

Transduction peptidergique

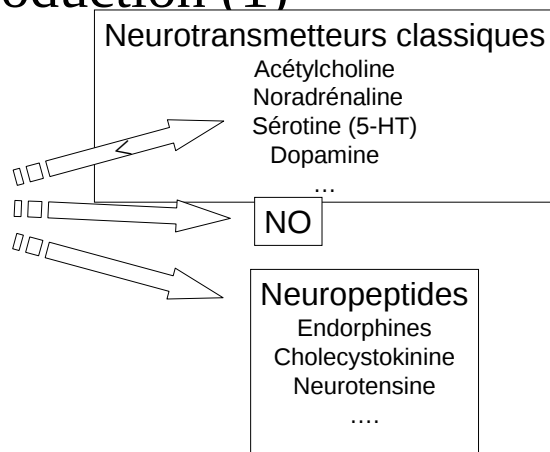
Les neuropeptides

- Introduction
- Récepteurs / Transduction du signal
- Synthèse
- Des exemples :
 - neuropeptides / Nociception
 1. La substance P
 2. Les endorphines/enképhalines
 - neuropeptide / système cardiovasculaire
 1. L'endothéline

Peptides/intro:1

Introduction

Introduction (1)



L'existence de différents systèmes de communication permet de multiplier et varier la cinétique et l'amplitude de réponses postsynaptiques. La colocalisation de neuropeptides avec les transmetteurs classiques dans les mêmes neurones représente une source importante de modulation de la réponse postsynaptique.

Introduction

Introduction

Taille : peptides : 3 à 50 a.a.
protéines > 50 a.a.

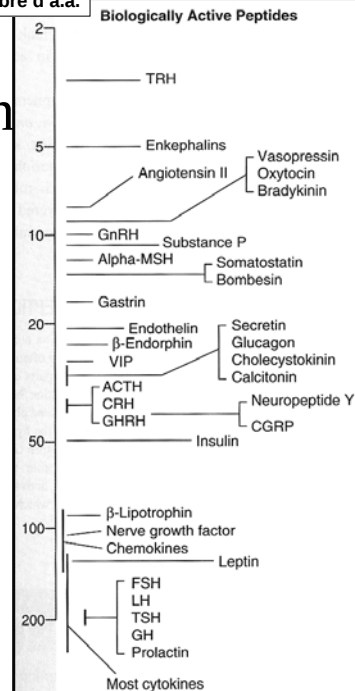
Types de médiateurs :

- neurotransmetteurs,
médiateurs des voies neuroendocrines
- hormones d'origine « non » neuronale :
angiotensine, insuline, leptine,
- facteurs de croissance
- médiateurs du système immunitaire : cytokines,
chemokines

Fig. 13.1 Some typical peptide mediators. (TRH, thyrotrophin-releasing hormone; GHRH, growth hormone-releasing hormone; Alpha-MSH, α -melanocyte-stimulating hormone; VIP, vasoactive intestinal peptide; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; CGRP, calcitonin gene-related peptide; CRH, corticotrophin-releasing hormone; GnRH, gonadotrophin-releasing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinising hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone; GH, growth hormone.)

Rang et al, fig13.1.

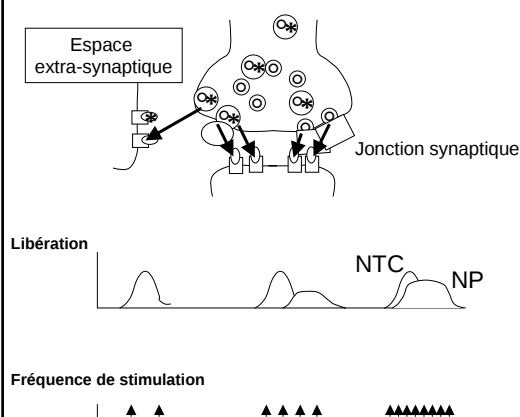
Nbre d'a.a.



Colocalisation

neurotransmetteur/neuropeptide

Neuropeptides / NTC (1)



⊙ Petite vésicule à cœur clair:

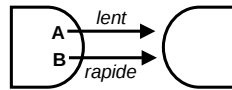
- ne contient que le NTC
- synaptique
- libérée par une basse fréquence de stimulation

⊗ Grosse vésicule à cœur dense:

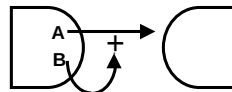
- contient le NTC et neuropeptide
- libérée par une haute fréquence de stimulation

Co-transmission

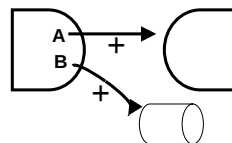
Co-transmission



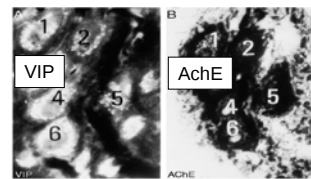
→ Même cellule postsynaptique cible – synergisme (1NT rapide - 1NT à action plus lente) ex : Ach et SP dans ganglion entérique



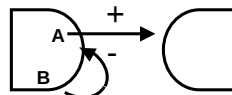
→ Même cellule postsynaptique cible – facilitation - Nad et NPY / vaisseaux).



