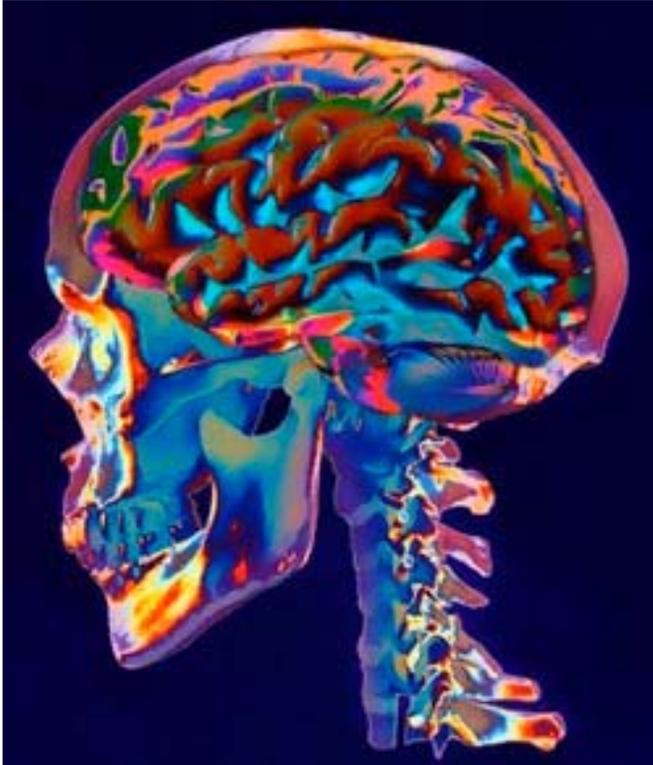


Transduction peptidergique

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

Introduction



Neurotransmetteurs classiques

Acétylcholine
Noradrénaline
Sérotine (5-HT)
Dopamine

...

NO

Neuropeptides

Endorphines
Cholecystokinine
Neurotensine

....

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

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

Types de médiateurs :

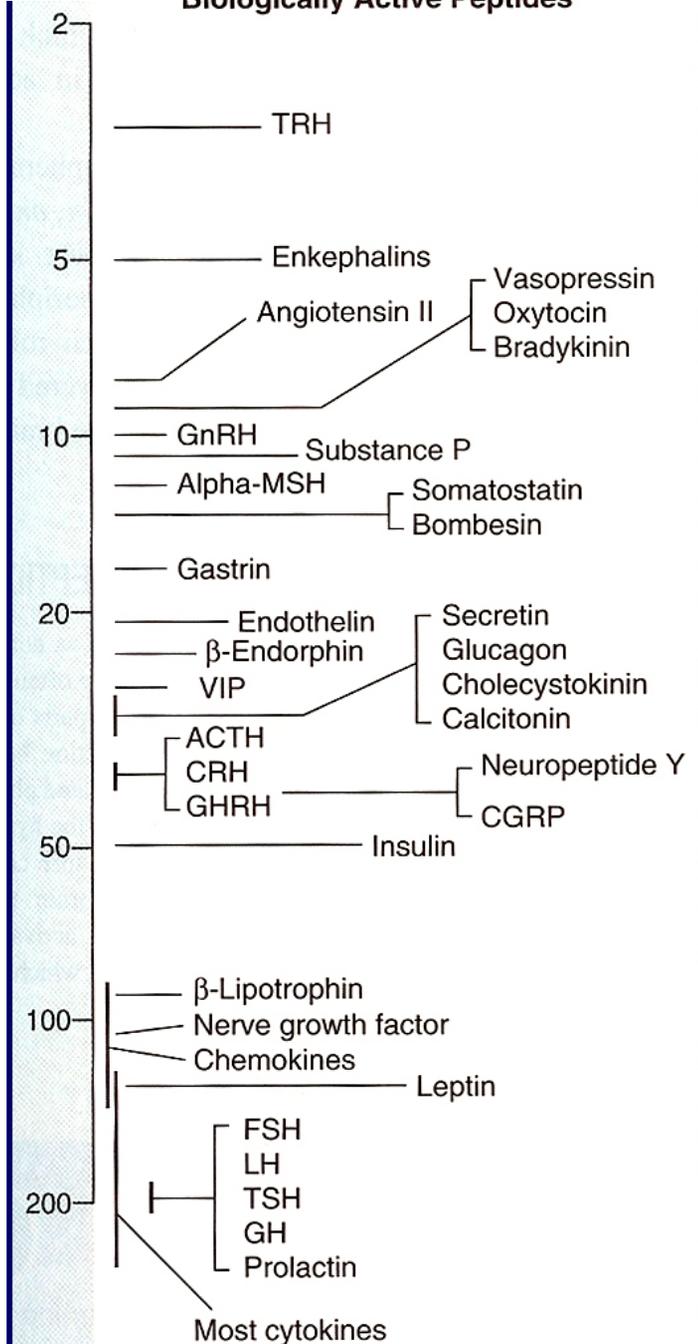
- neurotransmetteurs,
médiateurs des voies neuroendocrines
- hormones d'origine « non »-neuronale :
angiotensine, insuline, leptine,
- facteurs de croissance
- médiateurs du système immunitaire : cytokines,
chemokines

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.)

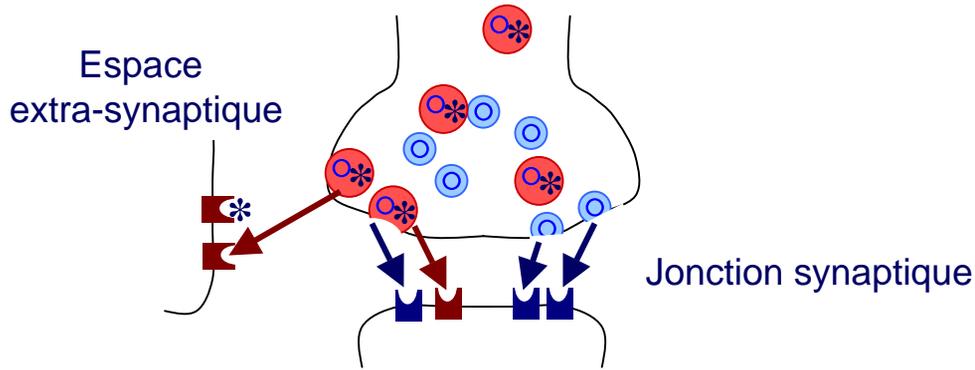
Rang et al, fig13.1.

Nbre d'a.a.

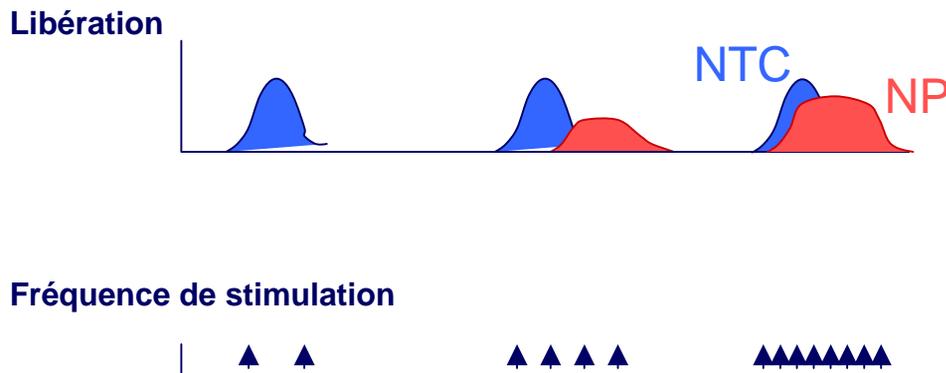
Biologically Active Peptides



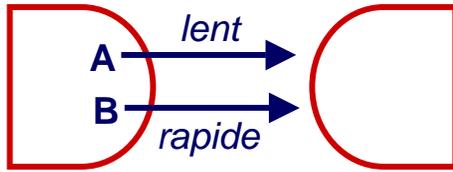
Colocalisation neurotransmetteur/neuropeptide



