

GABA

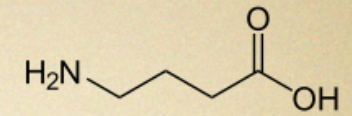
Gérard Rondouin

Unité de Neurophysiologie Clinique

Département de Neurologie

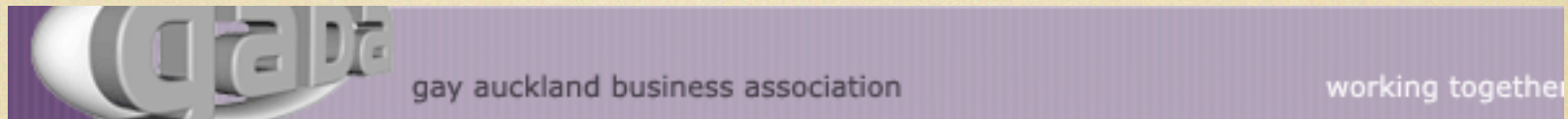
CHU Montpellier

GABA

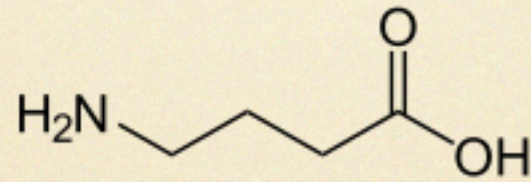


Global Approach to Brain Activity

Greater Arizona Bicycling Association

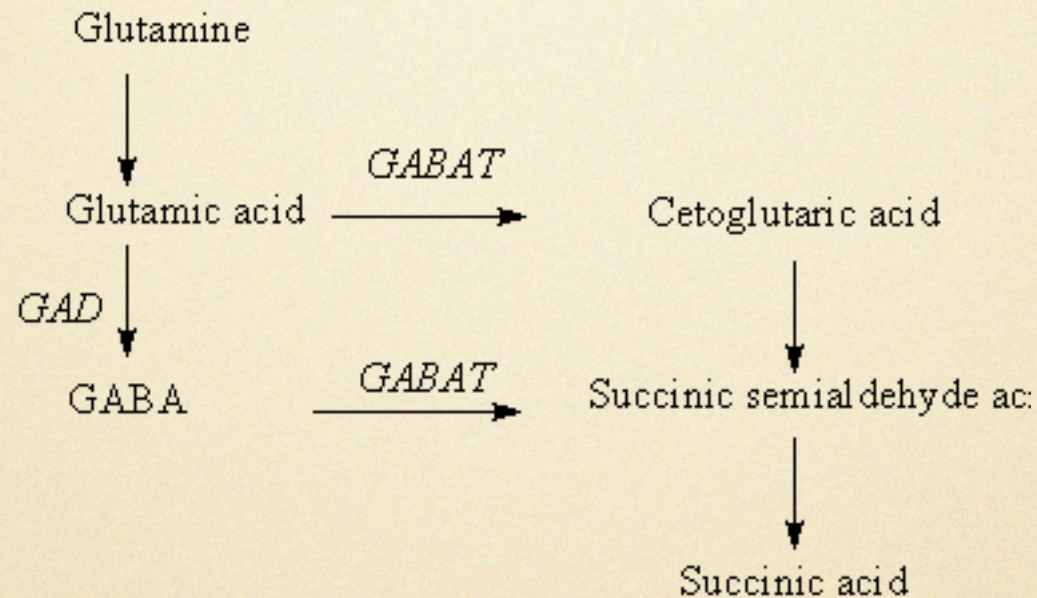
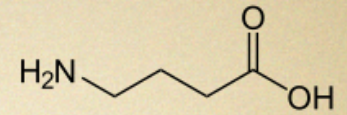


Acide gamma-amino butyrique



GABA

Synthèse et Métabolisme

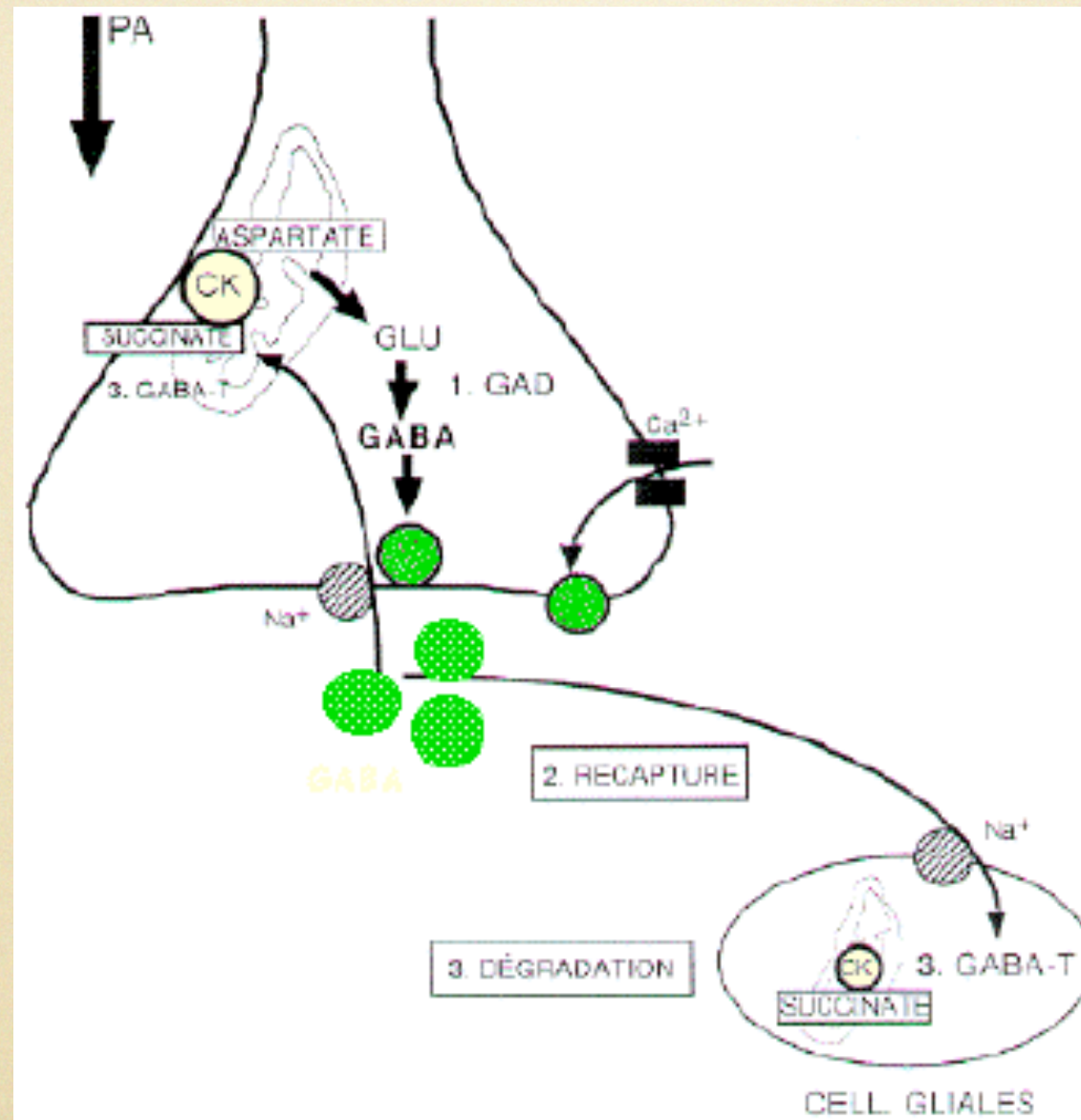
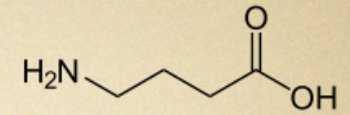


