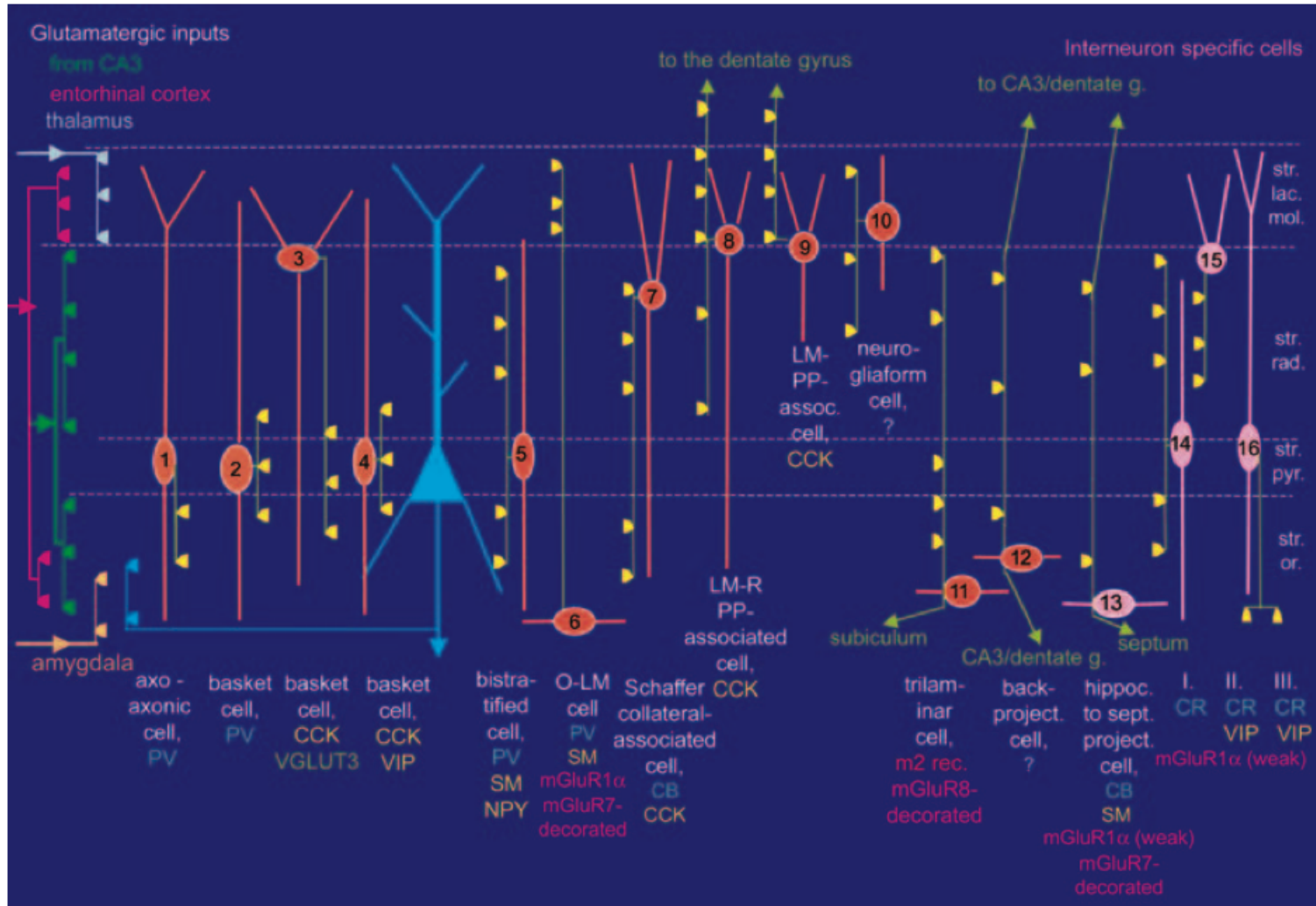


*Les neurones GABAergiques sont moins nombreux que ceux glutamatergiques mais exercent un rôle crucial sur l'activité du cerveau

*Les neurones GABAergiques synchronisent la décharge des réseaux et génèrent par ces mécanismes des oscillations essentielles à l'intégration des informations

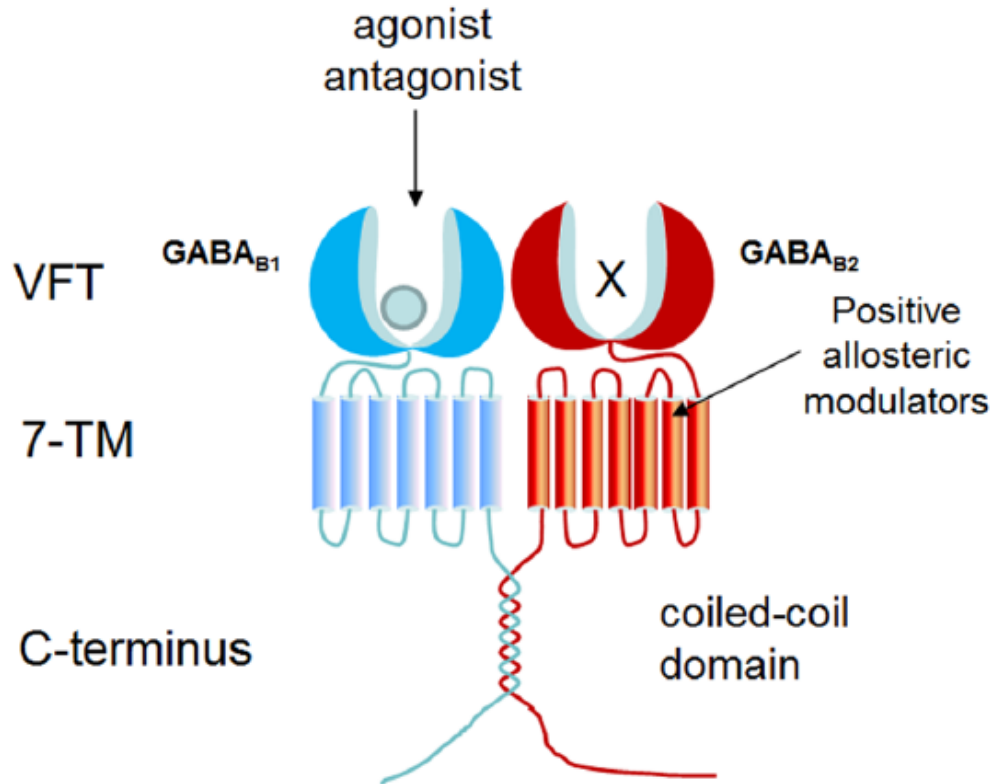
*Un neurone inhibiteur peut contacter un grand nombre de neurones et en contrôler la décharge de potentiels d'action



(Somogyi and Klausberger, 2005)

le GABA active des récepteurs ionotropiques et metabotropiques

récepteurs metabotropiques: récepteurs GABA_B



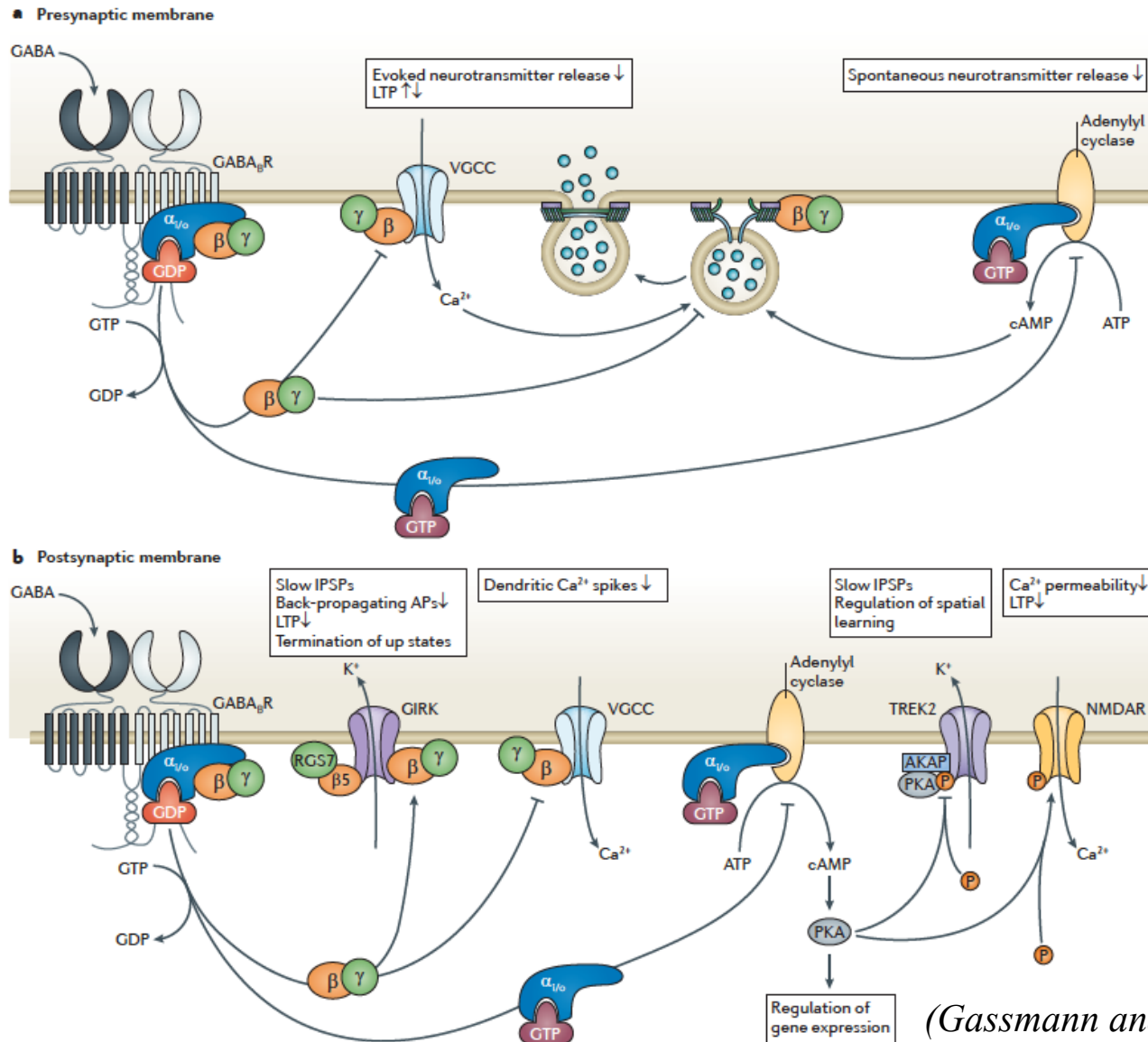
*Hétérodimères

*Exprimés au niveau pré- et/ou post-synaptique

(Xu et al., 2014)