→ cibles différentes – Ach et VIP dans les glandes salivaires).



Cat submandibular ganglion (Lundberg et al., 1982)



→ récepteurs présynaptiques

Transduction peptidergique

Les neuropeptides

- Introduction
- Récepteurs / Transduction du signal
- Synthèse
- Des exemples :
 - neuropeptides / Nociception
 1. La substance P
 2. Les endorphines/enképhalines
 - neuropeptide / système cardiovasculaire
 1. L'endothéline

Transduction du signal

Couplage/Récepteurs:

- Petits peptides et chemokines : récepteurs couplés aux protéines G.
- Cytokines et facteurs de croissance: Récepteurs « tyrosine kinase ».

Pas de peptide couplé à des récepteurs canaux

(1 exception: FMRFamide active un canal sodique).

>>>> réponse plus lente que pour les médiateurs non-peptides

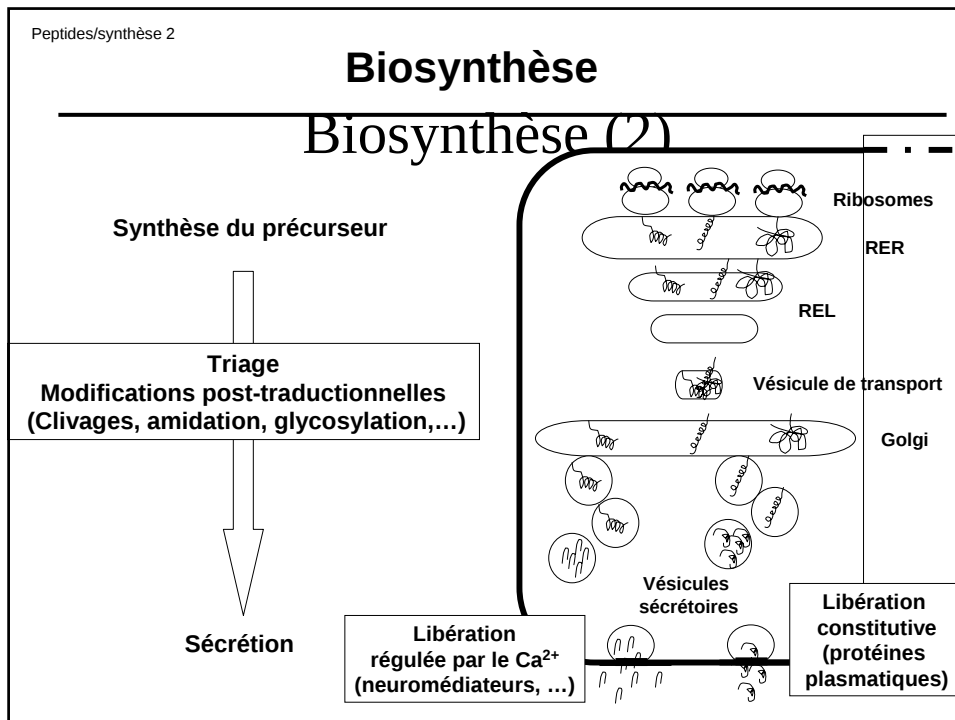
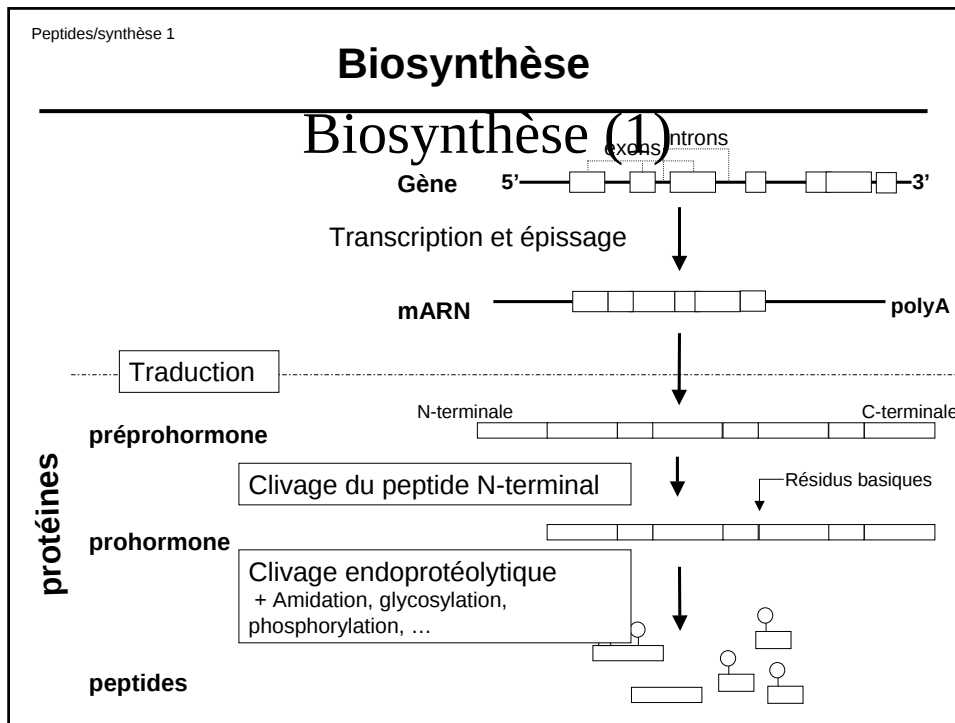
Localisation/Fonction:

Un même peptide peut assurer des fonctions différentes au niveau de différents organes....