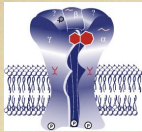
GABAT = GABA transaminase

CAD = Glutamic acid decarboxylase

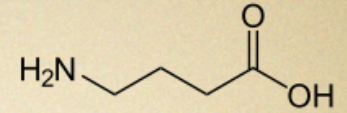
SSAD = Succinic semialdehyde acid dehydrogenase

Synthèse et Métabolisme



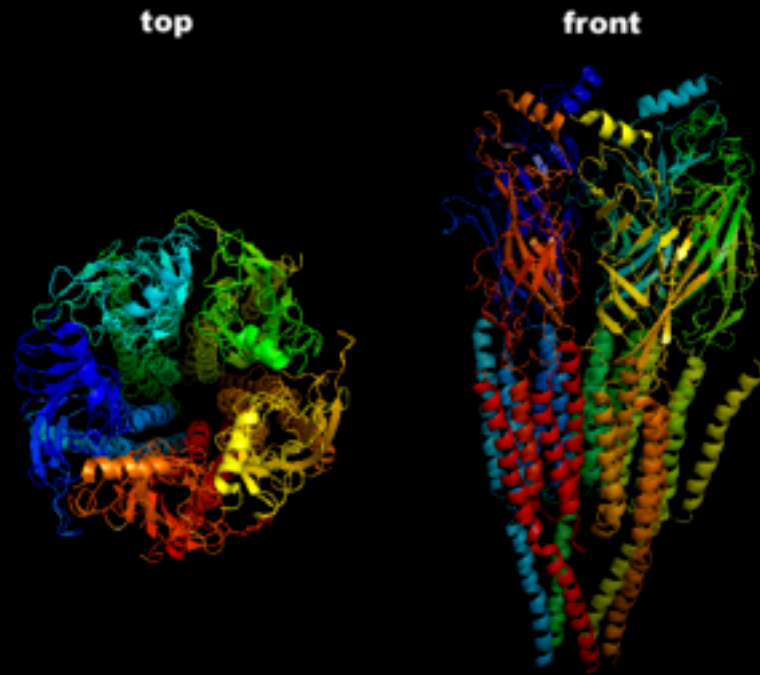


Récepteur GABA_A

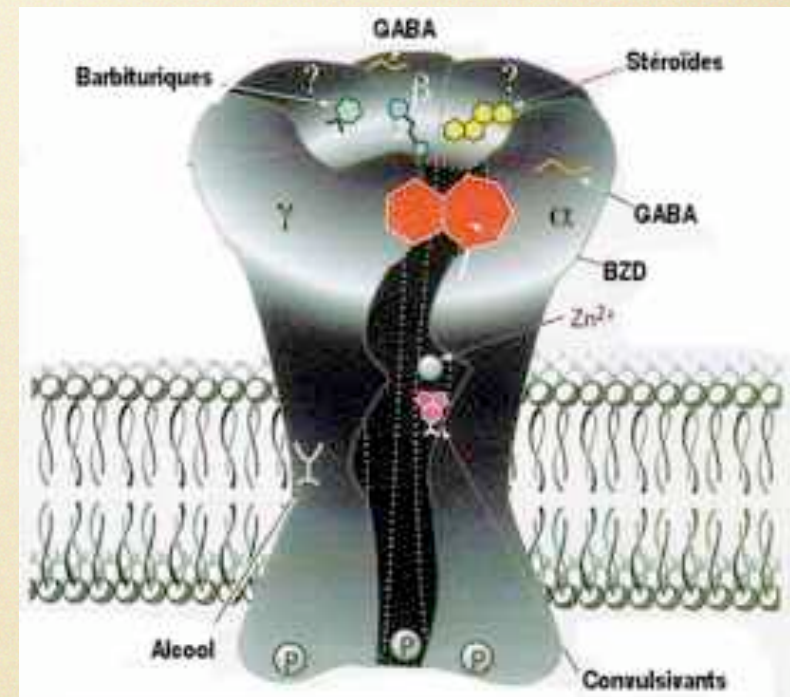
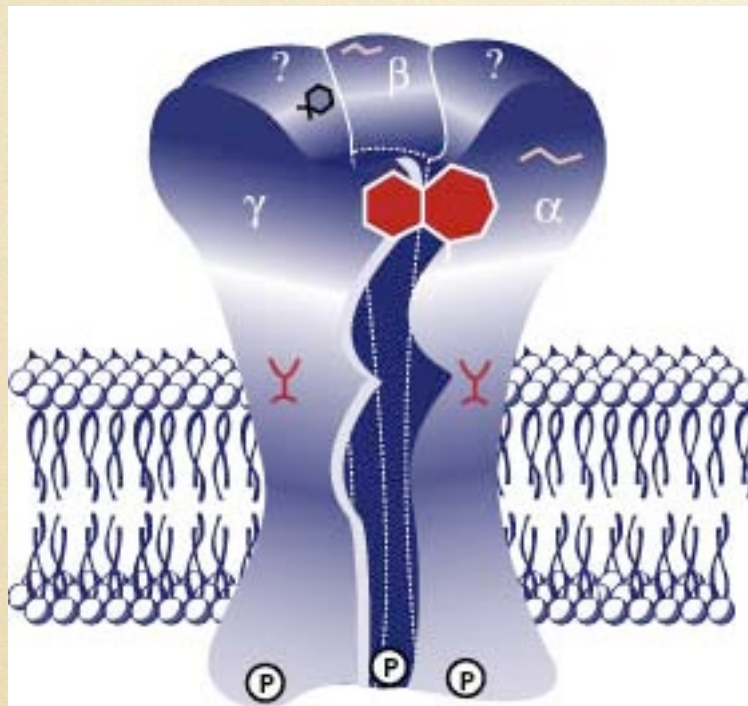
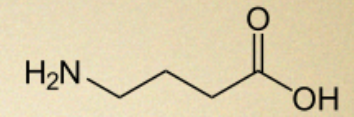


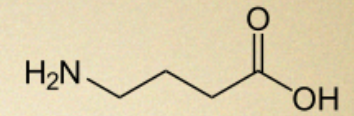
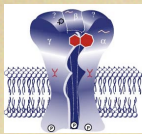
Récepteur ionotrope appartenant à la famille des canaux à cinq sous-unités contenant un pont disulfure caractéristique dans la partie extracellulaire ("cys-loop").