le GABA active des récepteurs ionotropiques et metabotropiques

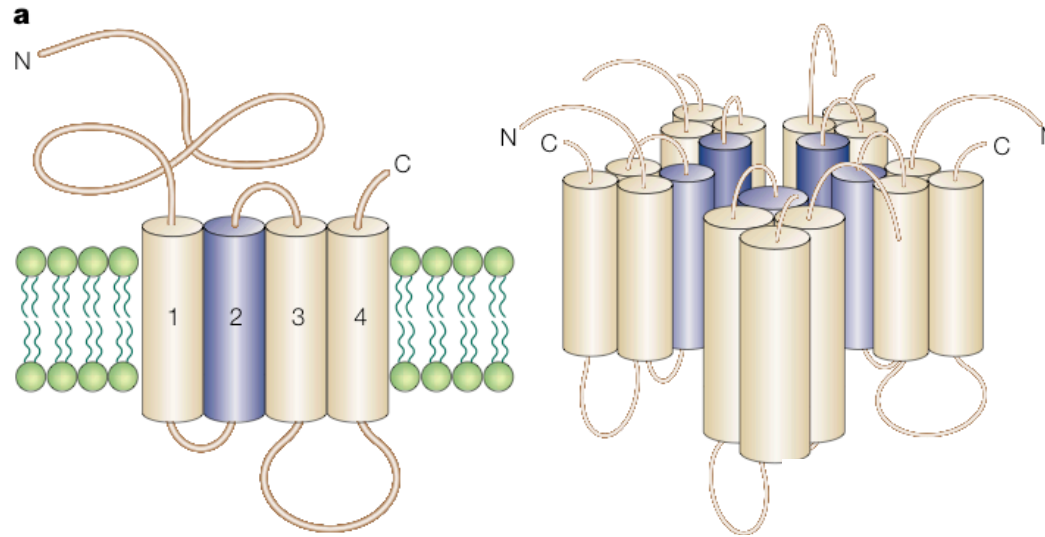
récepteurs metabotropiques: récepteurs GABA_B



(Gassmann and Bettler, 2012)

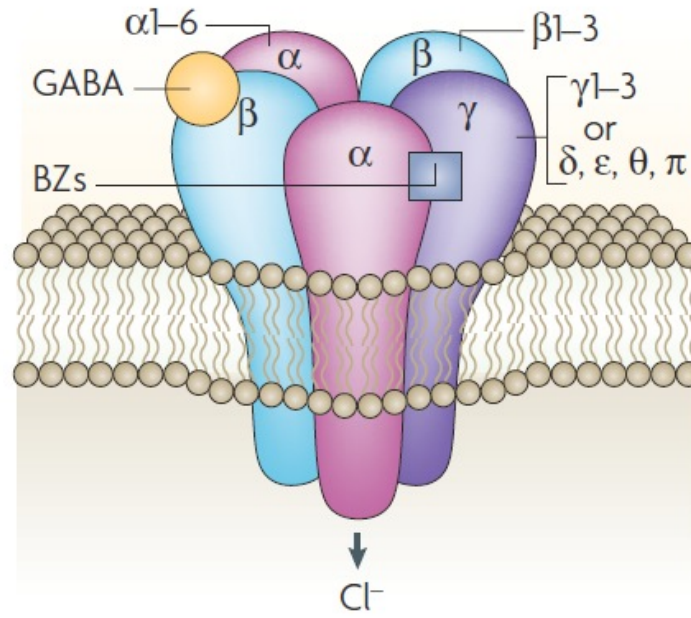
le GABA active des récepteurs ionotropiques et metabotropiques

récepteurs ionotropiques: récepteurs GABA_A

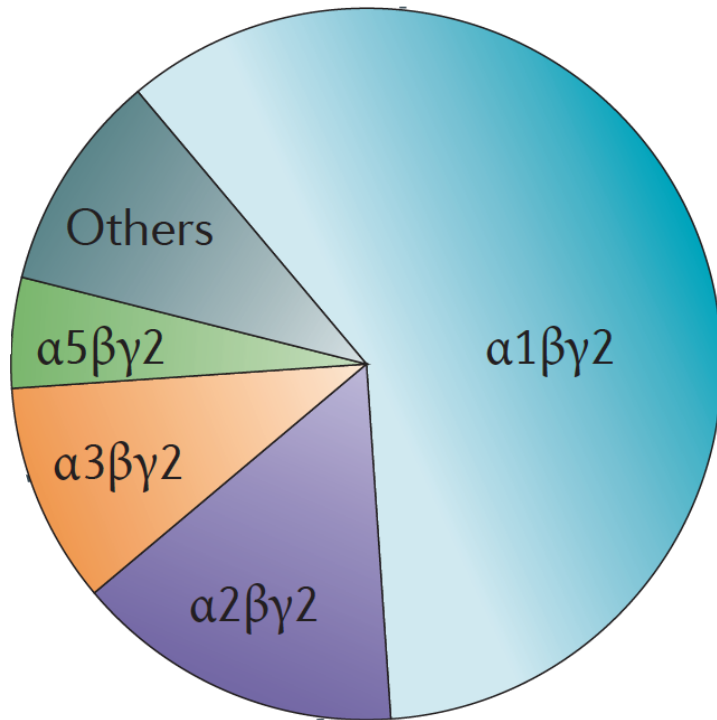


(Moss and Smart, 2001)

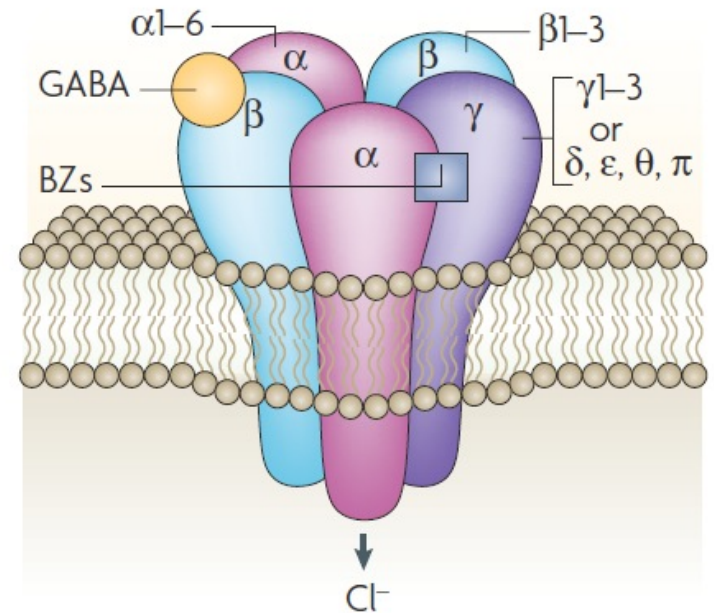
Récepteurs gabaergiques ionotropiques: récepteurs GABA_A



Composition en sous-unités: plusieurs combinaisons possibles

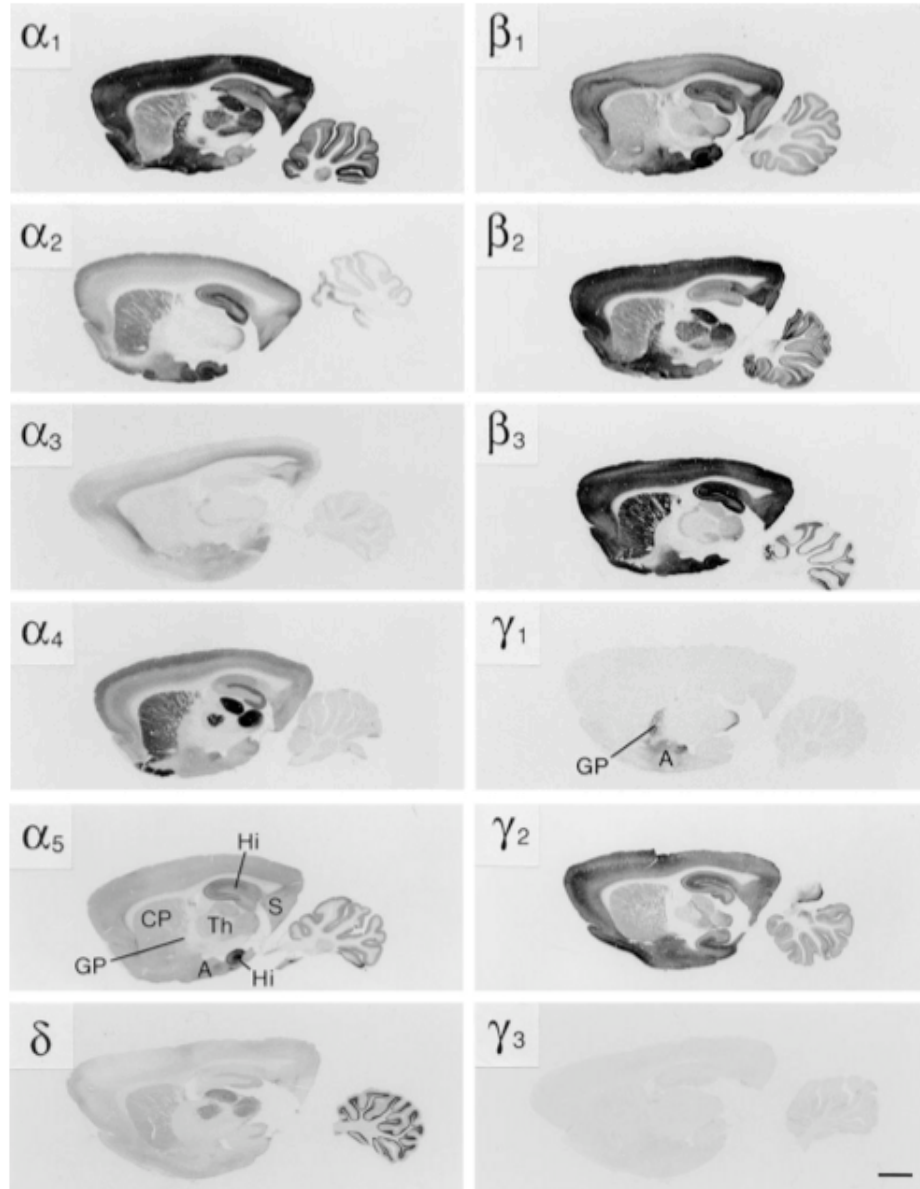


(Rudolph & Knoflach, 2011)