>>>> Médiateurs peptidergiques ~ neuropeptides (ex. Insuline)

Transduction peptidergique Les neuropeptides

- Introduction
- Récepteurs / Transduction du signal
- Synthèse
- Des exemples :
 - neuropeptides / Nociception
 1. La substance P
 2. Les endorphines/enképhalines
 - neuropeptide / système cardiovasculaire
 1. L'endothéline



Approche thérapeutique

Peptides/protéines:

- oxytocine
- insuline
- ... → peu/ pas de toxicité si produits non-naturels
→ Action très prévisible

Antagonistes peptidiques :

- Peu
 - Peu résorbés quand donnés oralement
 - Durée de vie très courte (destruction rapide)
 - Ne passent la barrière hématoencéphalique
 - Coûteux

Antagonistes non-peptidiques :

- Naloxone (récepteurs opioïdes μ)
- Famille des « sartans » (losartan, valsartan, ..) (récepteurs à l'angiotensine)
- Bosentan (récepteurs à l'ET-1)
- Aprépitant (récepteur NK1)

Transduction peptidergique

Les neuropeptides

- Introduction
- Récepteurs / Transduction du signal
- Synthèse
- Des exemples :
 - neuropeptides / Nociception
 1. La substance P
 2. Les endorphines/enképhalines
 - neuropeptide / système cardiovasculaire
 1. L'endothéline

La substance P

SP: Séquence

- première observation en 1931 !
Extrait de cerveau et intestin (powder → P)
→ Hypotension
→ contraction des muscles

- séquence identifiée en 1971

H-Arg¹-Pro²-Lys³-Pro⁴-Gln⁵-Gln⁶-Phe⁷-Phe⁸-Gly⁹-Leu¹⁰-Met¹¹-NH₂

- famille des tachykinines

Substance P (SP)
Neurokinine A (NKA)
Neurokinine B (NKB)
Neuropeptide K
Neuropeptide γ

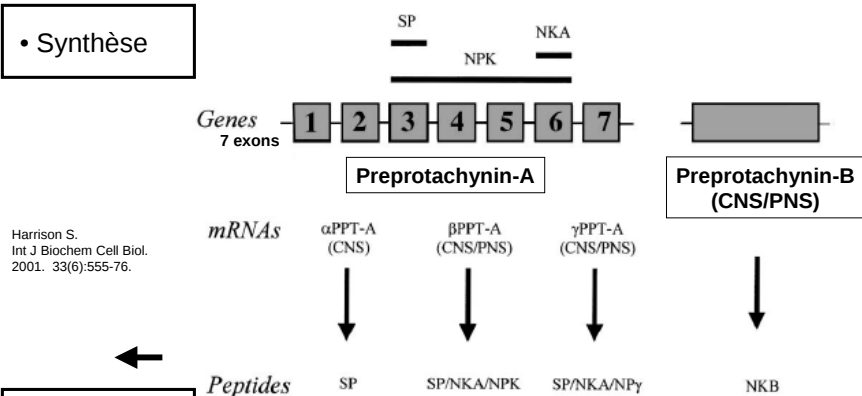
Substance P :	Arg Pro Lys Pro Gln Gln	Phe Phe Gly Leu Met NH ₂
Neurokinine A :	His Lys Thr Asp Ser	Phe Val Gly Leu Met NH ₂
Neurokinine B :	Asp Met His Asp Phe	Phe Val Gly Leu Met NH ₂

→ Homologie de séquence pour la partie C-terminale (extrémité amidée!)

Synthèse/dégradation

~~Synthèse/dégradation~~

- Synthèse



- Dégradation

La SP est rapidement dégradée par de nombreux enzymes protéolytiques dont : endopeptidase neutre et enzyme de conversion de l'angiotensine

Récepteurs

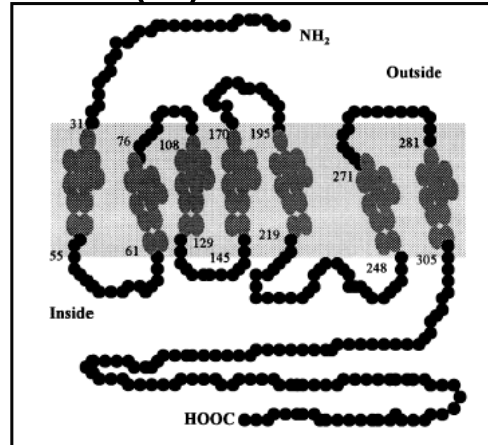
Récepteurs (2)

- Récepteurs aux neurokinines :

NK1, NK2 et NK3

- SP : substrat préférentiel pour NK1

- NK4??