Récepteur GABA_A

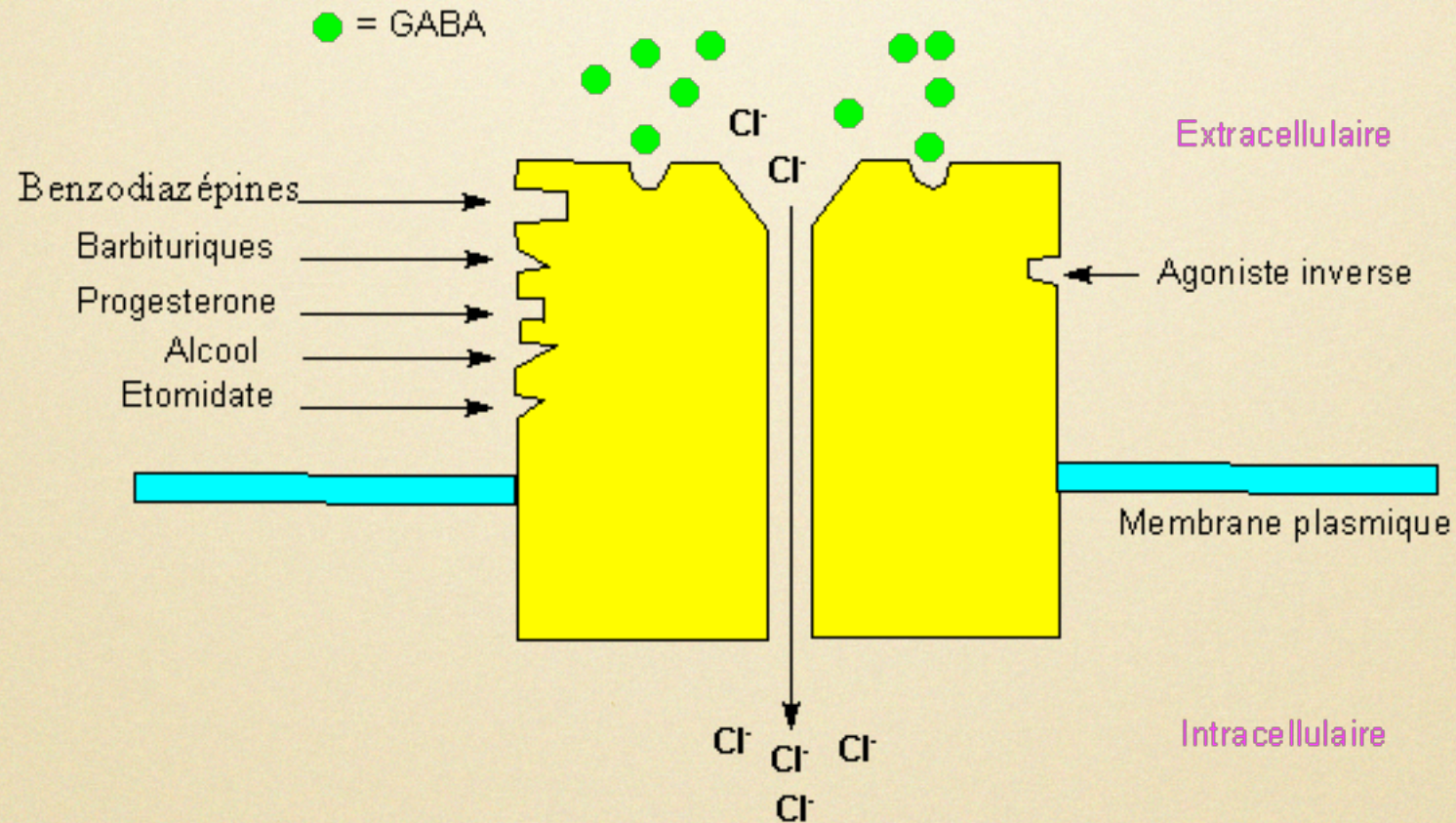


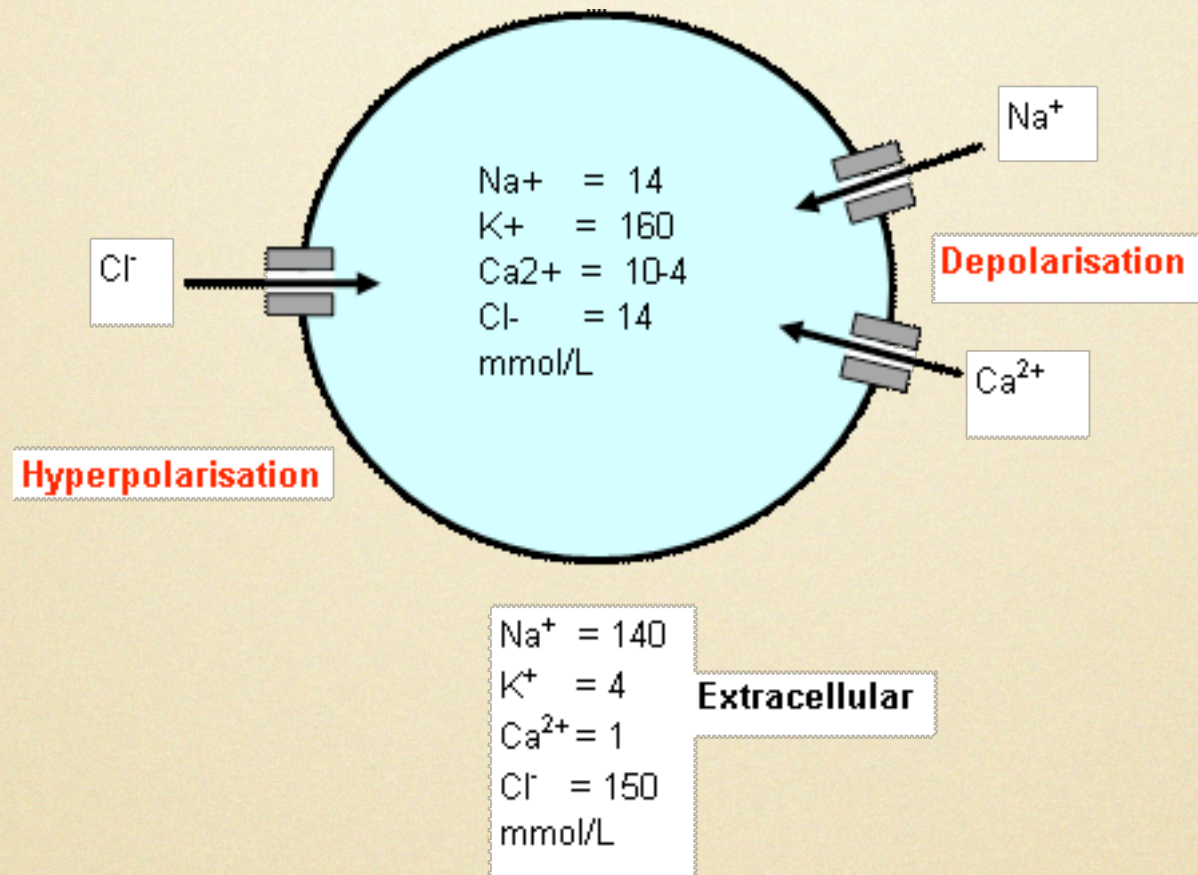
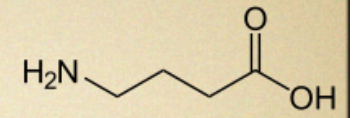
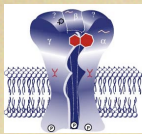
Récepteur GABA_A