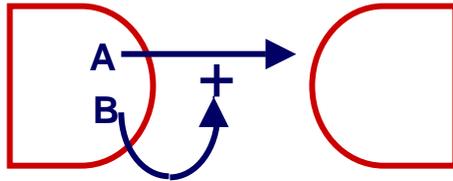
- **Petite vésicule à cœur clair:**
 - ne contient que le NTC
 - synaptique
 - libérée par une basse fréquence de stimulation
- **Grosse vésicule à cœur dense:**
 - contient le NTC et neuropeptide
 - libérée par une haute fréquence de stimulation



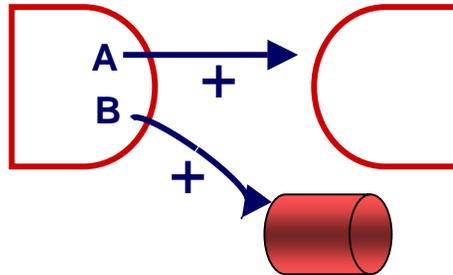
Co-transmission



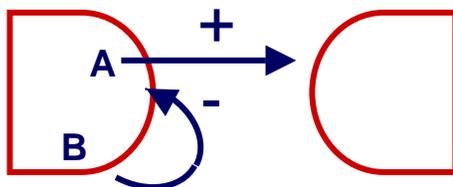
→ Même cellule postsynaptique cible – synergisme (1NT rapide - 1NT à action plus lente) ex : Ach et SP dans ganglion entérique



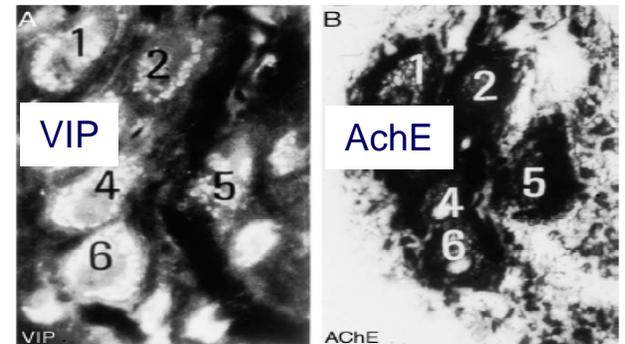
→ Même cellule postsynaptique cible – facilitation - Nad et NPY / vaisseaux).



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



→ récepteurs présynaptiques



Cat submandibular ganglion (Lundberg et al., 1982)

Transduction peptidergique

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....

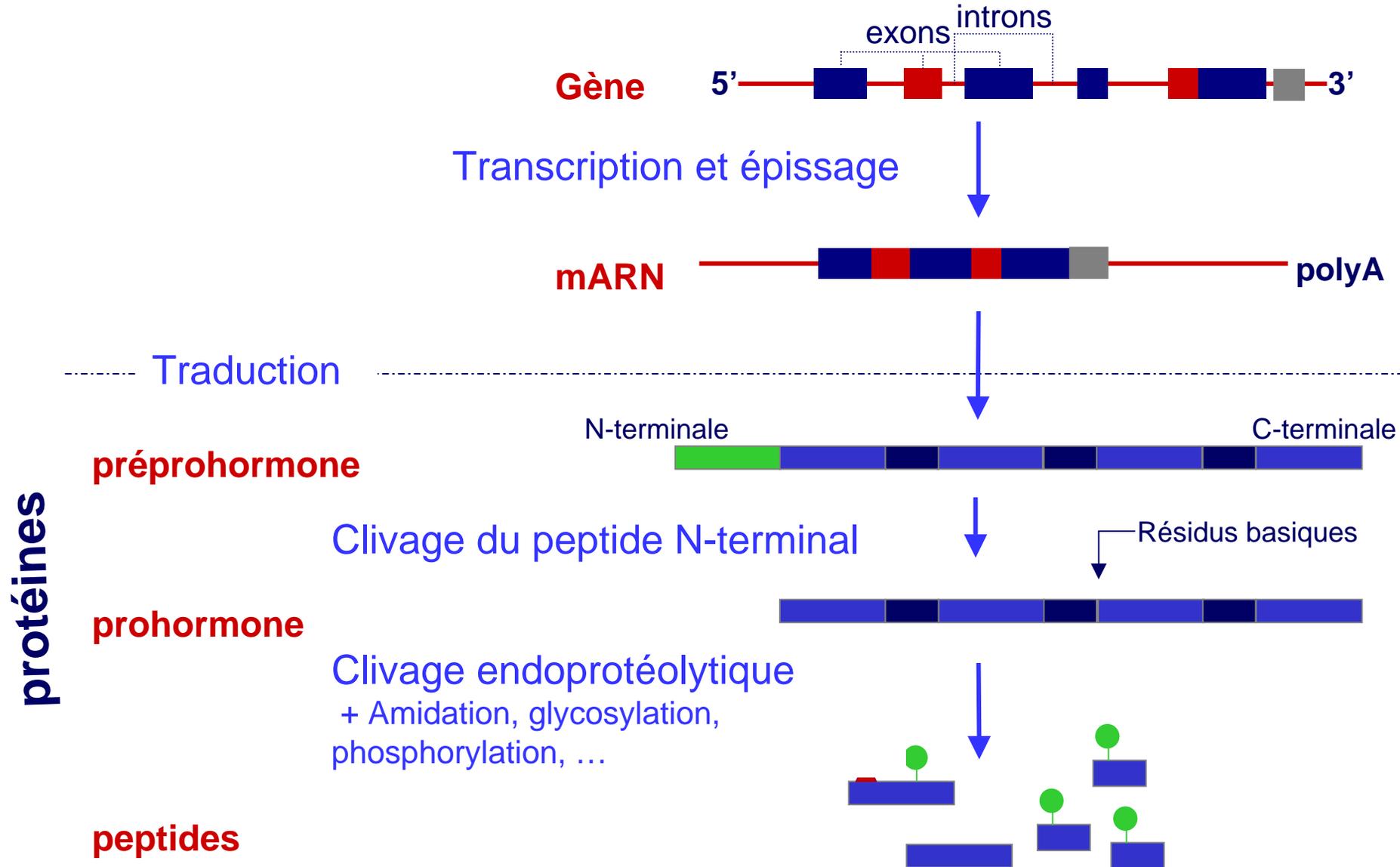
>>>> Médiateurs peptidergiques ~ **neuropeptides** (ex. Insuline)