récepteurs	GABA _A	GABA _B
agoniste	GABA, Muscimol	GABA, Baclofen
antagoniste compétitif	Bicuculline Gabazine	CGP35348
bloquant	Picrotoxine	
modulateur	benzodiazépines barbiturates éthanol neurostéroïdes	

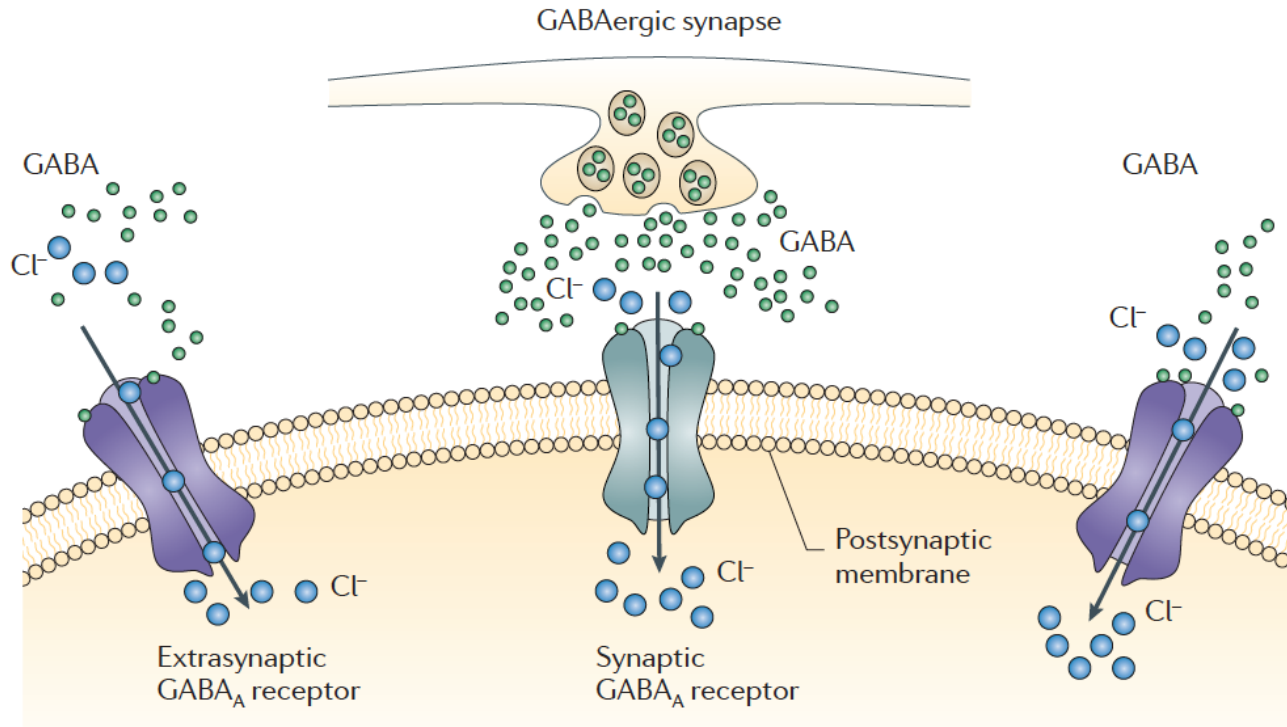
Expression de certaines sous-unités des GABA_ARs dans le SNC



rat adulte

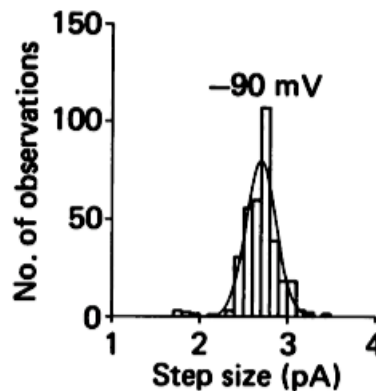
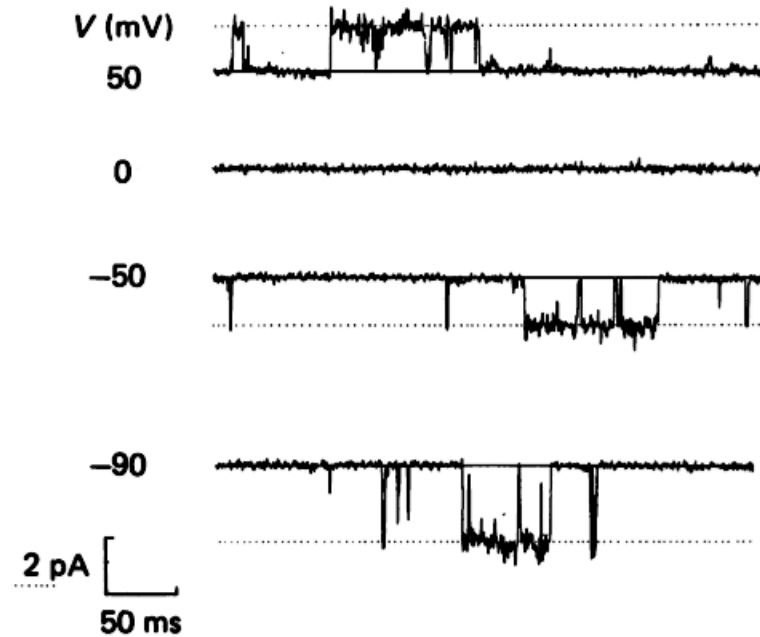
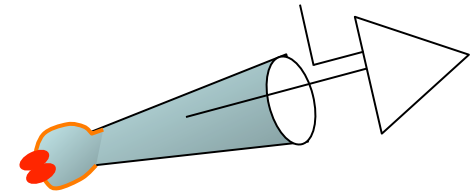
(Pirker et al., 2000)