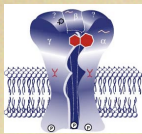




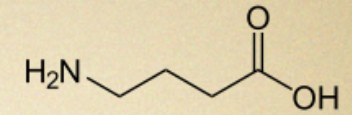
Récepteur GABA_A



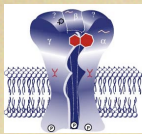




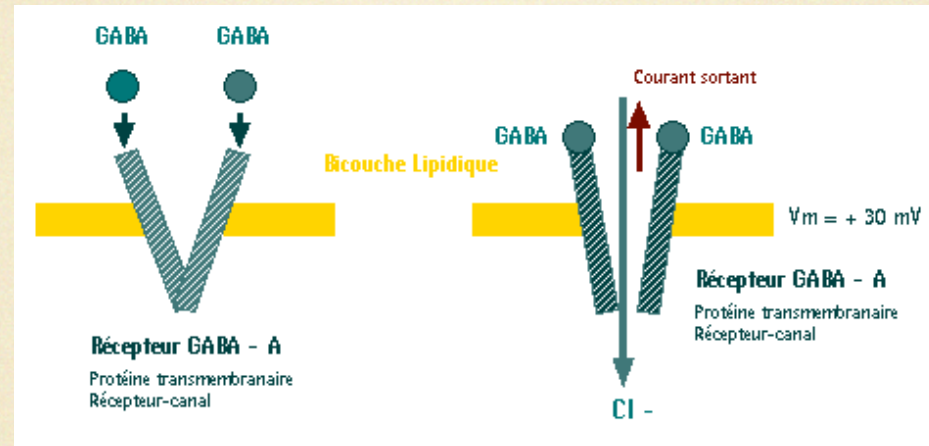
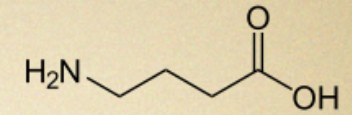
Récepteur GABA_A



ouverture	fermeture
<i>entrée de Cl⁻</i>	<i>inhibition d'entrée de Cl⁻</i>
Anxiolytique	Anxiogène
Sédatif hypnotique	Stimulant
<i>Anticonvulsivant</i>	<i>Proconvulsivant</i>
Amnésiant	Promnésiant
Myorelaxant	

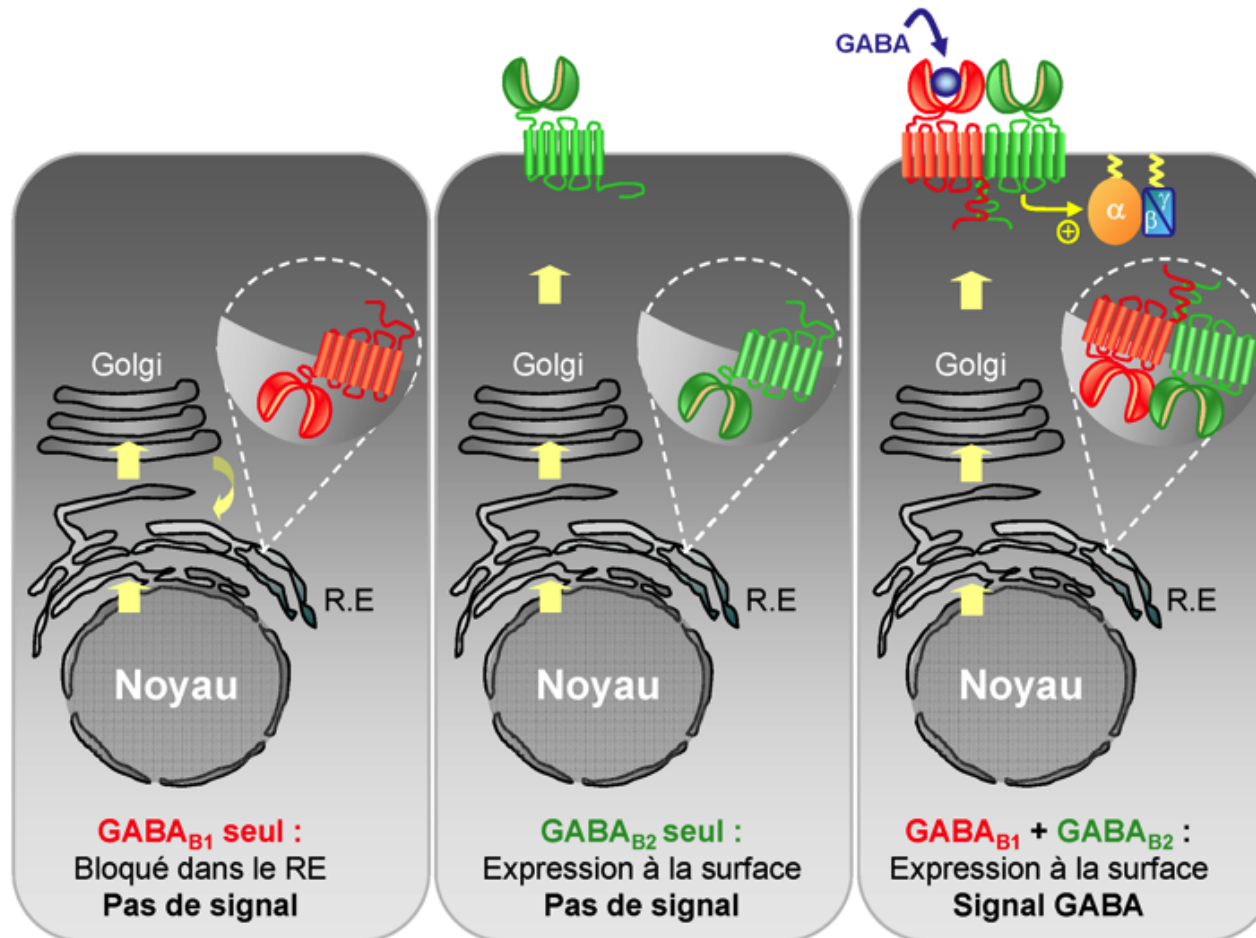
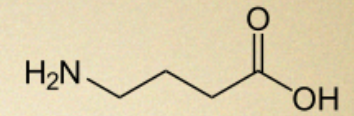