Transduction peptidergique

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

Biosynthèse



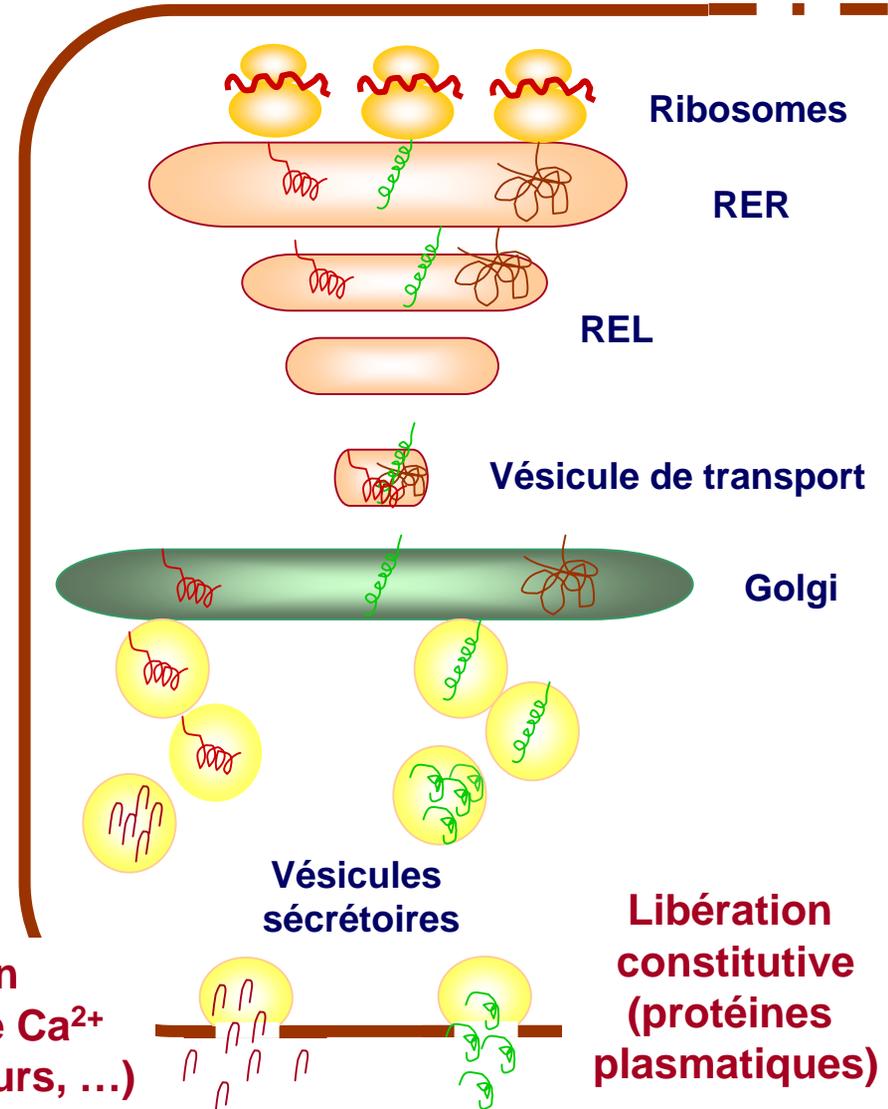
Biosynthèse

Synthèse du précurseur

Triage

Modifications post-traductionnelles
(Clivages, amidation, glycosylation,...)

Sécrétion



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

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

- **première observation en 1931 :**

Extrait de cerveau et intestin (powder → P)

→ Hypotension

→ contraction des muscles

- **séquence identifiée en 1971**



- **famille des tachykinines**

Substance P (SP)

Neurokinine A (NKA)

Neurokinine B (NKB)

Neuropeptide K

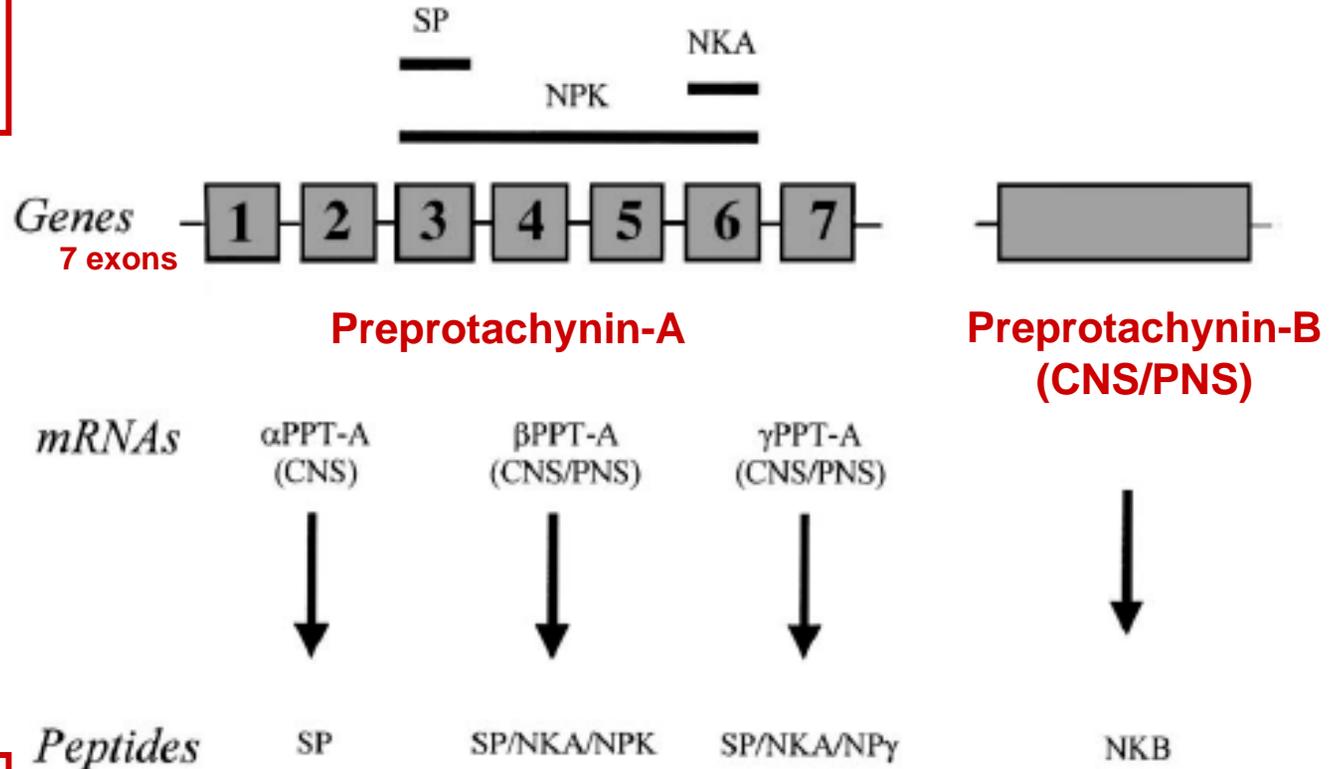
Neuropeptide y

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



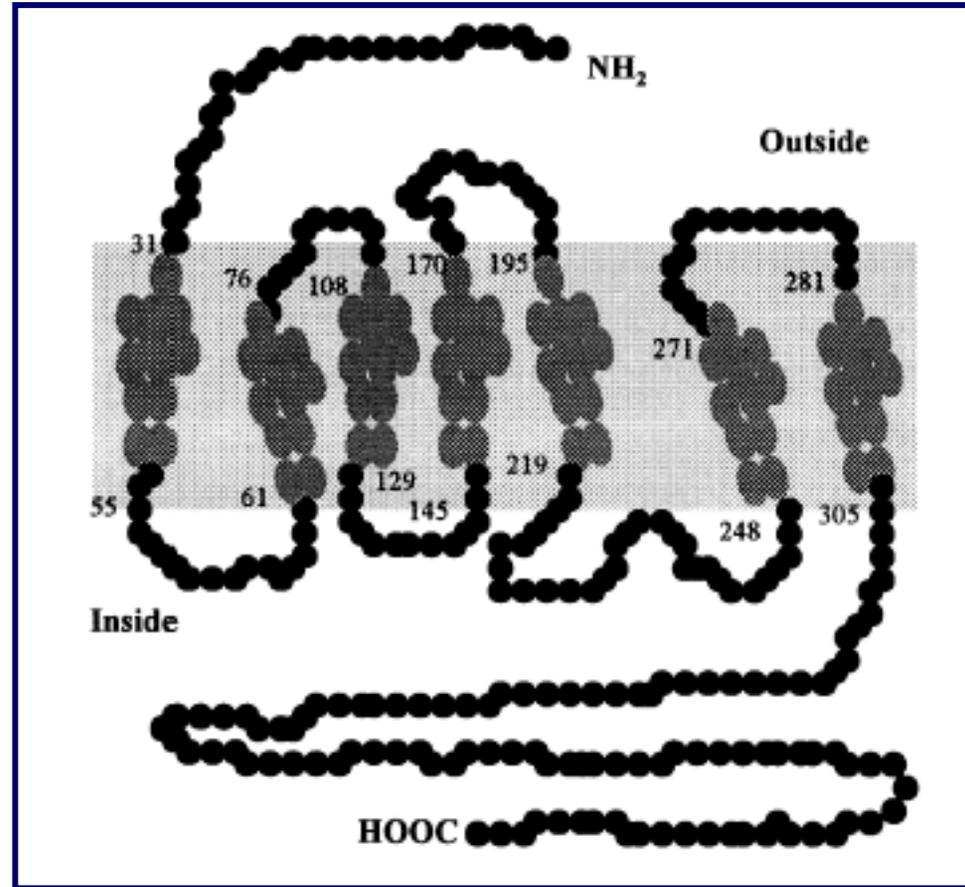
Harrison S.
Int J Biochem Cell Biol.
2001. 33(6):555-76.