Localisation synaptique et extrasynaptique des GABA_ARs



Mesure de la conductance du GABA_A Rs

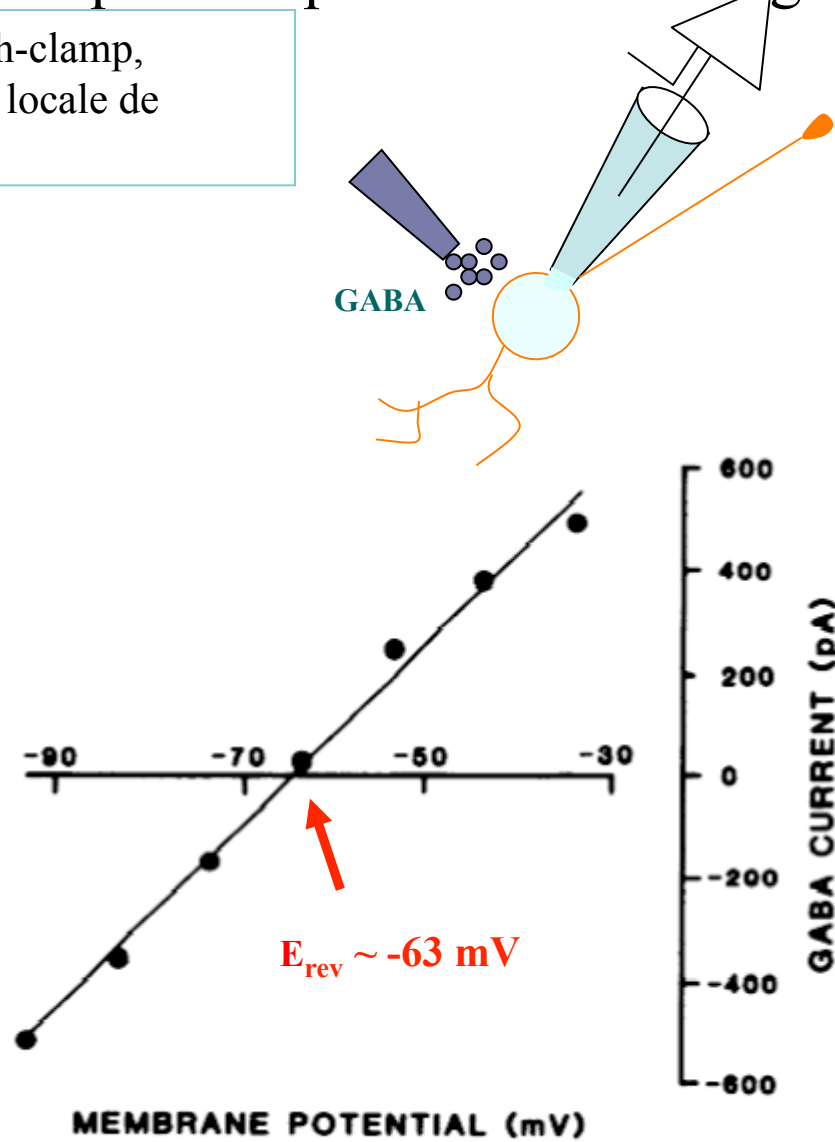
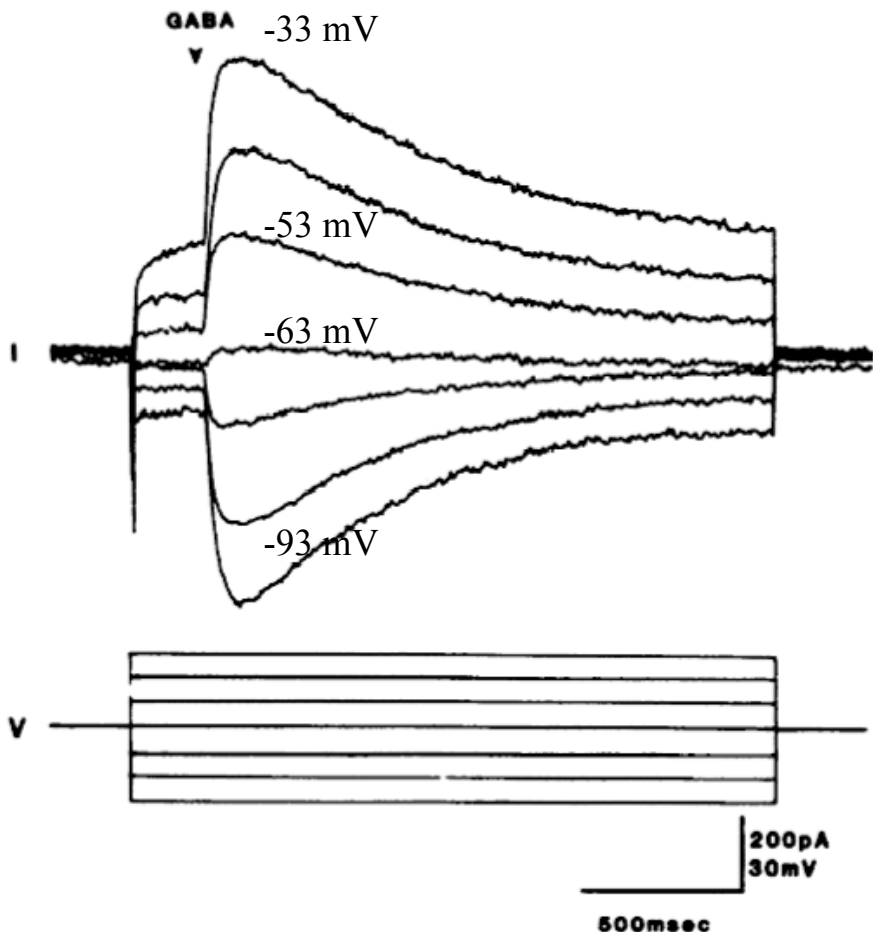
modèle utilisé: cultures de neurones de moelle épinière, patch-clamp, voltage imposé, configuration outside-out, application de $\text{GABA } 10\mu\text{M}$, $[\text{Cl}^-]_e = [\text{Cl}^-]_i = 145 \text{ mM}$



(Bormann et al., '87)

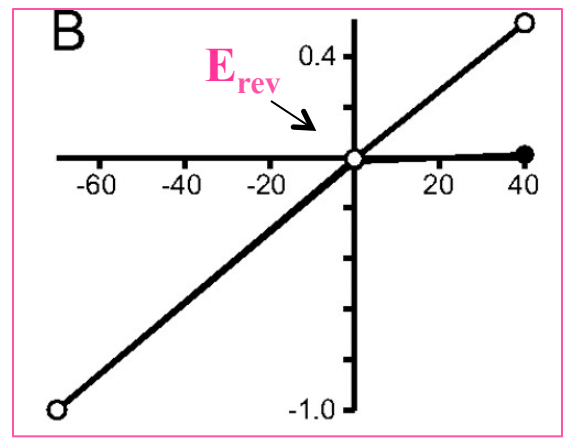
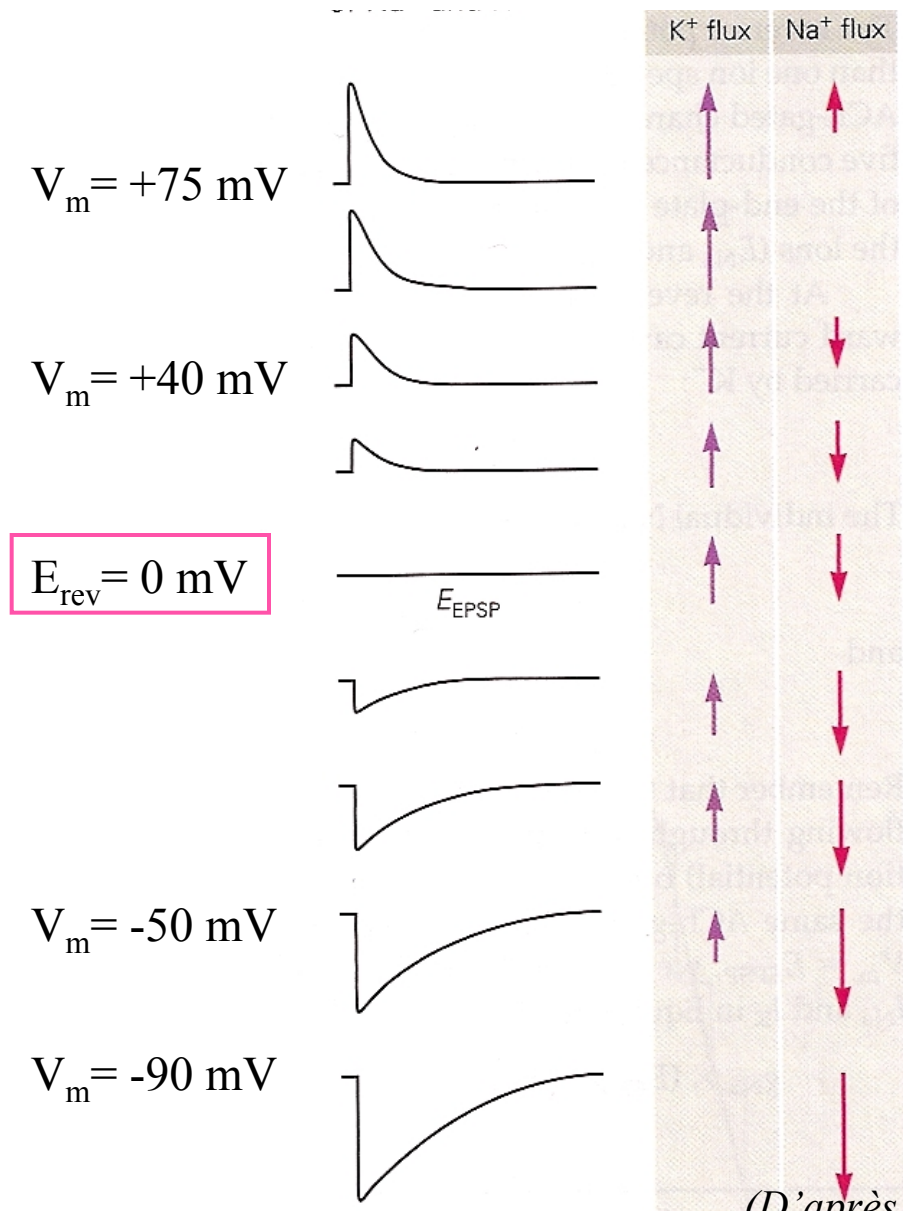
Potentiel d'inversion, perméabilité ionique et dépendance du voltage

modèle utilisé: cultures de neurones d'hippocampe, patch-clamp, voltage imposé, configuration cellule entière, application locale de GABA 1mM, $[Cl^-]_e = 151 \text{ mM}$, $[Cl^-]_i = 14 \text{ mM}$