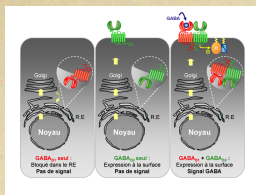
Récepteur GABA_A



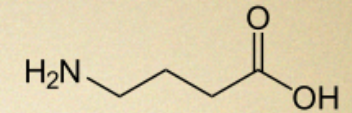
Agoniste	Antagonistes
<i>muscimol</i>	<i>bicuculline</i>
	<i>picrotoxine</i>

Récepteur GABA_B

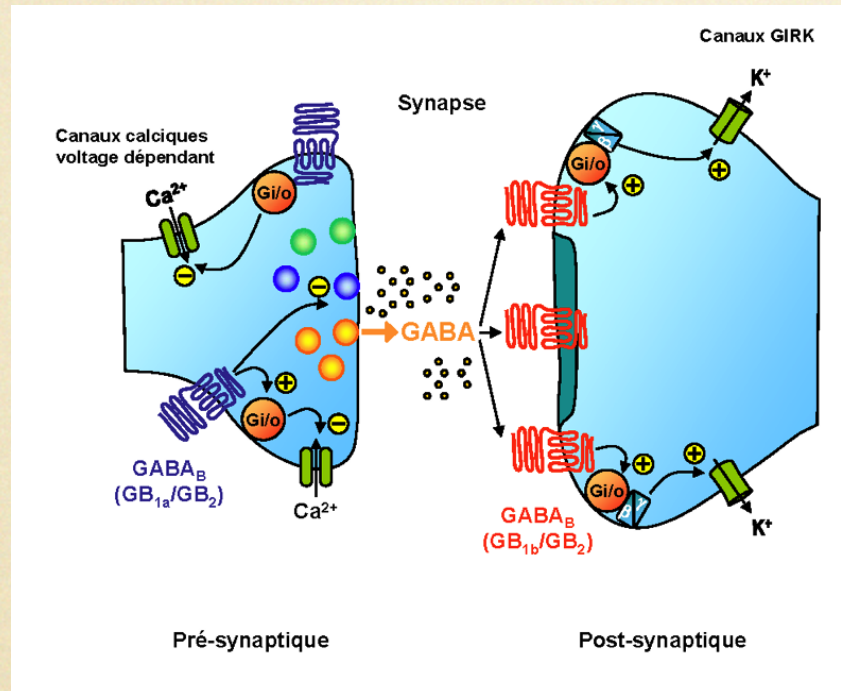




Récepteur GABA_B

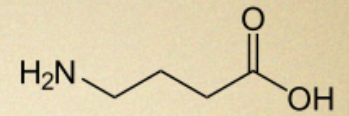


G-protein coupled receptor

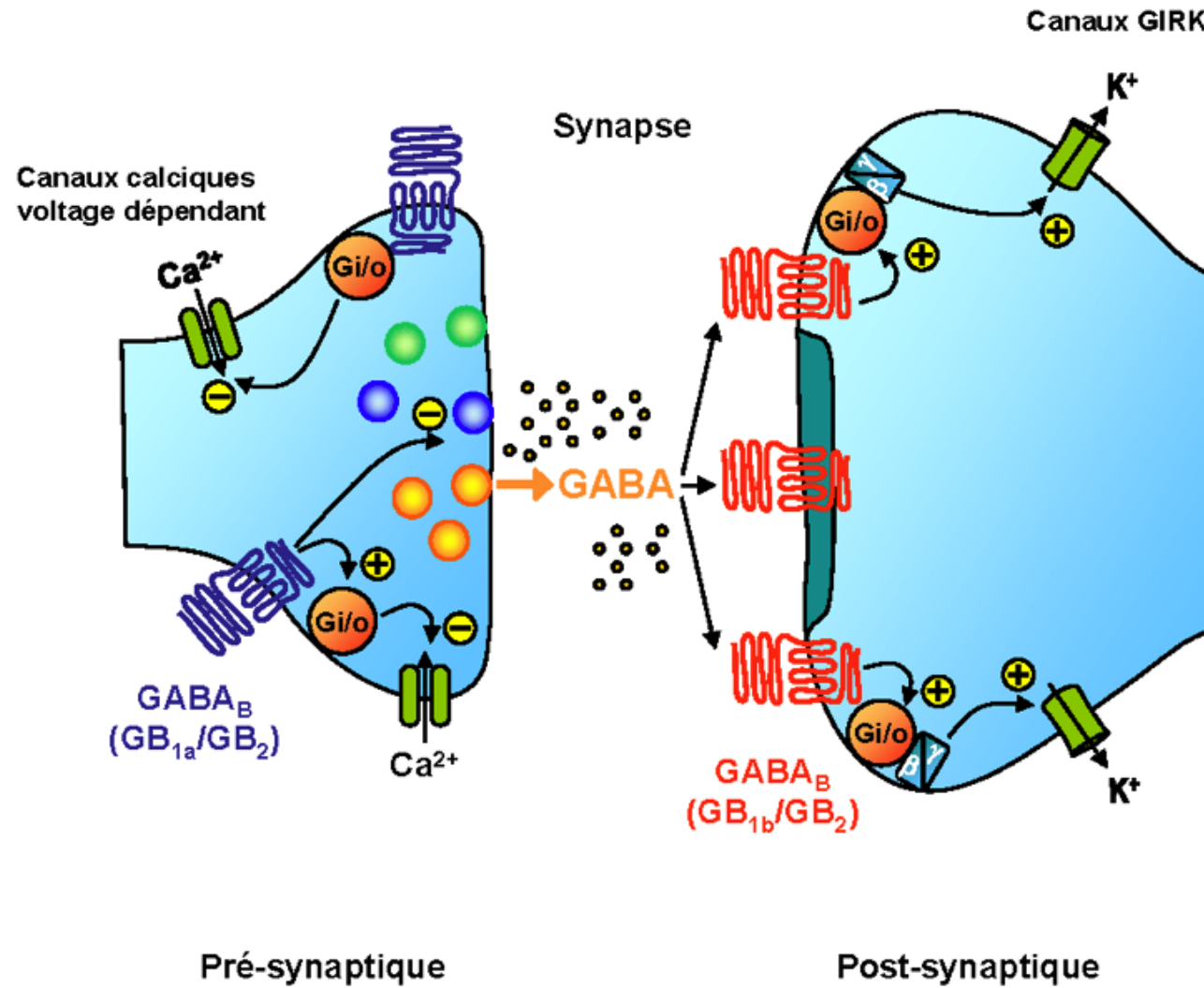
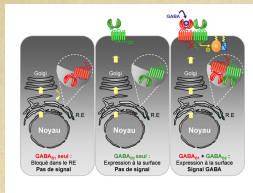


