflements et d'apnées dans le sommeil**.
- La prise chronique d'alcool entraîne une "hypersensibilité" des récepteurs glutamatergiques (récepteurs NMDA au glutamate, acide aminé excitateur - effet neurotoxique) et une "désensibilisation" des récepteurs GABAergiques (récepteurs GABA_A). Les effets sont alors préférentiellement **excitateurs et neurotoxiques** - ce qui explique les effets délétères sur le comportement (tremblements, crises d'épilepsie, délirium tremens) qui peuvent être observés lors d'un sevrage brutal. Dans l'alcoolisme chronique, le sommeil est profondément désorganisé; il est fragmenté par de nombreux éveils et ne contient plus de stade 4 de sommeil lent profond; le sommeil paradoxal reste très instable.

Ainsi, par effet sur les récepteurs GABA_A, l'alcool peut amplifier (intoxication aiguë) ou diminuer (intoxication chronique - "désensibilisation" des récepteurs GABA_A) les effets inhibiteurs des produits sédatifs et hypnotiques au niveau de leurs sites d'action dans le cerveau. De ce fait, la consommation de BZD avec de l'alcool peut être très préjudiciable.



En outre, de part les effets de l'alcool sur les cellules hépatiques :

- Une consommation aiguë d'une forte dose d'alcool peut inhiber le métabolisme d'un médicament et retarder son élimination. En effet, l'alcool entre en compétition avec le traitement en monopolisant les enzymes métaboliques nécessaires à sa dégradation. Cette interaction prolonge la disponibilité du médicament : l'alcool potentialise l'effet thérapeutique et augmente les risques d'apparition d'effets secondaires.
- Une ingestion chronique d'alcool peut, au contraire, activer les enzymes du métabolisme du médicament, et accélérer son élimination, ce qui diminue l'efficacité du traitement. Une fois activés, les enzymes peuvent exercer leur action même en l'absence d'alcool, perturbant ainsi le métabolisme de certains traitements plusieurs semaines après l'arrêt de la consommation d'alcool. Pour cette raison, les buveurs chroniques récemment abstinents nécessitent une posologie supérieure à la normale afin d'obtenir l'effet thérapeutique attendu. Certaines enzymes activées peuvent même transformer les médicaments en produits toxiques, qui provoquent alors des lésions hépatiques ou des lésions sur d'autres organes.

VOIR :

- SOMMEIL ET SANTÉ

LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES DE L'ALCOOLISME - HORS SITE



Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

	NEUROPHYSIOLOGIE
	LE NEURONE
	LA SYNAPSE <ul style="list-style-type: none"> ● La synapse chimique <ul style="list-style-type: none"> ● Les PPSE ● Rôle des dendrites ● Les PPSI ● La neuromodulation
	LA MEMBRANE <ul style="list-style-type: none"> ● Composition <ul style="list-style-type: none"> ● Rôle des protéines ● Régionalisation des canaux
	LE POTENTIEL DE REPOS <ul style="list-style-type: none"> ● Définition <ul style="list-style-type: none"> ● Propriétés électriques ● Mécanismes ioniques ● Mécanismes membranaires
	LE POTENTIEL D'ACTION <ul style="list-style-type: none"> ● Définition <ul style="list-style-type: none"> ● Propriétés ● Mécanismes membranaires
	LES NEUROMÉDIATEURS <p>Classiques</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Acétyl choline ● Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> ○ Catécholamines ○ Sérotonine - Histamine ● Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> ○ Excitateurs ○ Inhibiteurs <p>Les neuropeptides</p> <p>Les autres neuromédiateurs</p>
	ANIMATIONS FLASH
	LIVRES ET LIENS
	LE SYSTEME NERVEUX
	LE SOMMEIL
	SOMMAIRE

LES NEUROPEPTIDES

Les neurones du système nerveux central (SNC) contiennent une incroyable variété de peptides (> 40) dont la distribution dans le cerveau est à chaque fois distincte. Nombre de ces peptides avaient été identifiés comme messagers chimiques dans d'autres tissus : hypothalamus, hypophyse, glandes endocrines, système digestif ..

Un groupe important de peptides : les **peptides opioïdes** ont été découverts car ils étaient **chimiquement proches de la morphine** et ont été qualifiés de morphines endogènes ou endorphines. La morphine est le ligand exogène des récepteurs dont les peptides opioïdes sont les ligands endogènes. Ces peptides interviennent essentiellement dans le **contrôle de la douleur**.