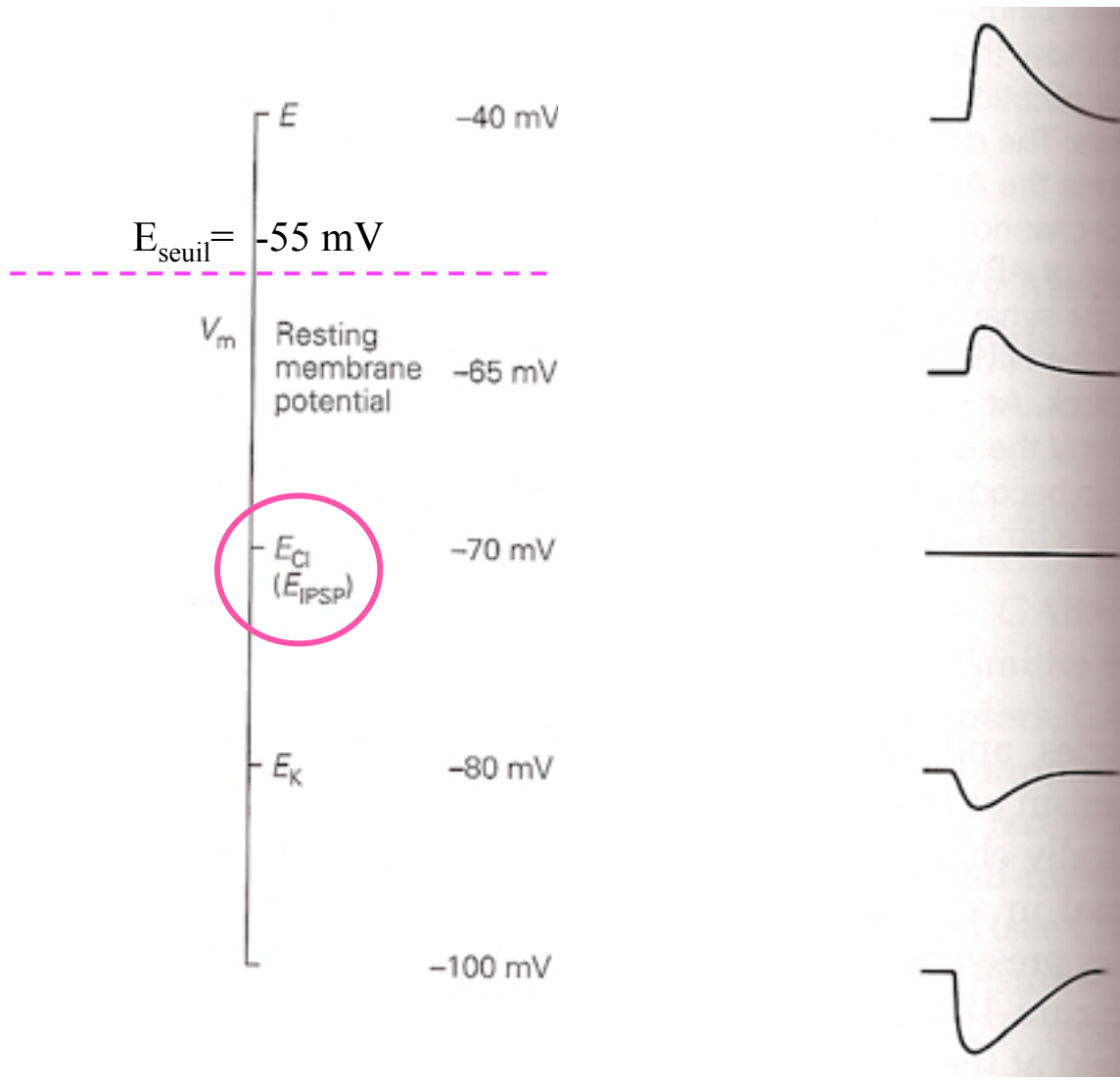
(Huguenard & Alger, '86)

Courant Post-Synaptique
Excitateur (CPSE)

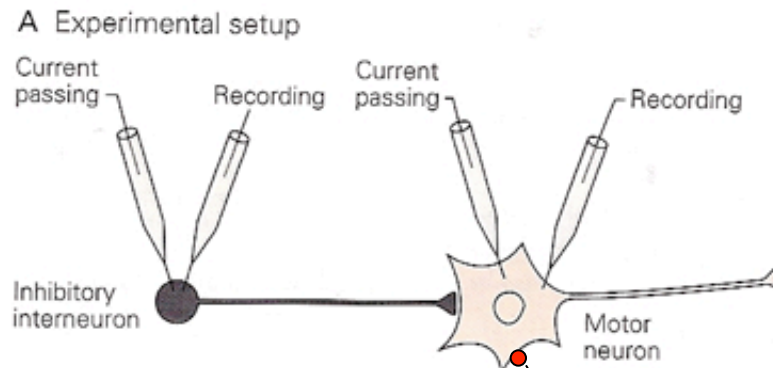


(D'après Kandel « Principles of Neural Science »)

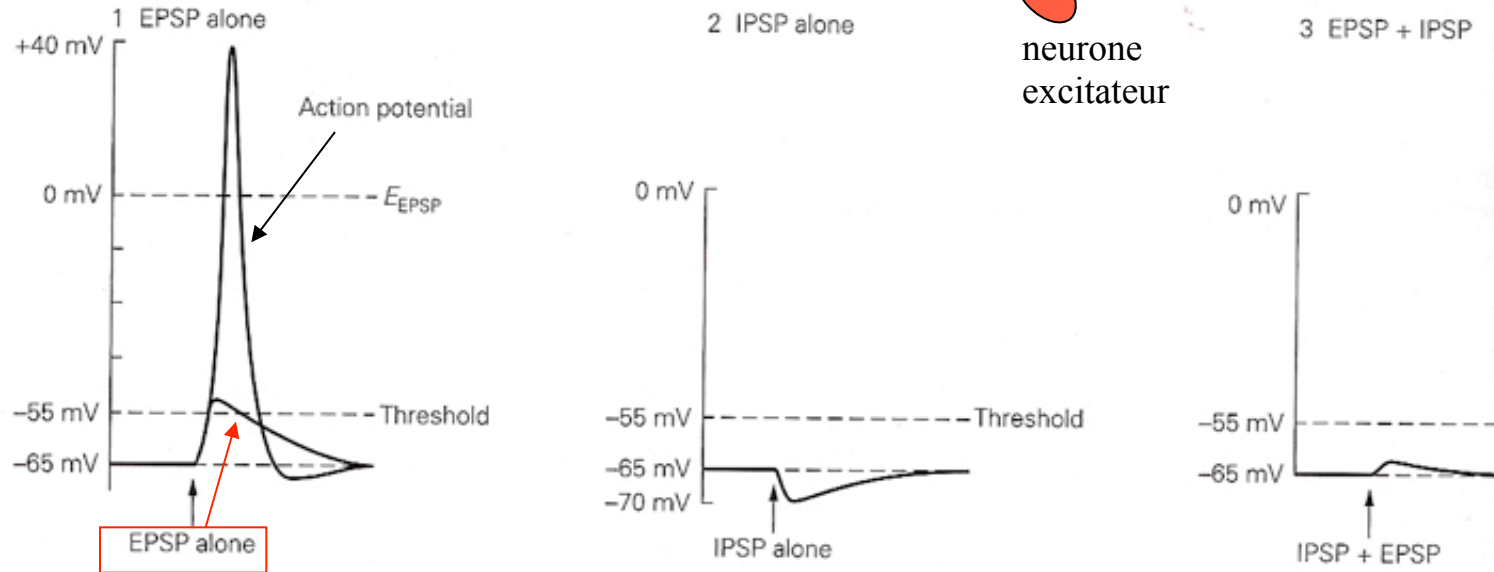
Potentiel Post-Synaptique Inhibiteur (PPSI) Courant Post-Synaptique Inhibiteur (CPSI)



(D'après Kandel « Principles of Neural Science »)

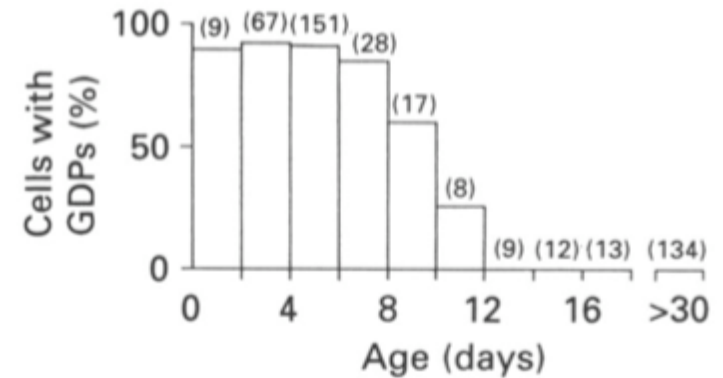
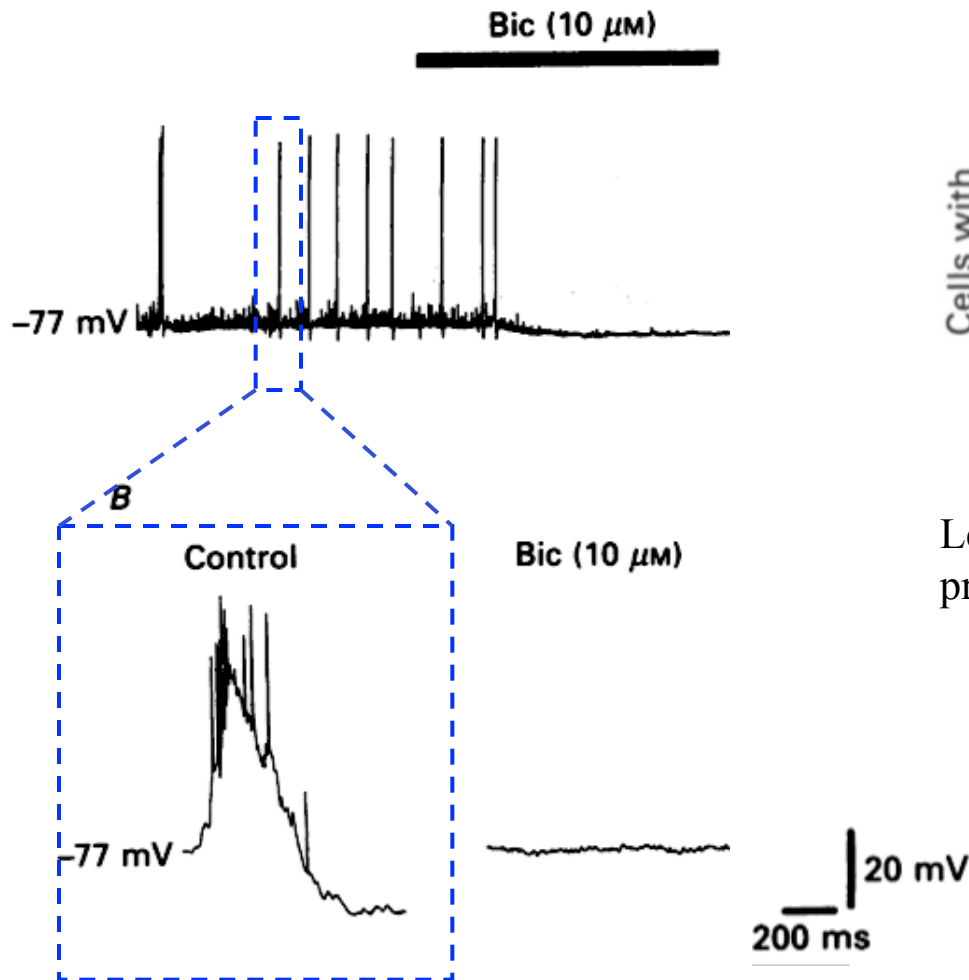