agoniste	antagoniste
baclofène	CGP 56119

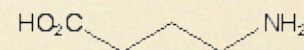
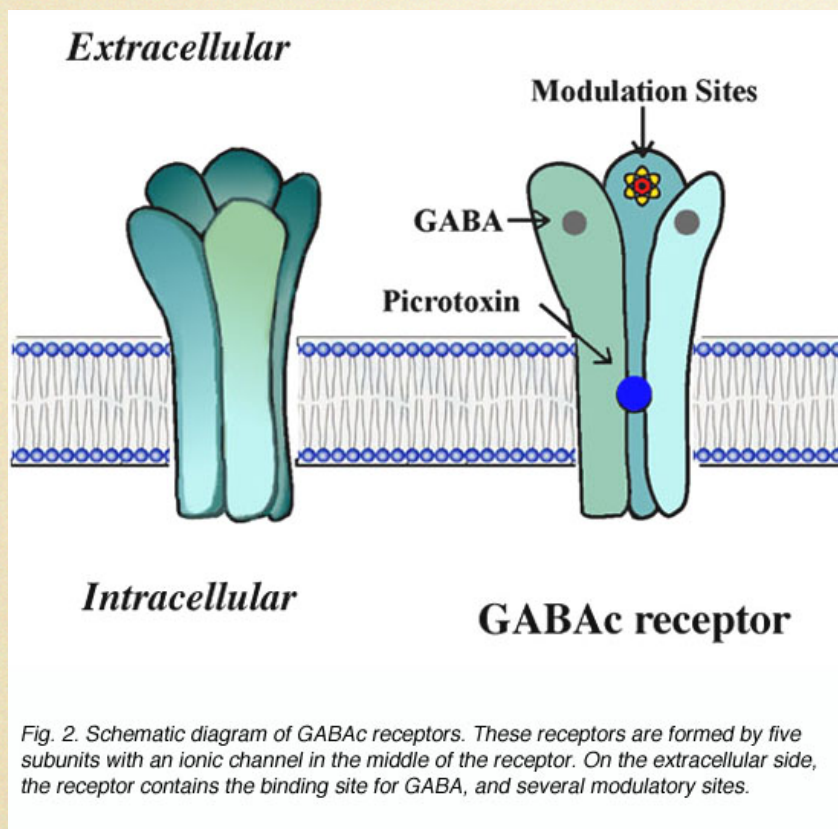
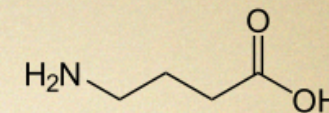
Le récepteur GABAB est associé à une protéine Go ou Gi (protéines liant le GTP). La protéine Go peut être couplée à un canal calcique (Ca²⁺) ou à un canal potassique (K⁺). Couplée à un canal Ca²⁺, elle entraîne une diminution des courants calciques et donc, une diminution de la libération du neurotransmetteur 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.



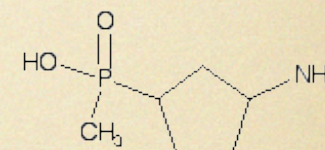
Récepteur GABA_B



Récepteur GABA_c

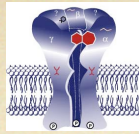
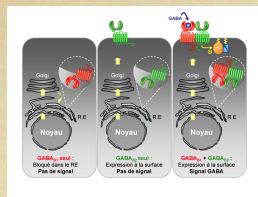


(1)

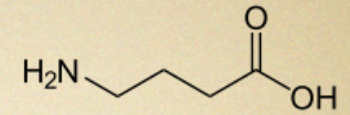


(2)

alkyl phosphinic acids, analogues of GABA : selective GABAC antagonists.



Récepteurs GABA

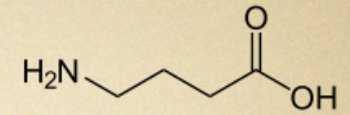
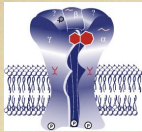


* Les sites GABA_A sont retrouvés en fortes concentrations dans le cortex cérébral, les noyaux thalamiques et la couche granulaire du cervelet. Ils sont majoritairement postsynaptiques : leur activation est responsable de potentiels postsynaptiques inhibiteurs classiques.

* 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.

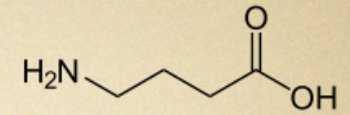
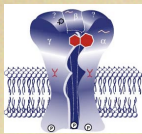
* Les sites GABA_C sont retrouvés dans la rétine



Récepteur GABA_A

Hétérogénéité de structure du récepteur GABA_A

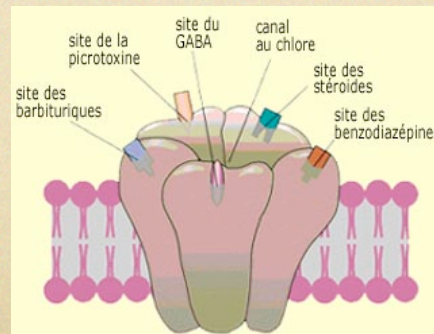
Le récepteur GABA_A est une glycoprotéine transmembranaire formée de 4 sous-unités, alpha, bêta, gamma et delta, actuellement reconnues. Il est sensible au muscimol (agoniste) comme à la bicuculline et à la picrotoxine (antagonistes). Il existe plusieurs types de récepteurs GABA_A, différents entre eux 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.

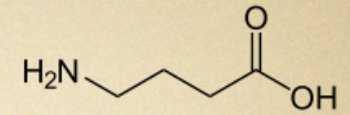
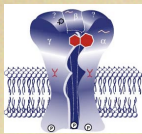


Récepteur GABA_A

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.



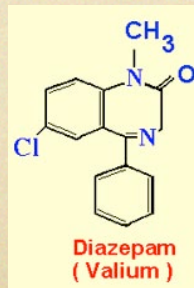


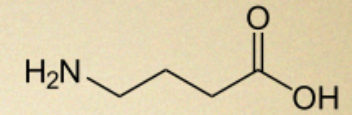
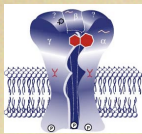
Récepteur GABA_A

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 : 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 :

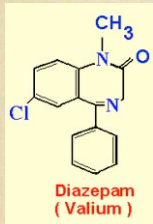
1. pharmacodynamiques : certaines molécules ont un effet dominant, par exemple un effet anxiolytique ou hypnotique relativement plus important que les autres effets, sans que l'on en connaisse précisément l'explication.