• Dégradation

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

Récepteurs

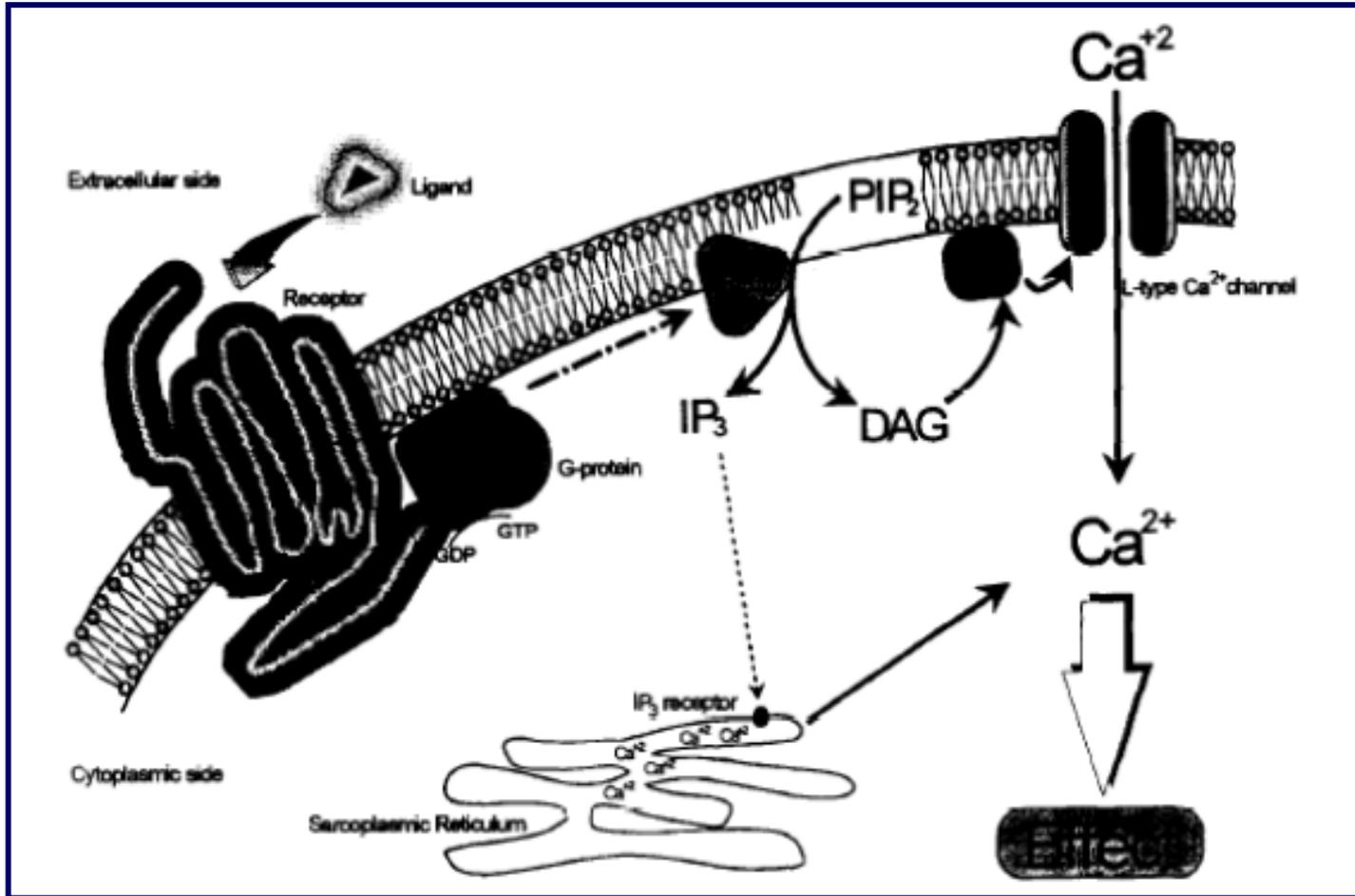
- Récepteurs aux neurokinines :
NK1, NK2 et NK3
- SP : substrat préférentiel pour NK1
- NK4??