B Reduction of excitatory synaptic potential by inhibition



Une action inattendue du GABA: Giant Depolarizing Potentials (GDPs)

Cellules pyramidales d'hippocampe CA3, rat nouveau-né, courant imposé, config. cellule-entière

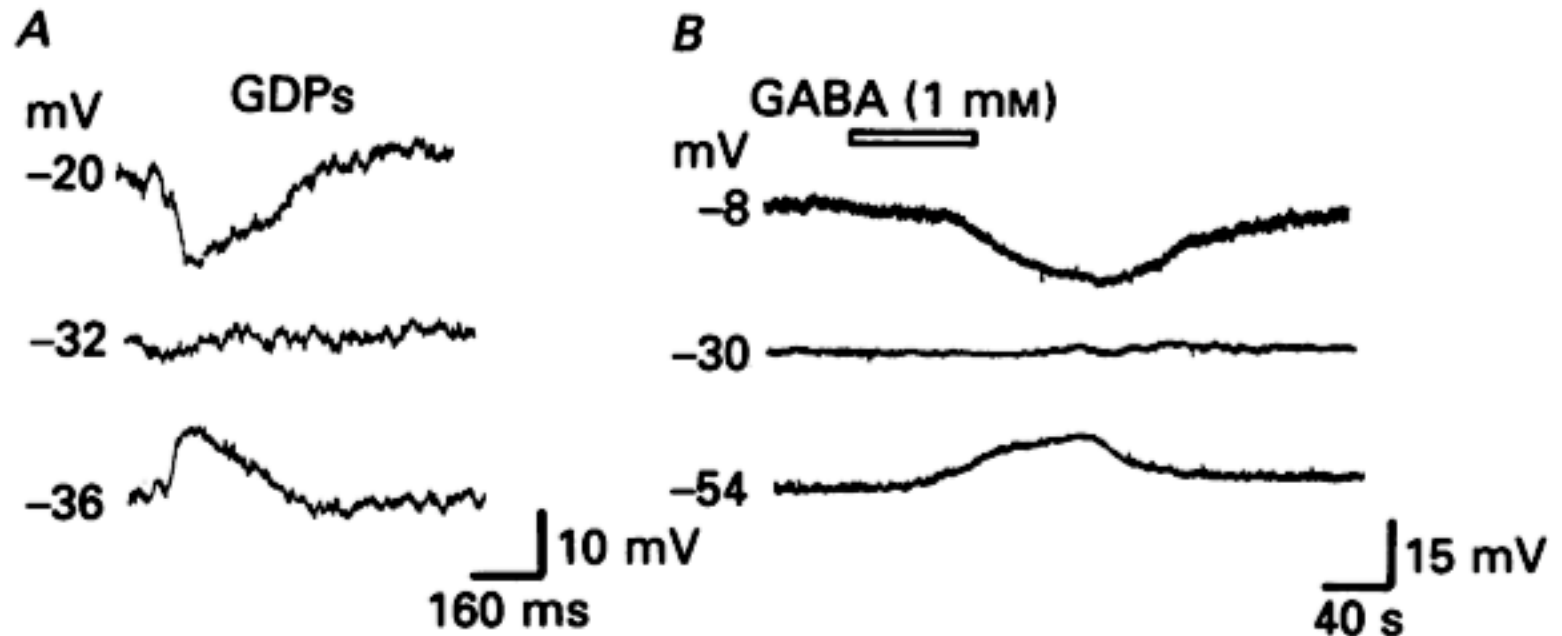


Les GDPs se manifestent surtout pendant les premiers 10 jours postnatales

Une action bizarre du GABA: Giant Depolarizing Potentials (GDPs)

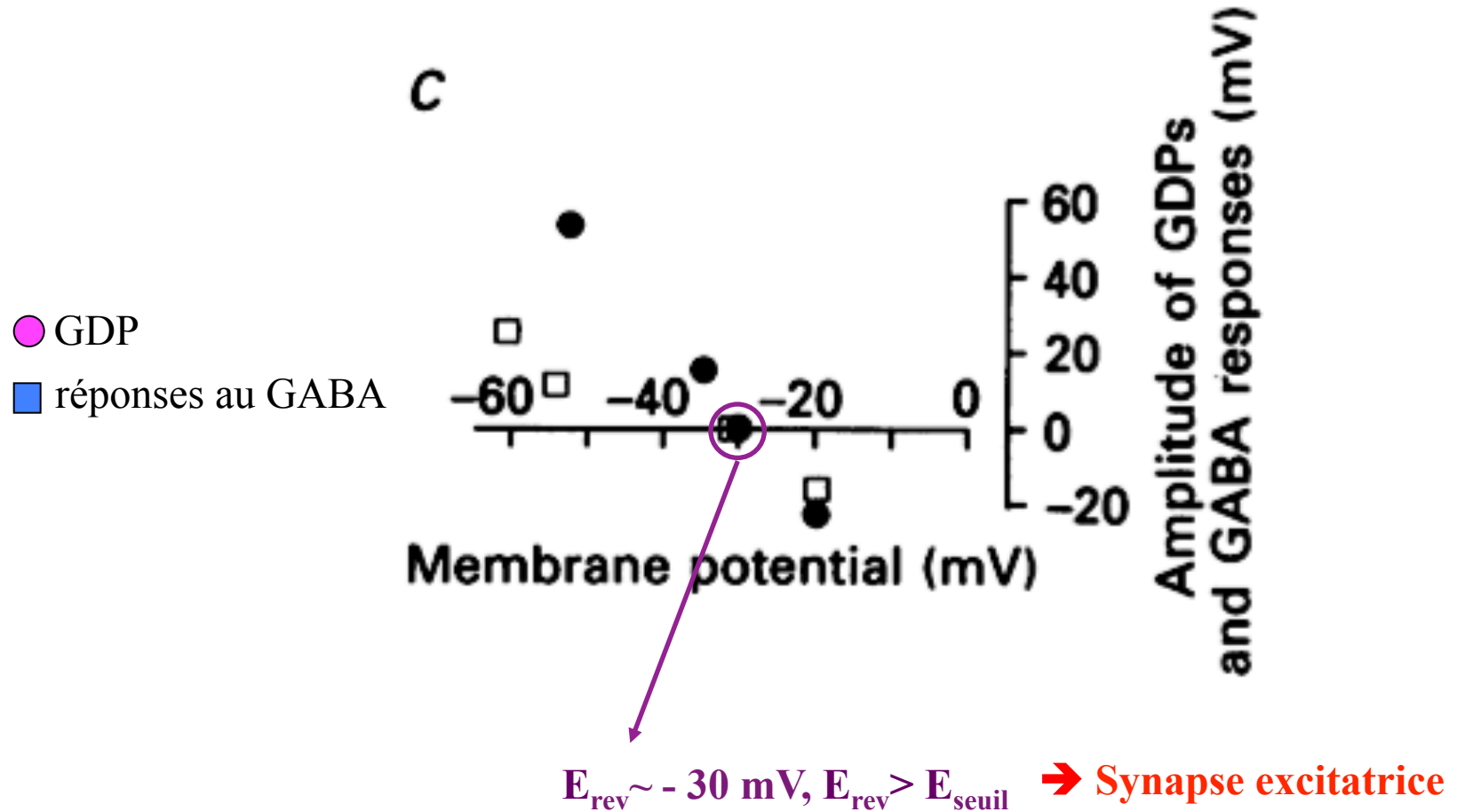
● Courant imposé, GDPs spontanés

■ Courant imposé, application de GABA dans le milieu externe

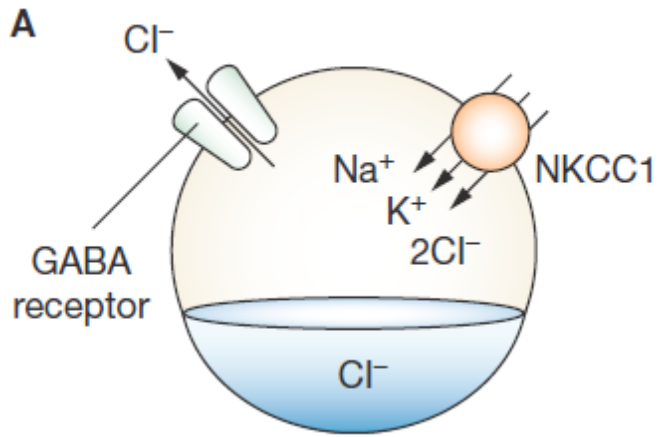


(Ben-Ari et al., '89)

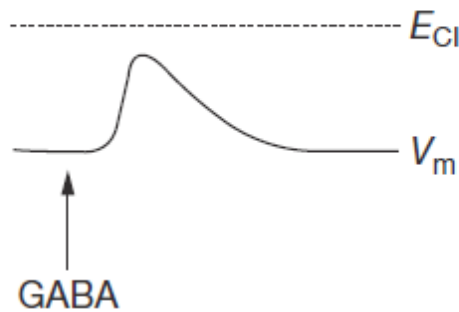
Une action bizarre du GABA: Giant Depolarizing Potentials (GDPs)



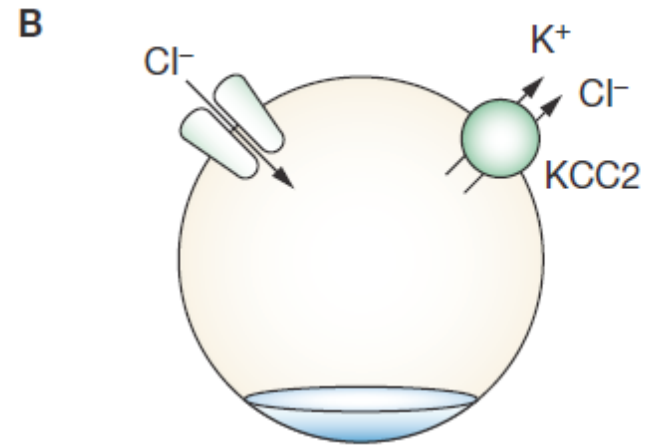
L'effet inhibiteur ou excitateur du GABA est déterminé par les transporteurs du Cl^-