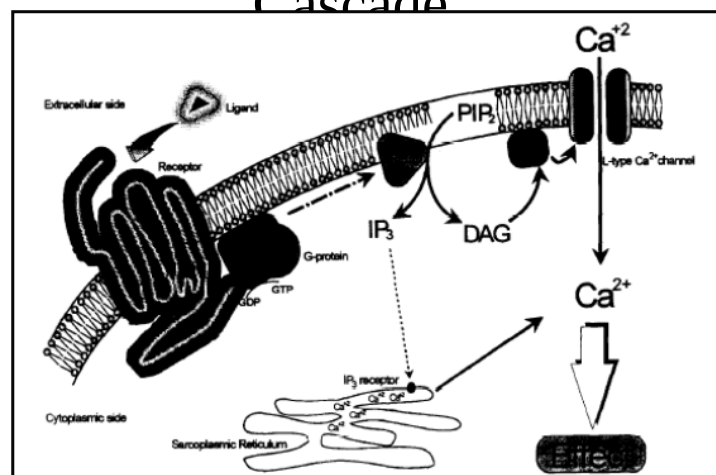


Récepteurs NK1 humain

Harrison S.
Int J Biochem Cell Biol.
2001. 33(6):555-76.

Cascade signalétique

Cascade



From Khawaja A. & Rogers D.F. (1996) Int. J. Biochem. Cell Biol. 7, 721-738.

Expression de la substance P

Expression

Système nerveux central:

- hippocampe
- locus coeruleus, noyaux du raphé, du tractus solitaire
- cortex préfrontal, hypothalamus, striatum, moëlle épinière

Système nerveux périphérique:

- peau : neurones sensitifs primaires, vaisseaux sanguins
- tractus gastro-intestinal : neurones entériques
- voies respiratoires : bronches petites et moyennes
- artérioles cardiaques et cérébrales, cellules inflammatoires
- tractus urinaire

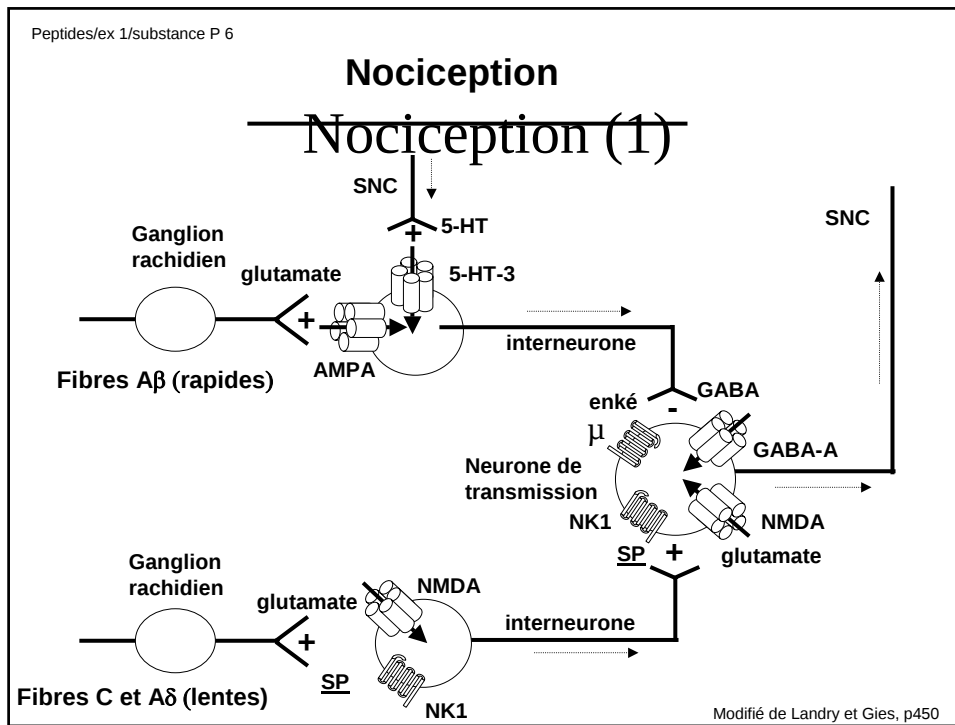
Effets de la substance P

Effets (1)

- Inflammation neurogénique (vasodilatation, fuite plasmatique)
- Contraction des muscles lisses
- Relaxation endothélium-dépendante (NO)