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

Récepteurs NK1 humain

Cascade signalétique



Expression de la substance P

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

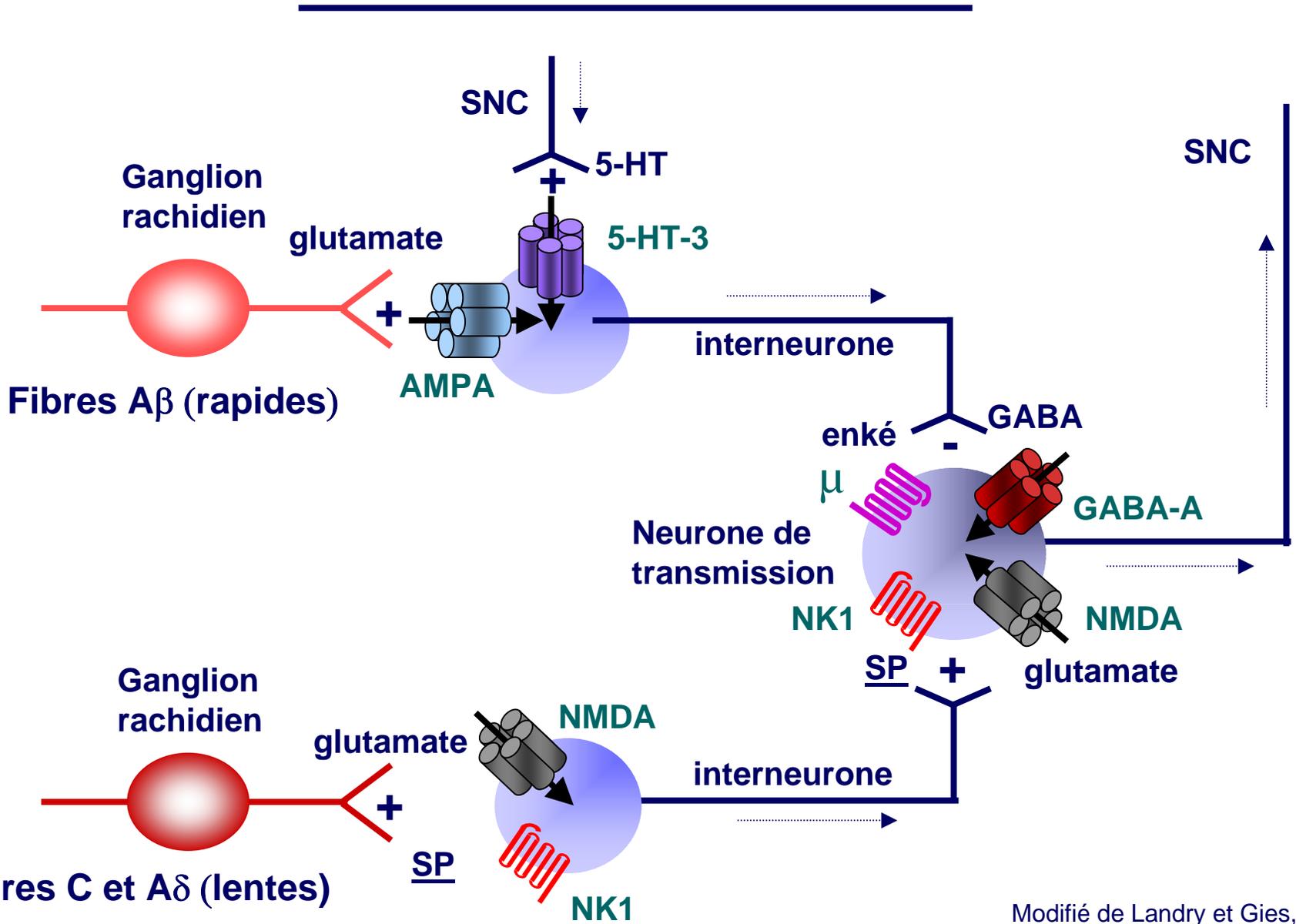
Effets de la substance P

- **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**

Nociception



Substance P

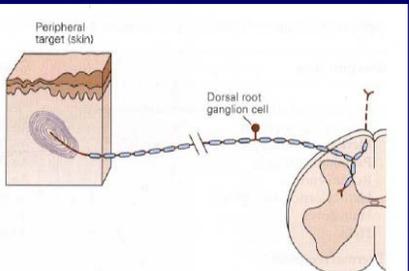
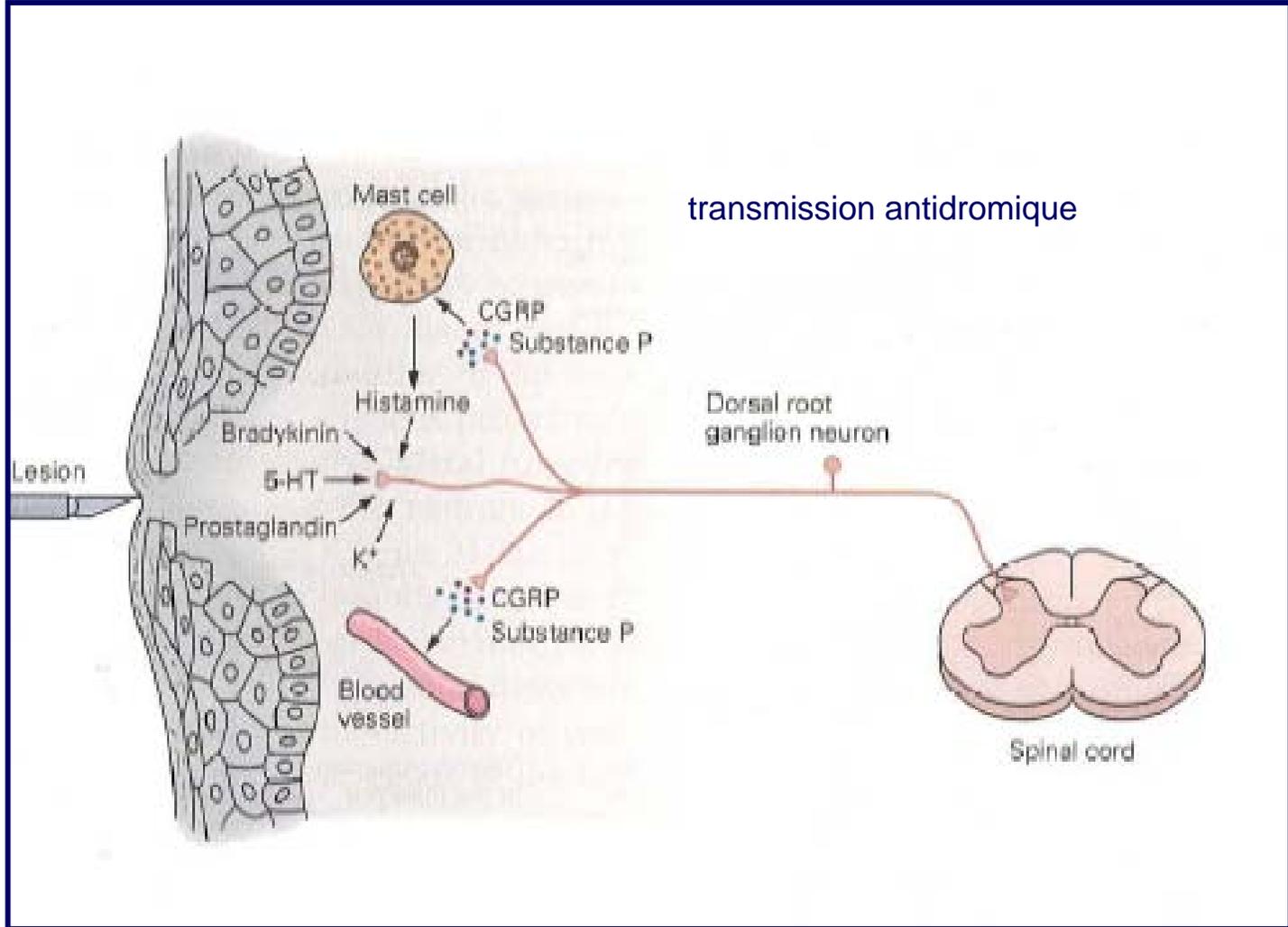
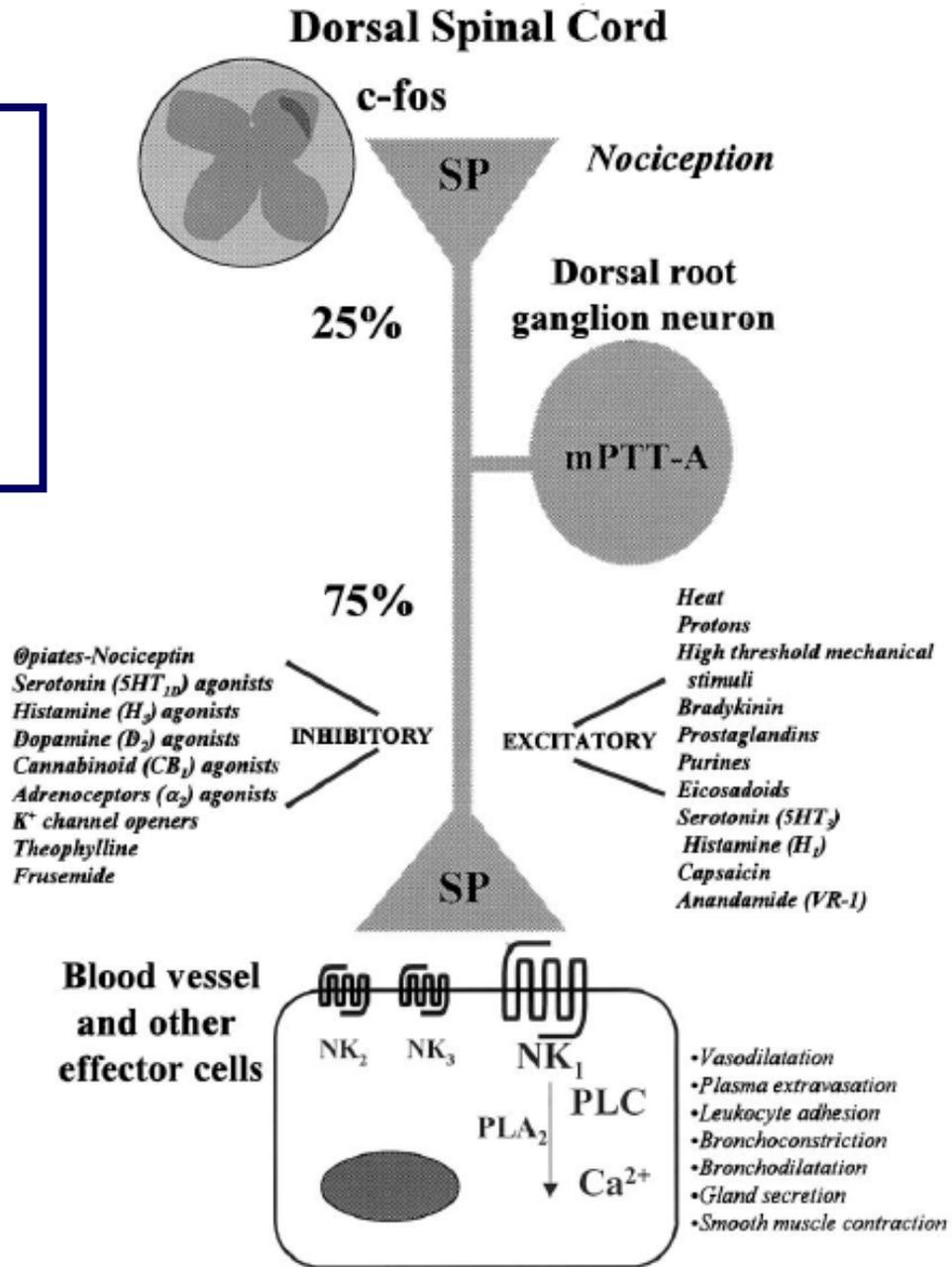