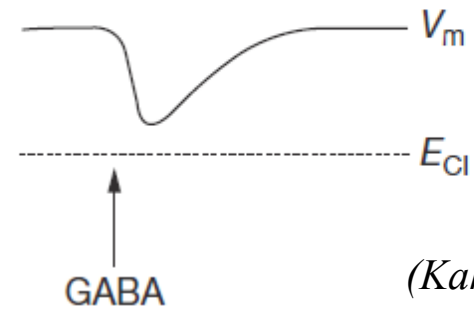
Depolarization



Chez le jeune



Hyperpolarization

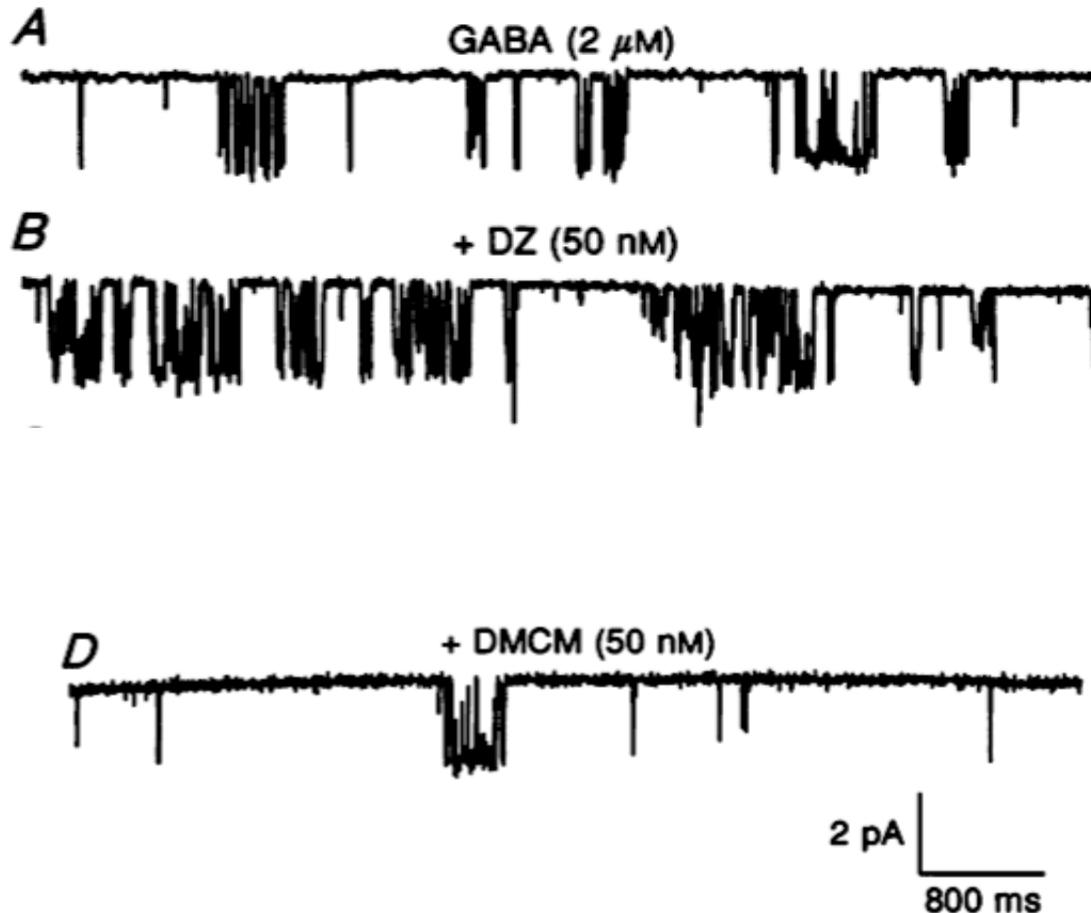
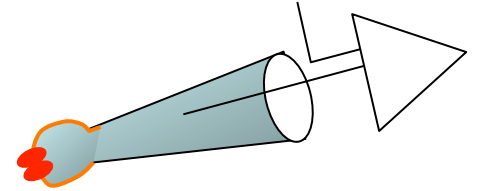


(Kahlé et al., '08)

Chez l'adulte

Modulation des GABA_AR par les benzodiazépines

modèle utilisé: neurones dissociés de la moelle épinière, patch-clamp, voltage imposé, patch excisé outside-out
 $[Cl^-]_e = [Cl^-]_i$



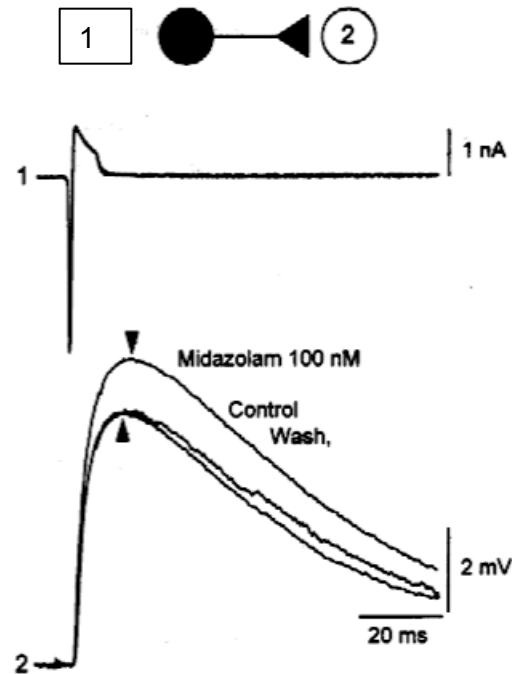
diazepam (DZ)= valium

(Rogers et al., '94)

Modulation des GABA_AR par les benzodiazépines

Potentiels PostSynaptiques inhibiteurs (PPSI)

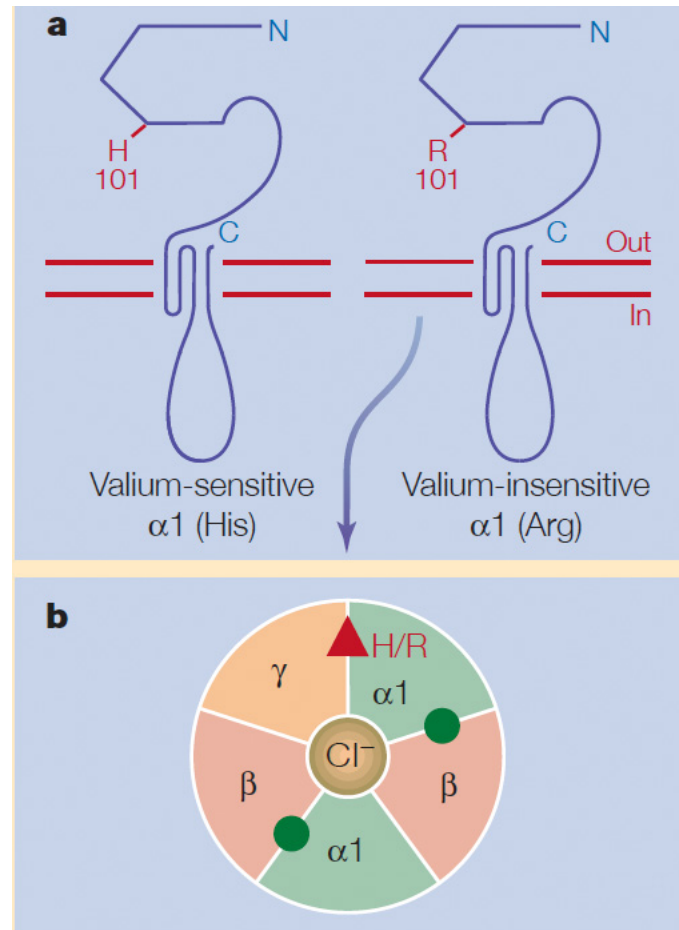
Enregistrements appariés entre interneurone gabaergique et cellule pyramidale de CA3



(Poncer et al., '96)

l'effet des benzodiazépines se traduit par une augmentation du τ et de l'amplitude du PPSI

Modulation des GABA_AR par les benzodiazépines



diazepam, clonazepam, triazolam

Effets pharmacologiques des BDZ

Utilisation clinique:

***troubles du sommeil**

***anxiété**

***convulsions**

***spasmes musculaires**

Effets secondaires:

***amnésie antérograde**

***dépendance, addiction**

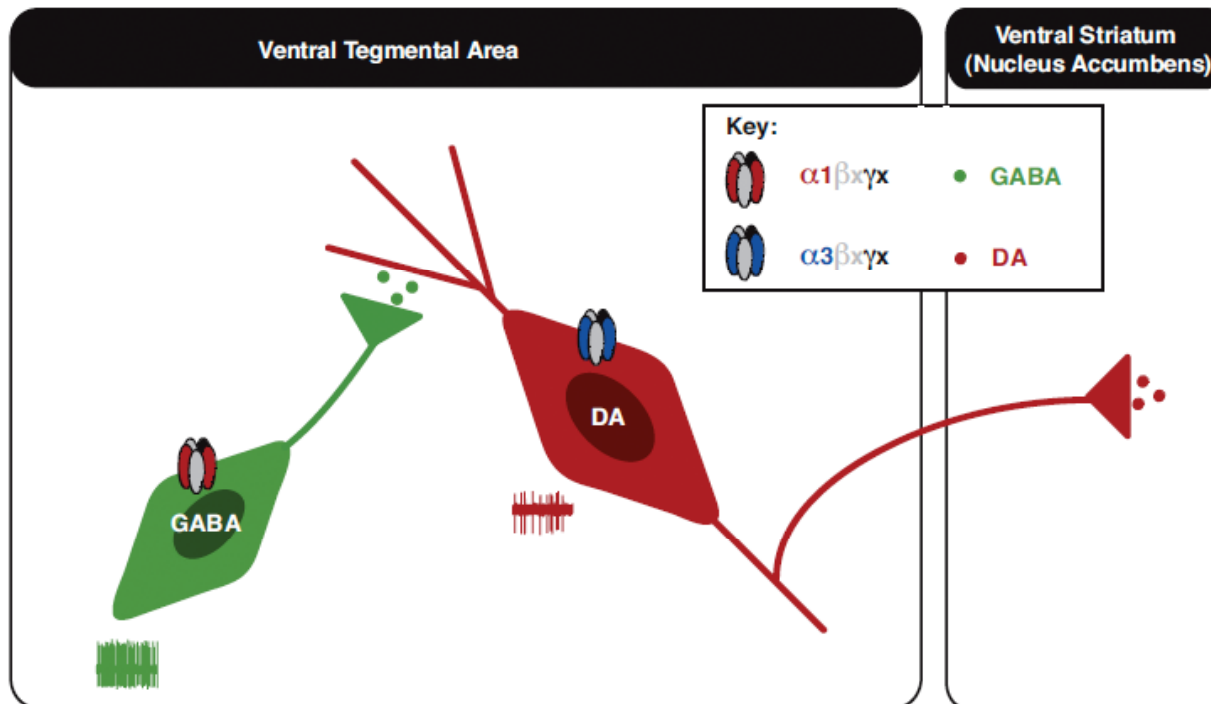
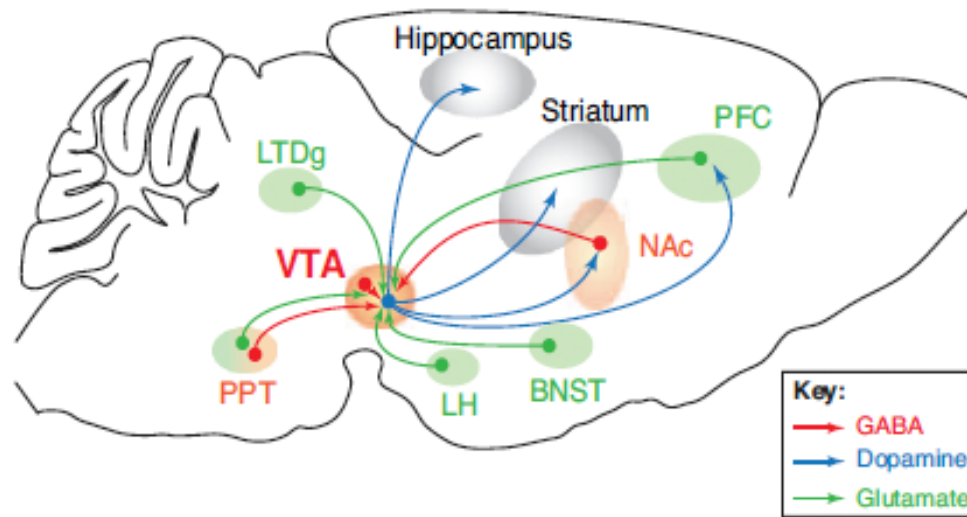
GABA_AR contenant α_1 : **effet sédatif**, **anticonvulsif**, **amnésie rétrograde**, **addiction** des BDZ

GABA_AR contenant α_2 : **effet relaxant musculaire**, **action anxiolytique** des BDZ

GABA_AR contenant α_3 : **effet relaxant musculaire** des BDZ

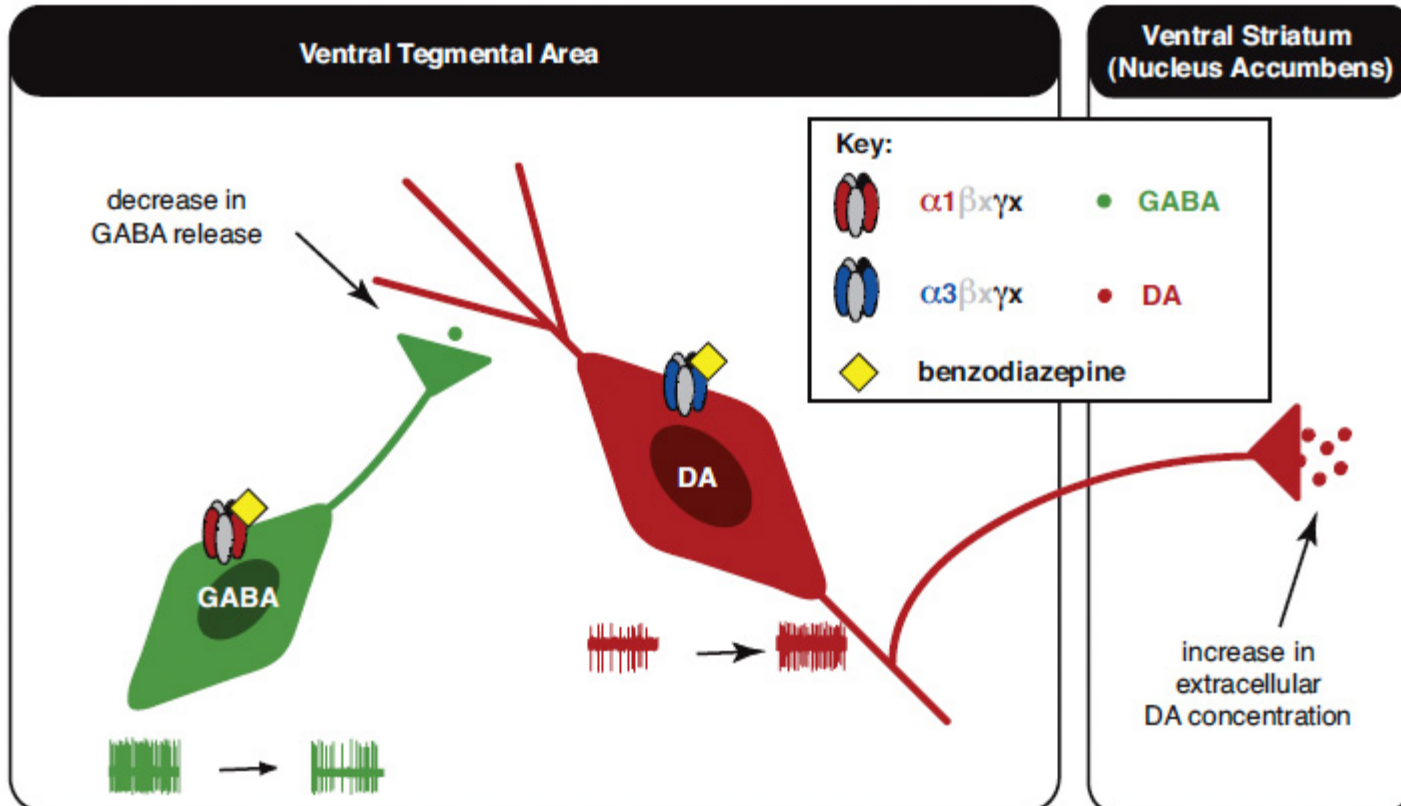
GABA_AR contenant α_5 : **effet relaxant musculaire**, **amnésie rétrograde** des BDZ

Action des BDZ sur les neurones de l'aire tegmentale ventrale



Action des BDZ sur les neurones de l'aire tegmentale ventrale

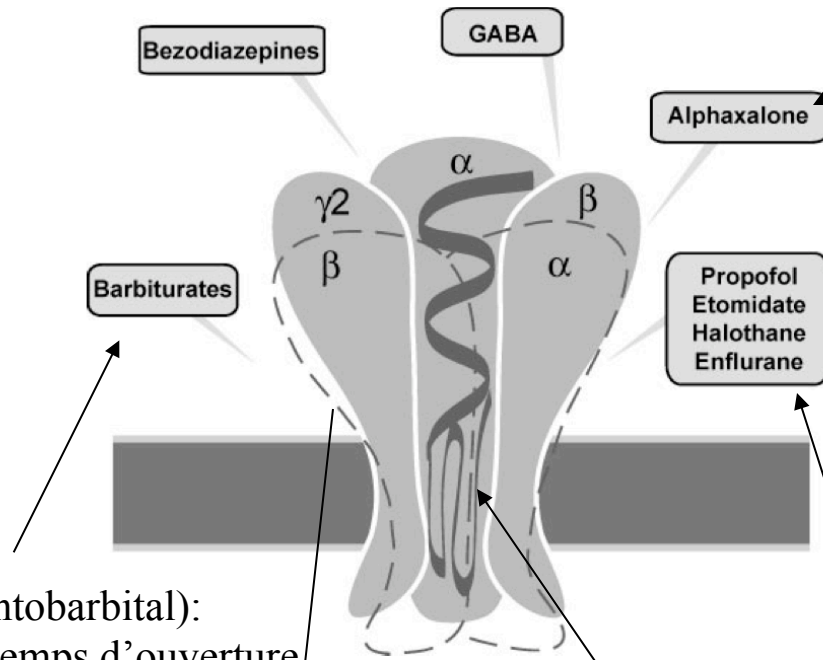
(b) With benzodiazepine:



TRENDS in Neurosciences

(Tan et al., 2011)

Autres modulateurs des GABA_ARs



Barbituriques (pentobarbital):
*augmentation du temps d'ouverture du récepteur
*peu d'effet sur la fréquence d'ouverture
*à forte concentration ils activent le récepteur (sans GABA!)

Ethanol:
*augmentation de l'amplitude de la réponse du récepteur au GABA
*récepteurs exprimant sous-unités $\alpha 4$, $\alpha 6$ et δ sont plus sensibles

Stéroïdes et neurostéroïdes (progestérone):
*augmentation du temps d'ouverture du récepteur
*à forte concentration ils activent le récepteur en absence de GABA

Anesthésiques

Zn²⁺