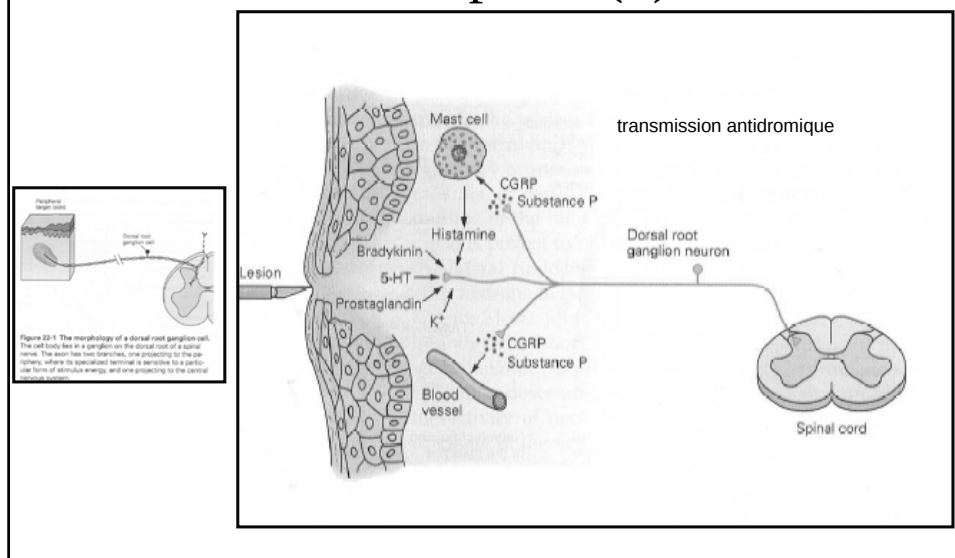
Pathophysiologie:

- douleur : nociception inflammation neurogénique
- vomissements
- désordres affectifs/dépression ?
- asthme
- syndrome du colon irritable

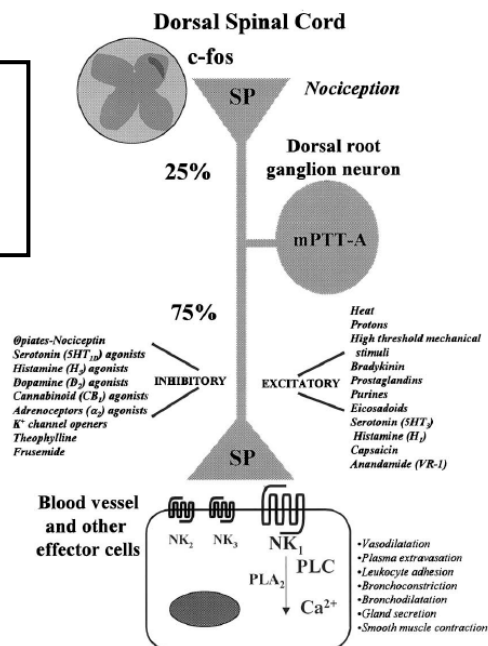


Substance P

Nociception (2)



Substance P et système nerveux périphérique



Harrison S.
Int J Biochem Cell Biol.
2001. 33(6):555-76.

Substance P et dépression SP et dépression

Nombreuses similitudes dans le profil d'expression de la SP et des récepteurs NK avec les monoamines (Nad/5HT)

- certains neurones « co-synthétisent » et « co-libèrent » SP et monoamines
- SP agit sur la transmission mono-aminergique
- convergence neurones SP-ergiques et monoaminergiques pour les mêmes cibles
- augmentation de l'activité SP neuronale lors de l'exposition au stress

Implication de la substance P dans des situations pathologiques telles :

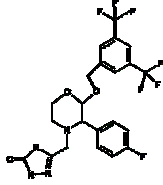
dépression
anxiété
psychoses

→ Plusieurs antagonistes NK3 et NK1 en études cliniques (phases 1 et 2)

<http://www.neurotransmitter.net/newdrugs.html>

Approche thérapeutique

Aprépitant



Mécanisme d'action

L'aprépitant (Emend™) est un antagoniste du récepteur de la neurokinine 1 (NK1). Le ligand naturel de ce récepteur est la substance P, un des neuropeptides de la famille des tachykinines. Cette substance P induit des vomissements par elle-même grâce à son interaction avec les cellules porteuses de récepteur NK1, nombreuses à la base du cerveau, au niveau du complexe vagal.

Du fait de sa fixation durable sur les récepteurs NK1, l'aprépitant a une action prolongée, réduisant les vomissements aigus, mais aussi les vomissements retardés.

Indications

L'indication de ce produit est dans la prévention des vomissements retardés en association avec la cortisone dont il augmente les effets. Deux présentations existent : gélule de 125 mg et gélule de 80 mg.

Posologie

Il s'administre après une dose d'anti-5-HT₃, à la dose de 125 mg le premier jour de chimiothérapie, puis à la dose de 80 mg en association avec la cortisone.