Figure 22-1 The morphology of a dorsal root ganglion cell. The cell body lies in a ganglion on the dorsal root of a spinal nerve. The axon has two branches, one projecting to the periphery, where its specialized terminal is sensitive to a particular form of stimulus energy, and one projecting to the central nervous system.



Substance P et système nerveux périphérique



Substance P 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 :

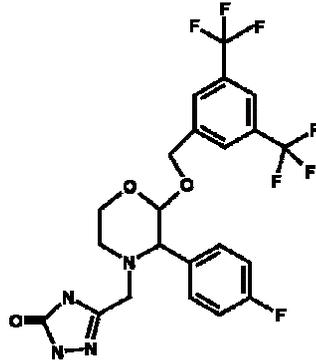
dépression
anxiété
psychoses

→ 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

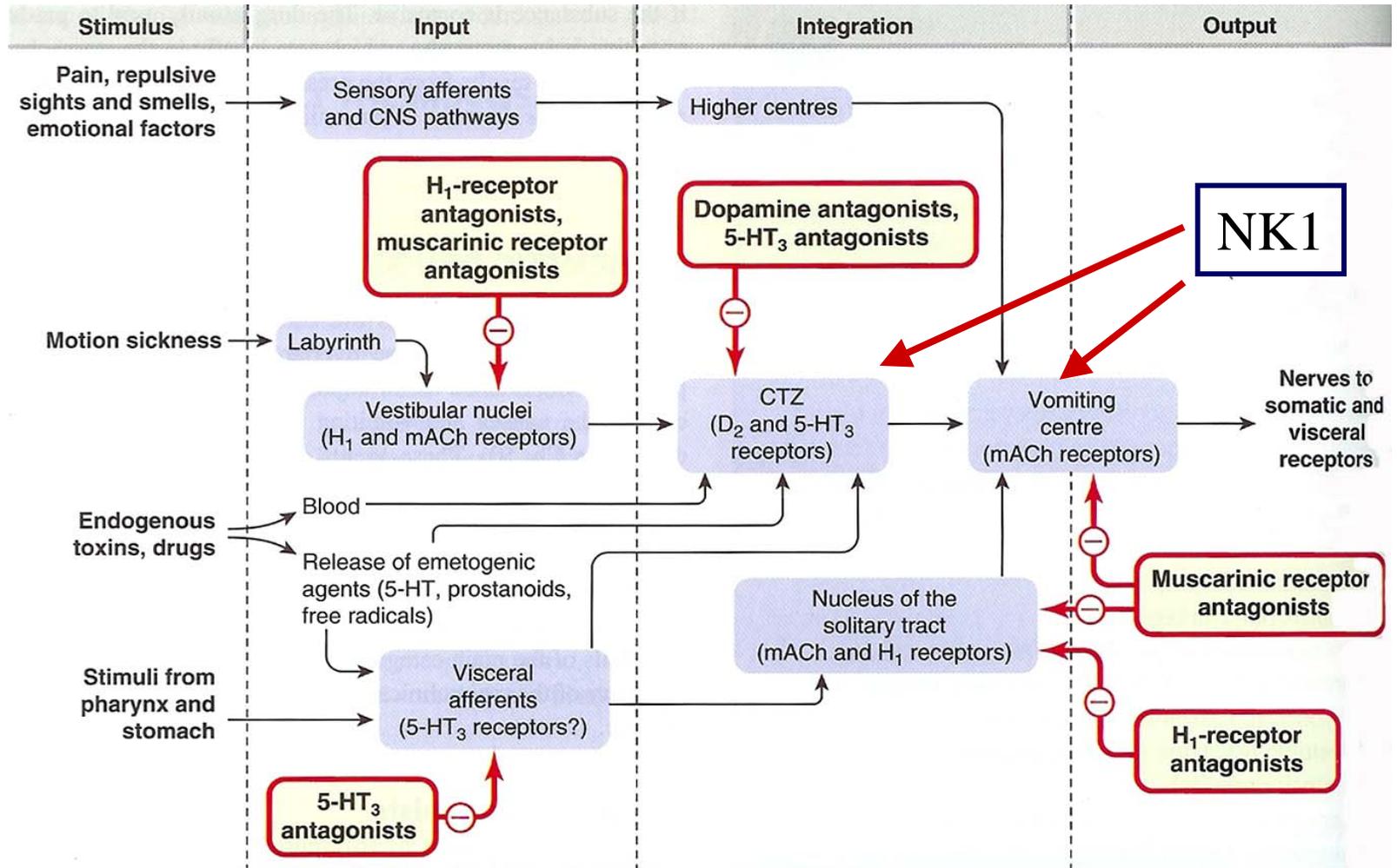
Les effets secondaires de ce médicament sont peu importants et peu fréquents, les céphalées, la constipation, le hoquet.

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 Terfénadine (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



Enképhalines – endorphines - dynorphines

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-Aln-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