2. pharmacocinétiques : la rapidité et la durée d'action expliquent beaucoup des différences entre molécules et leurs indications préférentielles.





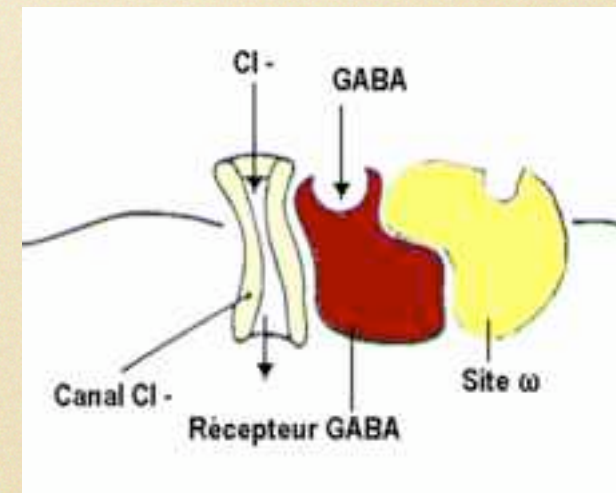
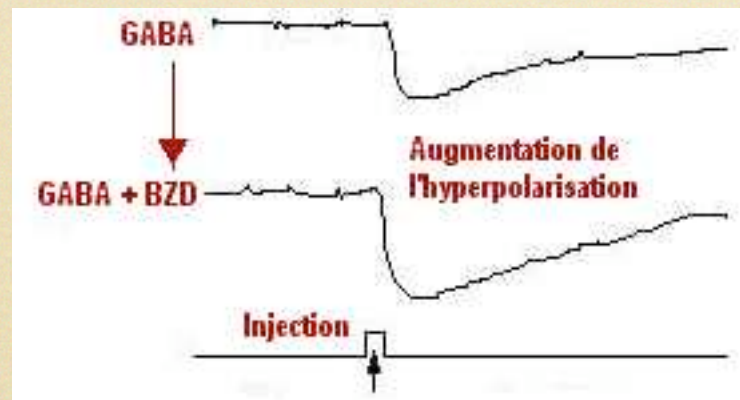
Récepteur GABA_A

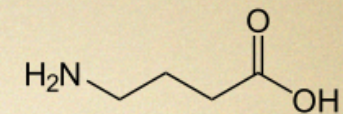
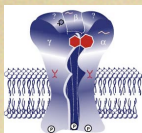


L'adjonction de BZD au GABA potentialise l'effet du GABA - en augmentant la fréquence d'ouverture du canal Cl⁻.

Le site récepteur au GABA serait situé dans le large domaine extra-cellulaire de la sous-unité de type bêta.

La sous-unité gamma est nécessaire à l'action des BZDs.





Récepteur GABA_A

Les BZDs se lient au site récepteur des BZDs, nommé ω , faisant partie du complexe macromoléculaire GABA_A - canal chlore (CMGC).

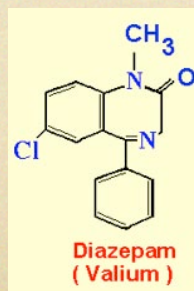
Récepteur BZD1 ou ω 1

Récepteur BZD2 ou ω 2

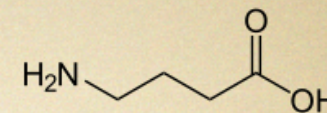
Récepteur BZD3 ou ω 3 essentiellement périphériques

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 BZD «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.

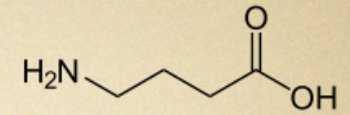
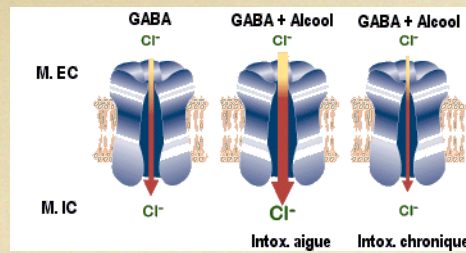


Rôles du GABA



Role of the GABA Transporter in Epilepsy George B. Richerson and Yuanming Wu

The GABA transporter plays a well-established role in reuptake of GABA after synaptic release. The anticonvulsant effect of tiagabine appears to result largely from blocking this reuptake. However, there is another side to the GABA transporter, contributing to GABA release by reversing in response to depolarization. We have recently shown that this form of GABA release is induced by even small increases in extracellular $[K^+]$, and has a powerful inhibitory effect on surrounding neurons. This transporter-mediated GABA release is enhanced by the anticonvulsants gabapentin and vigabatrin. The latter drug also potently increases ambient $[GABA]$, inducing tonic inhibition of neurons. Here we review the evidence in support of a physiological role for GABA transporter reversal, and the evidence that it is increased by high-frequency firing. We postulate that the GABA transporter is a major determinant of the level of tonic inhibition, and an important source of GABA release during seizures. These recent findings indicate that the GABA transporter plays a much more dynamic role in control of brain excitability than has previously been recognized. Further defining this role may lead to a better understanding of the mechanisms of epilepsy and new avenues for treatment.



Rôles du GABA

GABA Effects on Neurogenesis: An Arsenal of Regulation

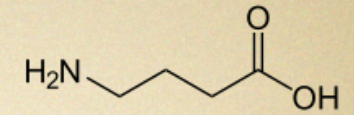
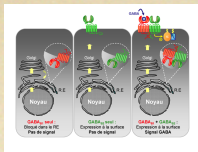
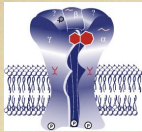
Ti-Fei Yuan¹

The well-known inhibitory neurotransmitter GABA is excitatory to immature neurons during development as well as to neural progenitor cells during adult neurogenesis. Recent evidence indicates that GABA plays a role in regulating neurogenesis in various situations. This journal club paper aims to provide a skeleton description of GABA regulation of neurogenesis, describing some of the disparate mechanisms and scenarios in which it is involved.

Low GABA Levels Linked to Panic Disorder

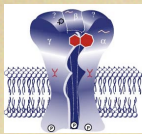
A Gene for Alcoholism is Discovered

Researchers at Washington University and 5 other centers have combined forces to identify a gene that is associated with alcoholism in some families. The scientists focused on a region of chromosome 15 that contains several genes involved in the movement of a brain chemical called GABA between neurons. One version of the gene, GABRG3, was found statistically linked (associated) with alcoholism in the affected families.