Synthèse : Les peptides, habituellement formés à partir d'un précurseur plus ou moins long, **sont synthétisés dans le corps cellulaire du neurone**, au niveau des ribosomes transportés dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux (RE). Ils passent ensuite dans l'appareil de Golgi puis, de là, dans des vésicules de sécrétion. Ces **vésicules de sécrétion sont transportées par le transport axonal antérograde rapide jusque dans les terminaisons de l'axone du neurone peptidergique**. Il y a donc un **long chemin à parcourir entre le lieu de synthèse (soma) et le lieu de sécrétion (terminaisons axonales)**. Dans de nombreux cas, un **même précurseur** donne par clivage plus d'un peptide physiologiquement actif (Pro-opiomélanocortine POMC => -endorphine, -MSH & ACTH).

Dégradation : Les peptides sont **dégradés par des endopeptidases**. Il faut noter qu'il n'y a pas de **mécanisme de recapture à haute affinité** comme pour les neuromédiateurs "classiques". Ainsi, **les peptides ne sont pas dégradés rapidement** et, persistant dans le milieu extracellulaire, **ils peuvent agir pendant des périodes de temps plus longues** (qq. secondes à qq. minutes). Les neurones disposent ainsi de deux systèmes de communication ("classique" & peptidergique) qui leur permettent de largement varier le décours et l'amplitude des réponses postsynaptiques.

Fixation : Les peptides de la famille des tachykinines (substance P) comme les peptides opioïdes agissent sur des récepteurs liés aux protéines G.

En règle générale, tous ces neuropeptides sont associés (**colocalisation**), dans une terminaison synaptique, à un autre neuromédiateur dit "classique" ou à un autre neuropeptide. Dans ce cas, c'est l'organisation de l'activité de la voie afférente qui contrôle la substance libérée (l'ACh & le VIP sont libérés par la même terminaison à des fréquences de stimulation différentes) ou il y libération synchrone des neuromédiateurs avec interaction des diverses substances (**neuromodulation**) dans les régions pré ou postsynaptiques (la substance P diminue l'excitation des neurones pyramidaux du cortex en réponse à l'ACh).

LES AUTRES MÉDIATEURS NEURONAUX

De nombreuses molécules peuvent intervenir dans les régulations cellulaires du système nerveux. Certaines d'entre elles sont fréquemment avancées comme neuromodulateurs, bien que leurs fonctions de messagers neuronaux ne soient pas toujours clairement établies.

L'**adénosine** et l'**adénosine triphosphate (ATP)** jouent un rôle neuromodulateur. Les taux tissulaires d'adénosine et d'ATP varient beaucoup selon les conditions physiologiques. À l'état normal, le taux d'ATP est quelques centaines de fois supérieur à celui de l'adénosine. L'anoxie aiguë entraîne une augmentation immédiate de l'adénosine et une chute de l'ATP : le rapport adénosine/ATP s'inverse totalement. L'adénosine semble intervenir comme une "molécule de l'urgence", surtout dans le cœur qui manque d'oxygène. Elle induit une bradycardie, avec des effets chronotrope et inotrope négatifs. La diminution de la contractilité cardiaque est une protection, lors par exemple de l'exercice physique. L'adénosine induit également une vasodilatation au niveau musculaire au cours de l'exercice physique ou au cours de l'hypoxie. Cette vasodilatation compense en partie le besoin local en oxygène.

Le **monoxyde d'azote (NO)** est présent dans les neurones, la glie et l'endothélium vasculaire. Ce gaz dissous, qui diffuse rapidement au travers des membranes, joue un rôle certain dans les phénomènes liés à l'ischémie. Son intervention est aussi proposée dans les phénomènes de potentialisation à long terme (mémoire) et de plasticité neuronale.

Les **hormones**, enfin, libérées dans la circulation sanguine, sont distinctes des neurotransmetteurs. Néanmoins, il existe des récepteurs hormonaux dans le cerveau. La mélatonine, sécrétée par l'épiphysse, présente un cycle de sécrétion lié à l'éclaircissement. Des récepteurs à la mélatonine sont identifiés dans le noyau supra-chiasmatique de l'hypothalamus. Les hormones stéroïdes jouent un rôle sur la mémoire à long terme et dans la vigilance (progestérone : somnolence). On a pu mettre en évidence un site de liaison des stéroïdes couplé aux récepteurs GABA-A, par lequel les stéroïdes pourraient diminuer la fréquence d'ouverture de l'ionophore Cl⁻ (site d'action membranaire / sites intracellulaires jusqu'ici connus des hormones stéroïdiennes). La corticostérone faciliterait le transport du tryptophane et entraînerait une augmentation de la synthèse de 5-HT. Ceci souligne combien **les deux grands systèmes de communication intercellulaire de l'organisme, que sont le système nerveux et le système hormonal, sont étroitement interconnectés**.



Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

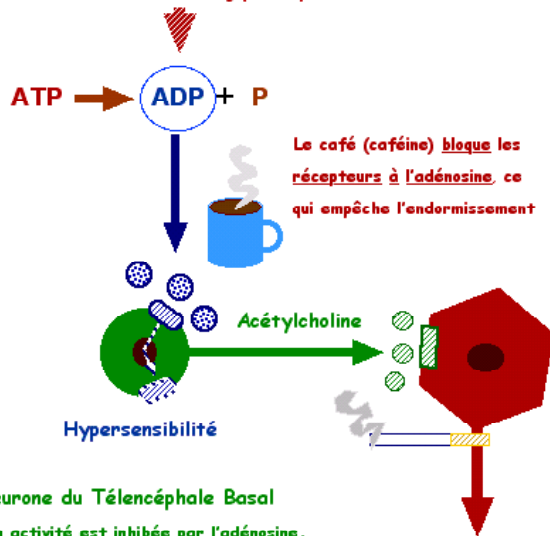
LE SOMMEIL SUR LE NET
LIVRES REVUES
ANIMATIONS FLASH
LE SOMMEIL
L'HYGIÈNE DU SOMMEIL <ol style="list-style-type: none"> 1. A chacun son sommeil 2. Une bonne hygiène de sommeil
PHYSIOLOGIE DU SOMMEIL
Vigilance et Homéostasie
Les états de vigilance <ol style="list-style-type: none"> 1. Anatomie 2. La polygraphie de sommeil <ul style="list-style-type: none"> o L'électroencéphalogramme o La polygraphie <ul style="list-style-type: none"> o L'éveil o Le SL léger o Le SL profond o Le Sommeil Paradoxal o L'hypnogramme 3. Les mécanismes du sommeil <ul style="list-style-type: none"> o Eveil o Sommeil lent o Sommeil paradoxal 4. Les parasomnies
La chronobiologie <ol style="list-style-type: none"> 1. Les rythmes biologiques 2. Les synchronisateurs externes 3. Modulation circadienne
PATHOLOGIES DU SOMMEIL
LE SYSTÈME NERVEUX
LE NEURONE
SOMMAIRE

CAFÉ, CIGARETTES ET SOMMEIL

Des vertus dormitives de l'adénosine.
 Edmund G. CAPE, Radhika BASHEER, Robert W. McCARLEY
 La Recherche - Le sommeil et le rêve - Hors Série n° 3 - Avril 2000 p. 54 - 56.

La concentration cérébrale moyenne en adénosine dépend de l'état énergétique global du système nerveux central. L'adénosine, produit de dégradation de l'ATP, a des vertus dormitives ..

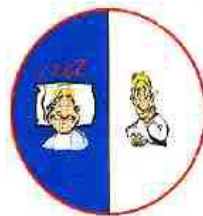
A l'éveil, l'activité corticale entraîne une forte consommation d'ATP et l'accumulation d'adénosine (ADP), son produit de dégradation, dans le télencéphale basal - structure responsable de l'innervation cholinergique de plus de 80% des neurones corticaux.



Neurone du Télencéphale Basal
 Son activité est **inhibée** par l'**adénosine**.
 Il y a donc diminution de la production d'**acétylcholine** entraînant une **ralentissement** de l'activité corticale, soit un **endormissement**.

Neurone Cortical
 La cigarette (nicotine) **active** les **récepteurs nicotiques** à l'**acétylcholine**.
 Il y a donc **hyperactivité** corticale et **éveil**.

Télencéphale Basal



Acétylcholine



Le **sommeil lent** - par diminution du métabolisme basal - va permettre la reconstitution des réserves d'ATP tout en baissant le niveau de l'adénosine accumulée.

En cas de **privation de sommeil** ou d'**insomnie**, nous sommes en "**dette de sommeil**" : moins nous dormons, plus nous avons besoin de dormir. Il semble que la privation de sommeil - par les taux élevés d'adénosine accumulée - entraîne une **augmentation de la sensibilité des récepteurs** du télencéphale basal à l'**adénosine** (rétro-contrôle positif - **hypersensibilité**). L'activation des récepteurs à l'adénosine provoque - de part une série de réactions en chaîne - une augmentation de la transcription (ARN messenger) du gène codant pour les récepteurs à l'adénosine et donc, une apparition d'un plus grand nombre de ces récepteurs.