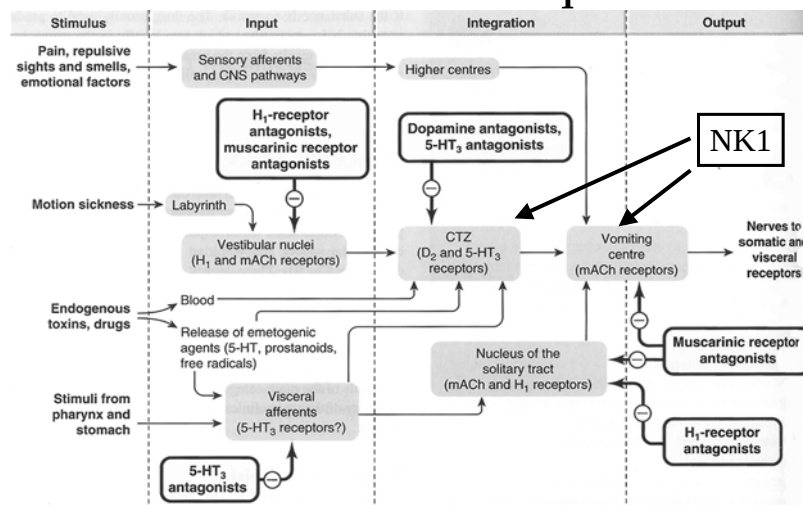
Effets secondaires

Les effets secondaires de ce médicament sont peu importants et peu fréquents, les céphalées, la constipation, le hoquet. D'autres troubles sont probablement en rapport avec la chimiothérapie.

Interactions médicamenteuses

En tant qu'inhibiteur modéré du CYP3A4, l'aprépitant peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés métabolisés par le CYP3A4 notamment avec le Pimozide (neuroleptique, anti-délicant), la Terféndine (anti-histaminique), l'Astémizole (anti-histaminique) ou le Cisapride (stimulant de la motricité gastrique), le Midazolam et les autres benzodiazépines, la Warfarine (anticoagulant) et le Tolbutamide (sulfamide hypoglycémiant).

Effet anti-émétique



Rang et al., fig 24.5

Enképhalines – endorphines - dynorphines

Enképhalines/endorphines (1)

Les **enképhalines** :

Leu-enképhaline : Tyr – Gly – Gly – Phe – Leu

Met-enképhaline : Tyr – Gly – Gly – Phe – Met

β-endorphine :

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asp-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Thr-Lys-Lys-Gly-Glu

α-néoendorphine

β-néoendorphine

Dynorphine A

Dynorphine B

Dérivés de la leu-enképhaline (9-17 a.a.)

Les **endomorphines** :

Endomorphine-1 : Tyr – Pro – Trp – Phe –NH₂

Endomorphine-2 : Tyr – Pro – Phe – Phe –NH₂

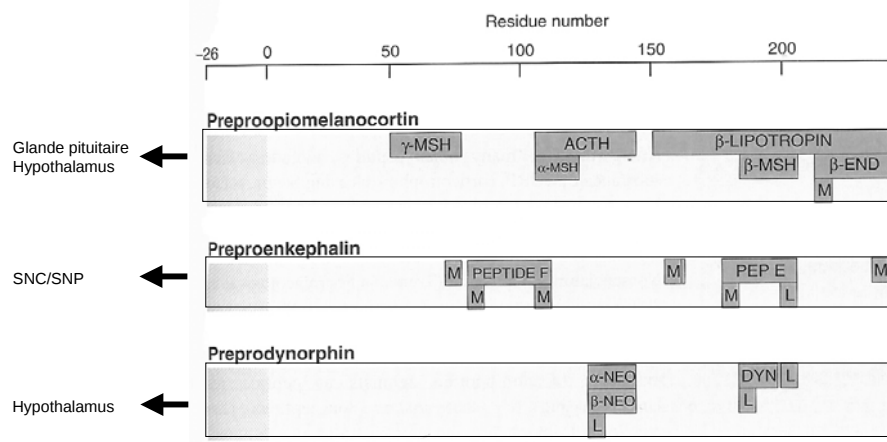
La **nociceptine** :

Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg- Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln

Enképhalines – endorphines - dynorphines

Enképhalines/endorphines (2)

3 précurseurs peptidiques:



Récepteurs morphiniques

Récepteurs opioïdes (2)

Table 2 Opioid receptors and their ligands

Receptor name	OP ₁	OP ₂	OP ₃	OP ₄
Previous name	δ	κ	μ	ORL ₁
Coupling	G _{i/o}	G _{i/o}	G _{i/o}	G _{i/o}
Structure/TTM	h372 P41143	h380 P41145	h400 P35372 ^{AS}	g370 P41146 ^{AS}
Natural ligands	Leu-enkephalin (7.9) Met-enkephalin (7.9)	dynorphin (8.5) dynorphin(1-8) (7.9)	β-endorphins (7.5) endomorphins (8.4)	nociceptin (7.9)
Synthetic agonists	DPDPE (8.4)	U69593 (7.2)	DAMGO (8.4)	NC(1-13)NH ₂ (7.9)
Selective antagonists	Natrinidole (9.2)	Nor-BNI (10)	CTOP (8.0)	[Nphe ¹]NC(1-13)NH ₂ (6.0)
Non-selective antagonists	Naloxone (7.5)	Naloxone (8.0)	Naloxone (8.8)	Naloxone Inactive