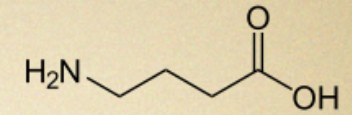


Pharmacologie

Gabamimétiques directs

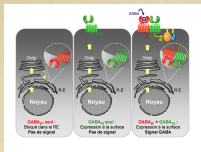


Pharmacologie

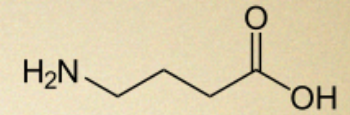


Propofol	DIPRIVAN* Inj
Halothane	FLUOTHANE* Sol inhal
Isoflurane	FORENE*
Enflurane	ETHRANE*
Desflurane	DESFLURANE*
Sévoflurane	SEVORANE*

Anesthésiques volatils



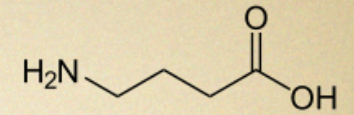
Pharmacologie



agoniste du récepteur GABA-B

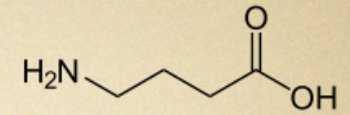
Baclofène LIORÉSAL*

Pharmacologie



Gabamimétiques indirects

Pharmacologie



Inhibition du catabolisme

Vigabatrin

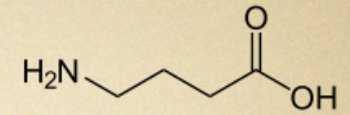
Le vigabatrin inhibe sélectivement la GABA transaminase

Traitement des épilepsies rebelles

épilepsies partielles

traitement des spasmes infantiles (Syndrome de West)

Pharmacologie



Augmentation de la synthèse et inhibition de la recapture

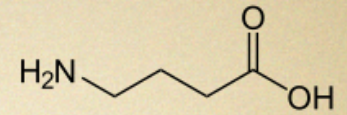
Gabapentine

La gabapentine augmente la synthèse de GABA en stimulant l'activité de la glutamate décarboxylase et augmente sa libération au niveau synaptique.

Traitement des épilepsies partielles avec ou sans crise généralisée secondaire

NEURONTIN*

Pharmacologie



Augmentation de la synthèse et inhibition de la recapture

Prégabalin

isobutylGABA

pourrait augmenter la synthèse de GABA en stimulant l'activité de la glutamique acide décarboxylase mais agirait aussi sur les canaux calciques voltage-dépendants.
douleurs neuropathiques

épilepsies partielles
anxiété

LYRICA*

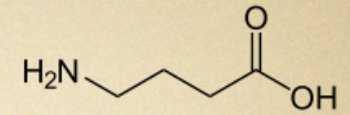
Tiagabine

inhibe la recapture de GABA par les neurones et les cellules gliales.

épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées, résistantes

GABITRIL*

Pharmacologie



Augmentation de la synthèse et inhibition de la recapture

Stiripentol

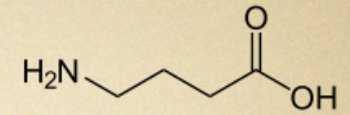
inhibiteur de la recapture

Anticonvulsivant

Traitement de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson

Diacomit

Pharmacologie



Acide valproïque

Mécanisme d'action complexe : effet gabamimétique, effet antagoniste du glutamate et inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants.

activation de la GABA décarboxylase ---> augmentation de la synthèse
inhibition de la GABA transaminase ----> diminution du catabolisme.

-----> élévation de la concentration de GABA cérébral

DÉPAKINE*

MICROPAKINE*

Prodrogues de l'acide valproïque

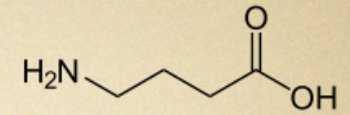
divalproate de sodium

valpromide

Divalproate de sodium DÉPAKOTE*

Valpromide DEPAMIDE*

Pharmacologie



Modulateurs allostériques du récepteur GABAA

Modulent la sensibilité du récepteur GABA-A à l'effet du GABA

Ils peuvent favoriser (ou réduire) l'effet du GABA

benzodiazépines
barbituriques
stéroïdes.

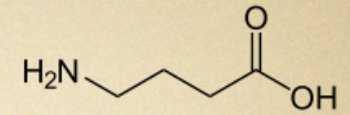
Bzd

- * Ouvreurs des canaux chlorure GABA-dépendants.
- * iAgonistes inverses.

Des β -carbolines pourraient jouer un rôle de ligands endogènes.

neuropeptide d'origine endogène, appelé « diazepam binding inhibitor
flumazénil

Pharmacologie



Benzodiazépines anxiolytiques

Diazépam

VALIUM

Bromazépam

LEXOMIL

Nordazépam

NORDAZ*

Benzodiazépines anxiolytiques

Oxazépam

SÉRESTA*

Clorazépate

TRANXENE*

Clobazam

URBANYL*

Clotiazépam

VÉRATRAN*

Alprazolam

XANAX*

Loflazépate

VICTAN*

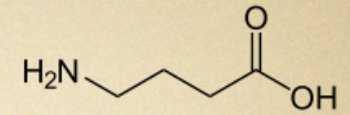
Prazépam

LYSANXIA*

Lorazépam

TÉMESTA* Cp 1 et 2,5 mg

Pharmacologie



Benzodiazépines antiépileptiques

Clonazépam

effet anticonvulsivant prédominant

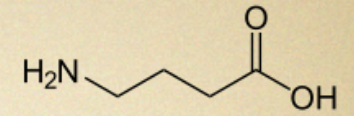
Lennox-Gastaut et syndrome de West.
états de mal convulsif.

RIVOTRIL*

Diazépam injectable

états de mal épileptique.

Pharmacologie

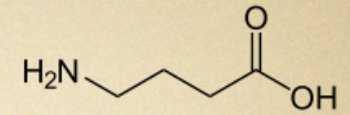


Benzodiazépines anesthésiques

Midazolam

HYPNOVEL*

Pharmacologie



Antagoniste des benzodiazépines

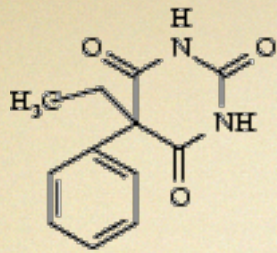
Flumazénil

traitement des intoxications par benzodiazépines

interruption d'une sédation induite par une benzodiazépine utilisée lors de brèves interventions

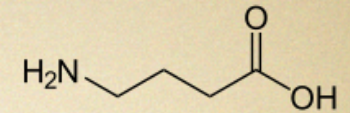
encéphalopathie hépatique

ANEXATE*



Phénobarbital

Pharmacologie



Barbituriques

Agonistes des récepteurs allostériques

Favorisent l'ouverture du canal Cl⁻ en augmentant sa durée d'ouverture.

hypnotiques (courte durée d'action)

amobarbital

sécobarbital

anesthésiques

thiopental NESDONAL* Inj

méthohexital BRIÉTAL* sodique

antiépileptiques

phénobarbital GARDÉNAL*

épilepsies généralisées (grand mal)

états de mal.