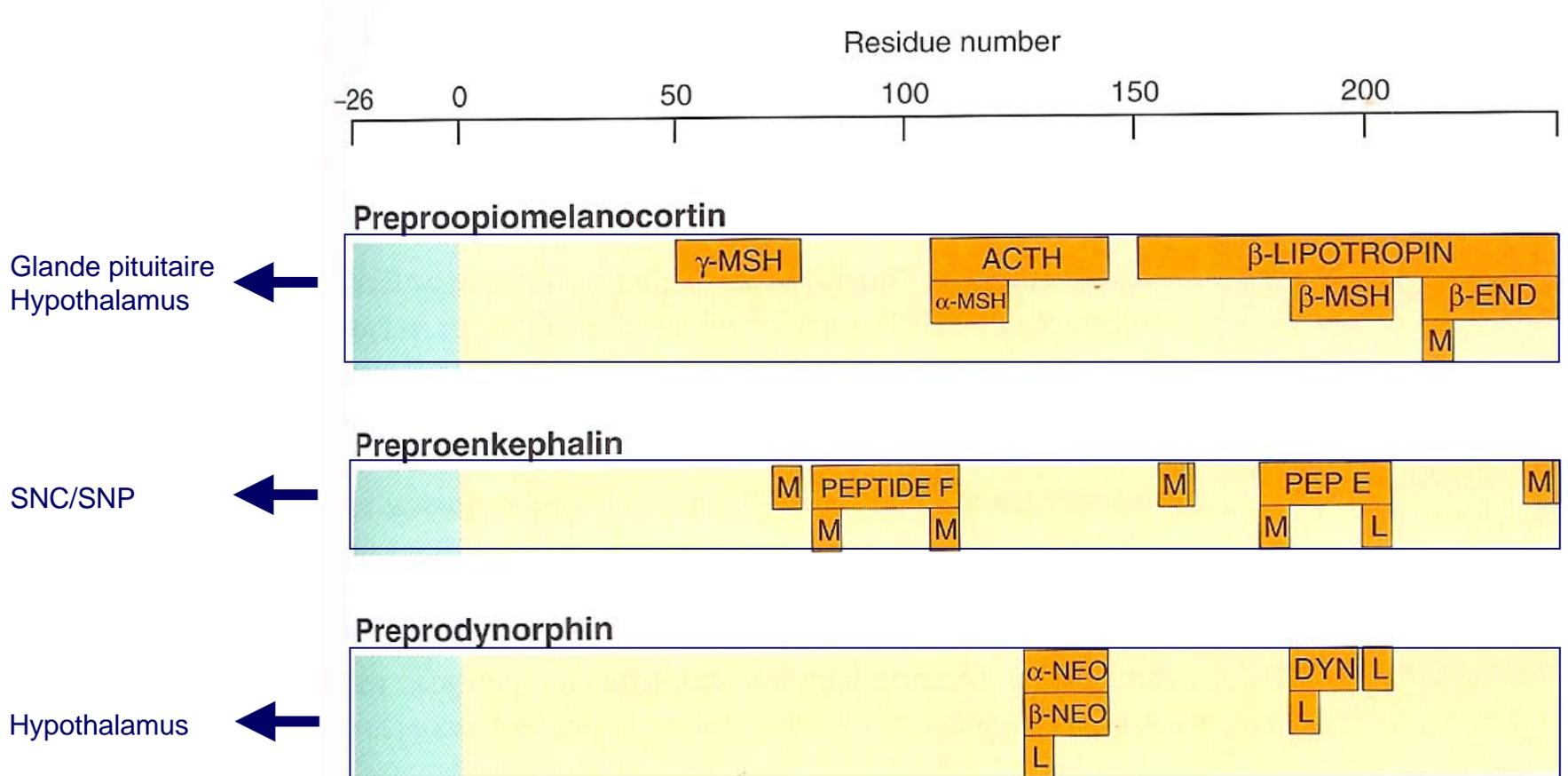
Endomorphine-2 : Tyr – Pro – Phe – Phe –NH₂

La nociceptine :

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

Enképhalines – endorphines - dynorphines

3 précurseurs peptidiques:



Récepteurs morphiniques

Table 2 Opioid receptors and their ligands

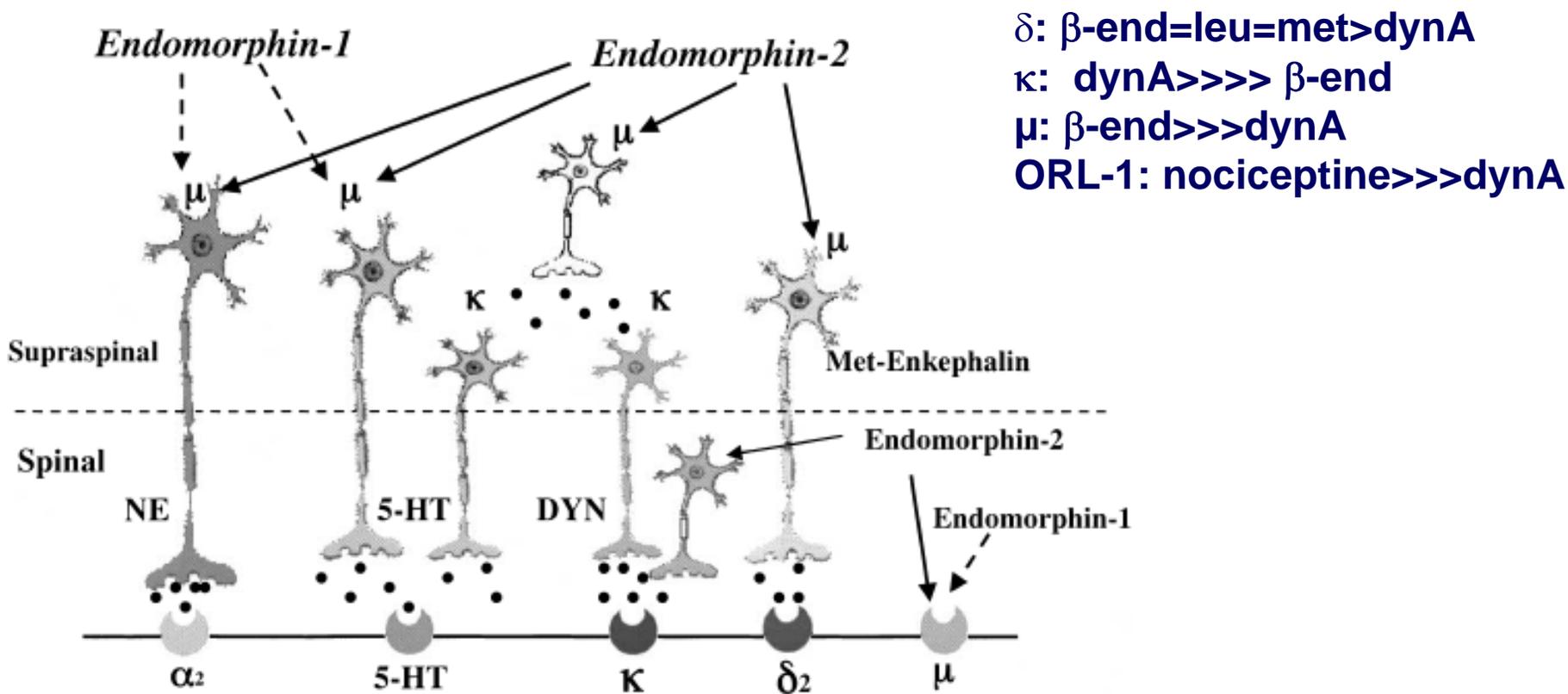
Receptor name	OP ₁	OP ₂	OP ₃	OP ₄
Previous name	δ	κ	μ	ORL ₁
Coupling	G _{i/o}	G _{i/o}	G _{i/o}	G _{i/o}
Structure/TTM	h372 P41143	h380 P41145	h400 P35372 ^{AS}	g370 P41146 ^{AS}
Natural ligands	Leu-enkephalin (7.9) Met-enkephalin (7.9)	dynorphin (8.5) dynorphin(1-8) (7.9)	β-endorphins (7.5) endomorphins (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	Natrindole (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.