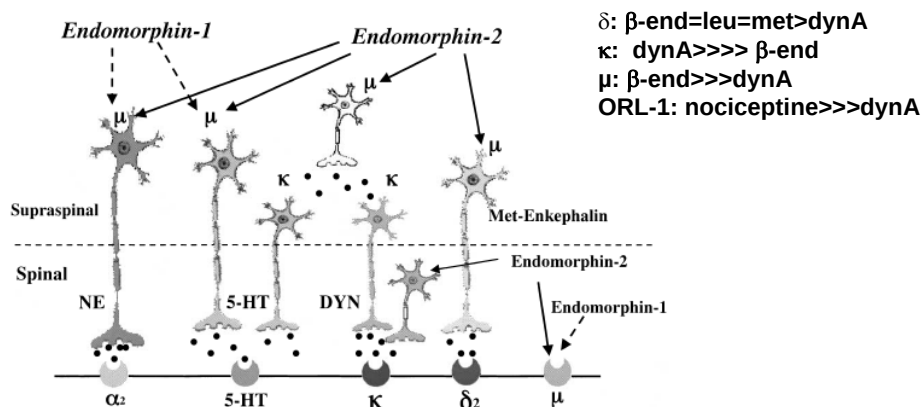
Naloxone acts as receptor antagonist at OP₁, OP₂, OP₃ but not OP₄ sites. Non peptide agonists and antagonists for OP₄ receptors have been recently described and patented by Hoffman La Roche (Adam *et al.*, 1998) and Banyu (Ozaki *et al.*, 1998), respectively pEC₅₀ and pA₂ values are indicated in brackets for agonists and antagonists, respectively: these values have been obtained in the electrically stimulated mouse vas deferens (OP₁ and OP₄), rabbit vas deferens (OP₂) and guinea pig ileum (OP₃) in our and other laboratories (Calo' *et al.*, 1997; 2000; Corbett *et al.*, 1982; Guerrini *et al.*, 1998; Schiller *et al.*, 1992; Zadina *et al.*, 1997).

Calo et al. Br J Pharmacol. 2000 Apr;129(7):1261-83.

Couplage : Gi/o → ↓ c AMP → hyperpolarisation (s'oppose au potentiel d'action excitateur)
→ ↓ exocytose (si récepteurs présynaptiques)

Récepteurs morphiniques

Récepteurs opioïdes (1)

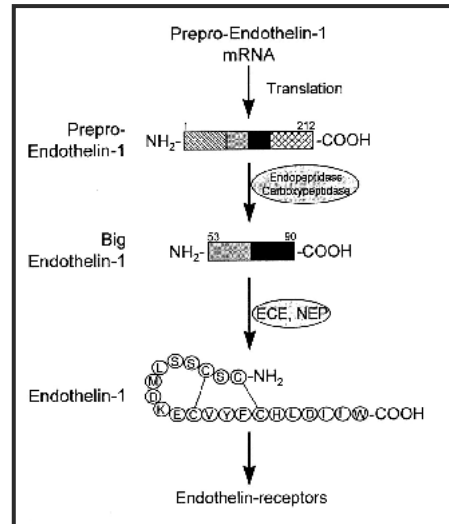


Tseng, Jpn J Pharmacol. 2002 Jul;89(3):216-20.

L'endothéline: ET

Endothéline

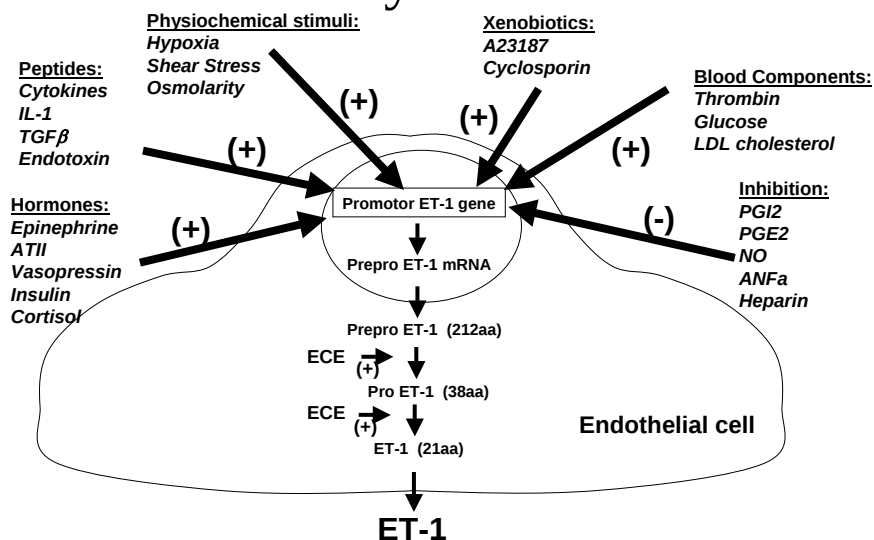
- Peptide de 21 acides aminés – précurseur
« big-ET » 39 a.a. – clivage : ECE
- 3 isoformes **ET-1**, **ET-2** et **ET-3**
(*ET-1* majoritaire en périphérie, *ET-3* dans le SNC)
- 2 types de récepteurs **ET-A** et **ET-B**
- vasoconstricteur endogène le plus puissant
→ 100X plus puissant que l'adrénaline et
10 x plus puissant que l'AngII
- neuromédiateur /SNC
- un antagoniste sur le marché : Bosentan
(*antagon. Non-spécifique ETA/ETB -
hypertension artérielle pulmonaire*)



Zolk and Bohm, Nephrol Dial Transplant. 2000, 15(6):758-60.

