**Chapitre 02.Chimie du système nerveux**

 Le système nerveux avec ses structures différentes nécessite des molécules chimiques et des réactions métaboliques pour maintenir l’homéostasie. Grace à ces molécules, la signalisation chimique est devenue possible pour générer notre conduite comportementale, émotionnelle et cognitive. En revanche, un stress par l’environnement externe (angoisse, drogue) peut perturber le métabolisme cérébral et nous mettent dans un état de mauvaise adaptation avec l’environnement.

Parmi les molécules qui transmettent l’information, on trouve **les neurotransmetteurs.**

**A** l’état normal, l’influx nerveux (potentiel d’action), se transmet d’un neurone à un autre neurone ou une autre cellule, via les synapses soit sous forme électrique ou chimique via les neurotransmetteurs.

1. **Synapse :** une jonction fonctionnelle entre deux neurones ou un neurone ou une autre cellule.
2. **Types de synapses :**

**La synapse chimique**: très majoritaire, qui utilise des [**neurotransmetteurs**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Neurotransmetteur) pour transmettre l’influx nerveux.

**La synapse électrique** : où le signal est transmis électriquement par l'intermédiaire d'une [**jonction communicante**](https://fr.wikipedia.org/wiki/Jonction_communicante) (en anglais *gap-junction*).

1. **La synapse chimique :**

 Même si le neurone pré-synaptique et post-synaptique est proche, leur membrane ne se touche pas car elles sont séparées par une fente de 20-50nm. Quand l’influx nerveux arrive au bouton terminal, cela provoque l’augmentation des ions de Ca qui à leur tour stimule la sécrétion des neurotransmetteurs par exocytose dans la fente synaptique.

1. **Un neurotransmetteur**

Est une molécule chimique secrétée par un neurone dans une jonction synaptique.

1. **Classification des neurotransmetteurs**

**5.1. Selon la structure on distingue :**

**.Acétylcholine**(ACh)

**.Amines biogènes**

 Sérotonine (5-HT)

 Histamine

 Catécholamines : Adrénaline (AD)

 Noradrénaline (NA)

 Dopamine (DA)

 **.Acides aminés**

 Acide- gamma- amino butyrique (GABA)

 Glutamate

 Glycine

 **.Peptides**

 endorphine, dinorphine,enképhalines,

 Takychinines : Substance P, neurokinine A, Somatostatine

 Peptide intestinal vasoactive (VIP)

 Choléocystokinine(CCK)

 **.Gaz**

Monooxyde d’azote (NO)

 Monoxyde de carbone (CO)

 **5.2. Selon la fonction**

**Effet excitateur ou inhibiteur**

**Inhibiteurs :** GABA , Glycine

**Excitateurs :** glutamate

**Excitateur ou inhibiteur** selon le récepteur

Ex : **ACh** : excitateur muscle squelettique

 Inhibiteur, muscle cardiaque

**Mécanisme d’action direct ou indirect**

**Direct** : ouverture des canaux ionique

Ex : ACh, acides aminés neurotransmetteur

**Action indirecte :** Second messager

Ex : amines biogènes et peptides.

**6. Métabolisme des neurotransmetteurs.**

**6.1. 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.

Puis formation de l’acétylcholine à partir de la choline grâce à une choline acétylase ou choline acétyltransférase.

La choline présente dans les tissus a deux origines : exogène, c’est-à-dire alimentaire, et endogène, par biosynthèse à partir de la glycine en passant par les étapes sérine, éthanolamine, phosphatidyl-éthanolamine, phosphatidyl-choline et choline. La triméthylation de la phosphatidyl-éthanolamine dépend de la présence de la vitamine B12, d’acide folique et de méthionine.

**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.

On distingue deux récepteurs des récepteurs cholinergiques : **nicotiniques** et **muscariniques.**

**Structure chimique de l’acétylcholine.**

**6.2. 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 .

**Dégradation**

 Les catécholamines présentes dans la fente synaptique sont en grande partie (70% de la NA) recaptées par les neurones catécholaminergiques et les cellules gliales. Elles sont dégradées 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.

Adrénaline Noradrénaline Dopamine

**6.3. 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.

**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.

 Structure chimique de la sérontonine

**6.3. L'HISTAMINE**

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

**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.

**6.4.Glutamate et Aspartate**

**LES ACIDES AMINÉS EXCITATEURS :**

**Synthèse :** Le glutamate a pour principal précurseur la glutamine, mais il peut aussi être synthétisé à partir de l'aspartate. La glutamine est synthétisée dans les cellules gliales par la glutamine synthétase 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, 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. 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).

**6.4. GABA et 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.

**Dégradation**

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

1. la GABA transaminase mitochondriale (3 - GABA-T), dont le cofacteur est le PLP, qui transforme le GABA en acide succinique semi-aldéhyde

2. puis, la semi-succinique aldéhyde déshydrogènase (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.

**Référence :**

<http://neurobranches.chez-alice.fr/neurophy/>

 [https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact- cholinergique/acetylcholine-metabolisme/](https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20cholinergique/acetylcholine-metabolisme/)

Internet