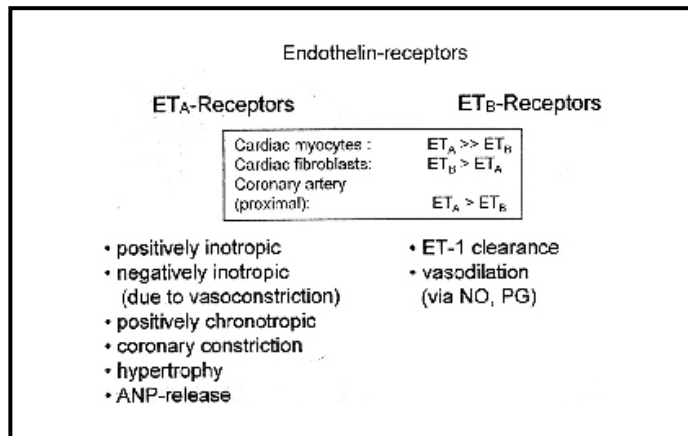
L'endothéline: ET

Synthèse



Vanhoutte, J. Aut. Nerv. Syst, 2000, 81, 271-277

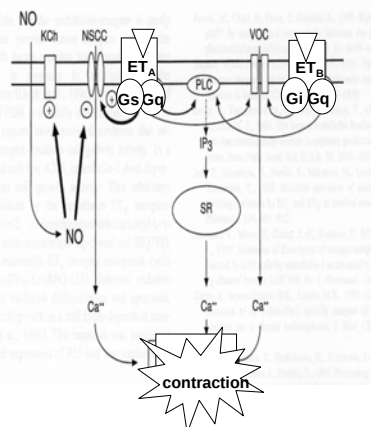
Récepteurs Récepteurs



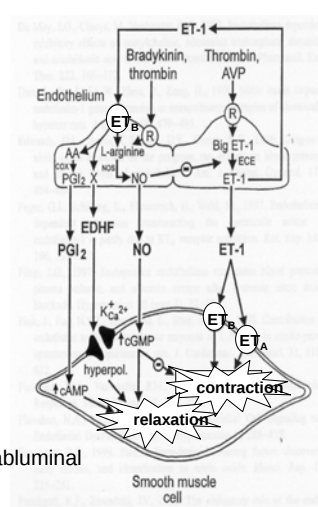
Zolk and Bohm, Nephrol Dial Transplant. 2000, 15(6):758-60.

Endothéline en périphérie ET/périphérie (1)

Dans la cellule musculaire lisse



Dans le vaisseau



- 75 % de l'endothéline sécrétée l'est dans l'espace abluminal
- autocrine et paracrine

Endothéline en périphérie

— ET/périphérie (2) —

Cœur : inotrope +
 chronotrope +
 hypertrophique

Reins : ↑ résistances vasculaires
 ↓ filtration glomérulaire
 ↓ excrétion Na⁺ et K⁺

Poumons : ↑ collagène
 ↑ sécrétion mucus
 ↑ contraction des bronches

Mitogène

Stimule la libération de médiateurs: Catécholamines
 ANP
 aldostérone
 substance P
 ...

Endothéline en périphérie

— ET/périphérie (3) —

Rôles en pathophysiologie notamment :

- Au niveau vasculaire : hypercholestérolémie- athérosclérose
- Au niveau cardiaque : modèle animaux de décompensation cardiaque

 ↑ précoce et transitoire de l'expression de ET-ARNm
 Switch ETA>ETB → diminution de la clearance ET-1
 ↓ Remodeling
 ↓ Cascade signalétique associée à ET-A en stade terminal

→ Traitement à long terme chez l'animal → ↑ survie

→ Chez l'homme : études cliniques négatives (EARTH, Lancet , 2004)

Endothéline et SNC

- ET- 3 >>> ET-1 > ET-2 (peu ou pas)
- astrocytes et neurones - axe hypothalamo-hypophysaire
- ETA/ETB : 1/1

Fonctions :

- contrôle la libération de nombreux médiateurs/hormones
ETA → LH, FSH, TSH, ocytocine, vasopressine.
- rôle important au niveau du centre respiratoire (ETB)
Micro-injection d'ET /SNC (medulla) → arrêt respiratoire
- contrôle central de la pression sanguine (ETB?)
ET-1 knock-out → ↓ pressions systolique et diastolique