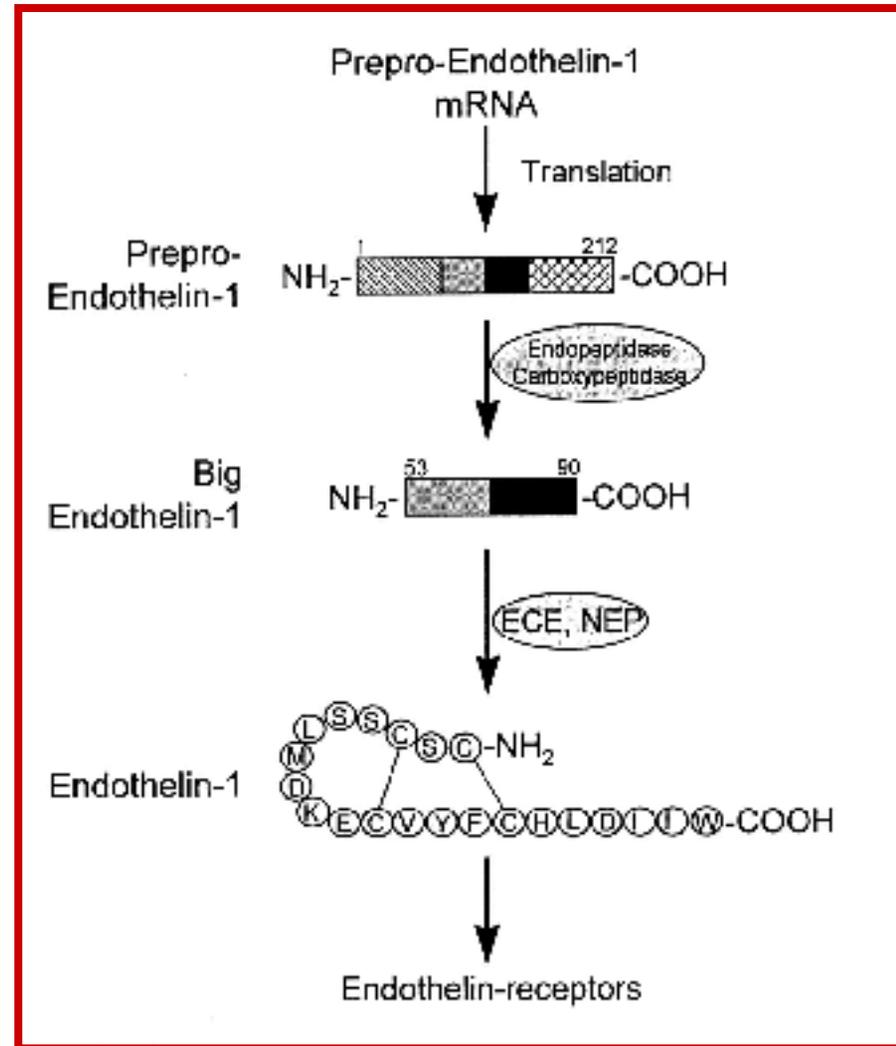
Couplage : Gi/o → ↓ c AMP → hyperpolarisation (s'oppose au potentiel d'action excitateur)
→ ↓ exocytose (si récepteurs présynaptiques)

Récepteurs morphiniques

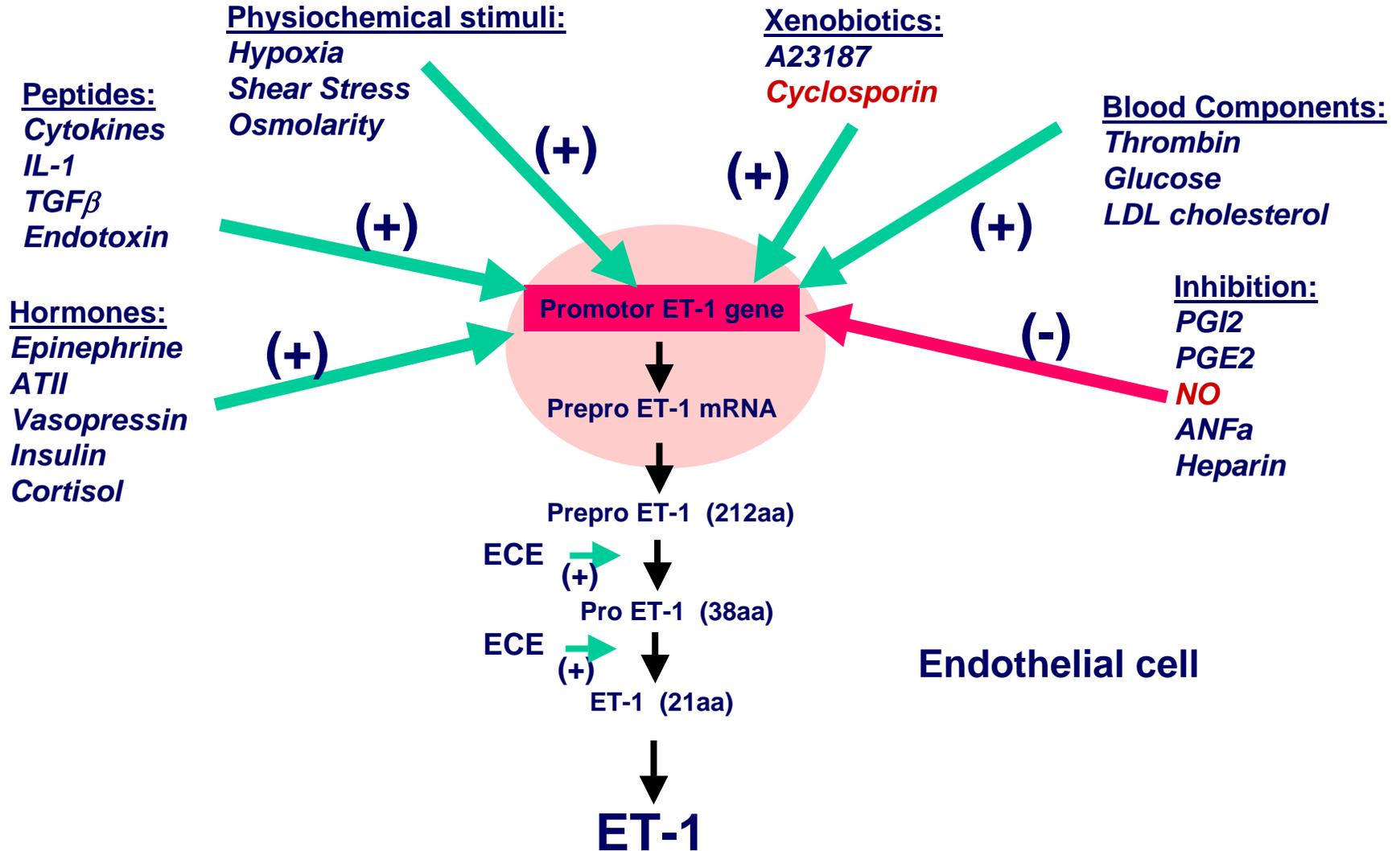


L'endothéline: ET

- 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*)



L'endothéline: ET



Récepteurs

Endothelin-receptors

ET_A-Receptors

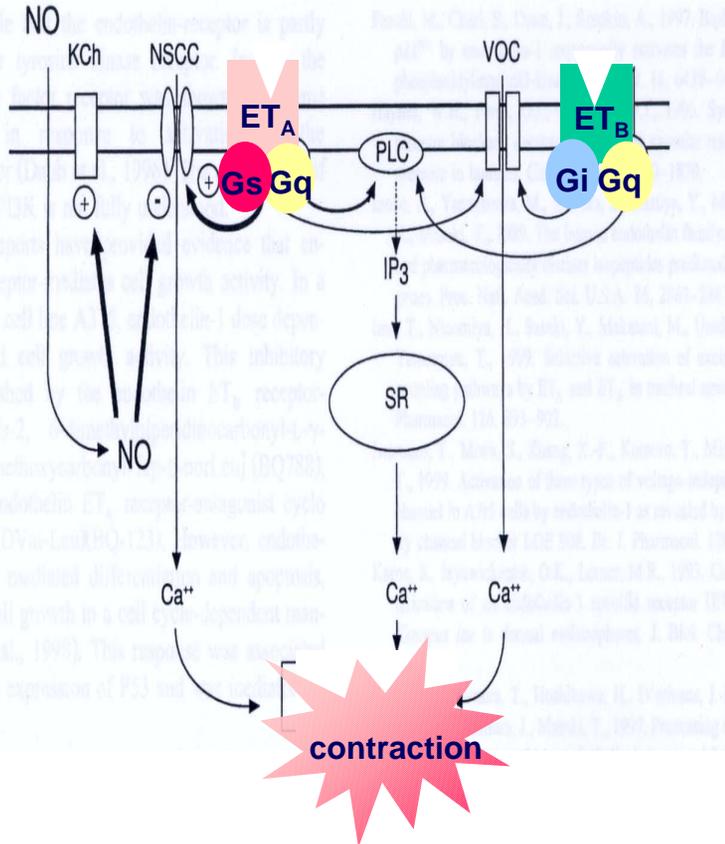
ET_B-Receptors

Cardiac myocytes :	ET _A >> ET _B
Cardiac fibroblasts:	ET _B > ET _A
Coronary artery (proximal):	ET _A > ET _B

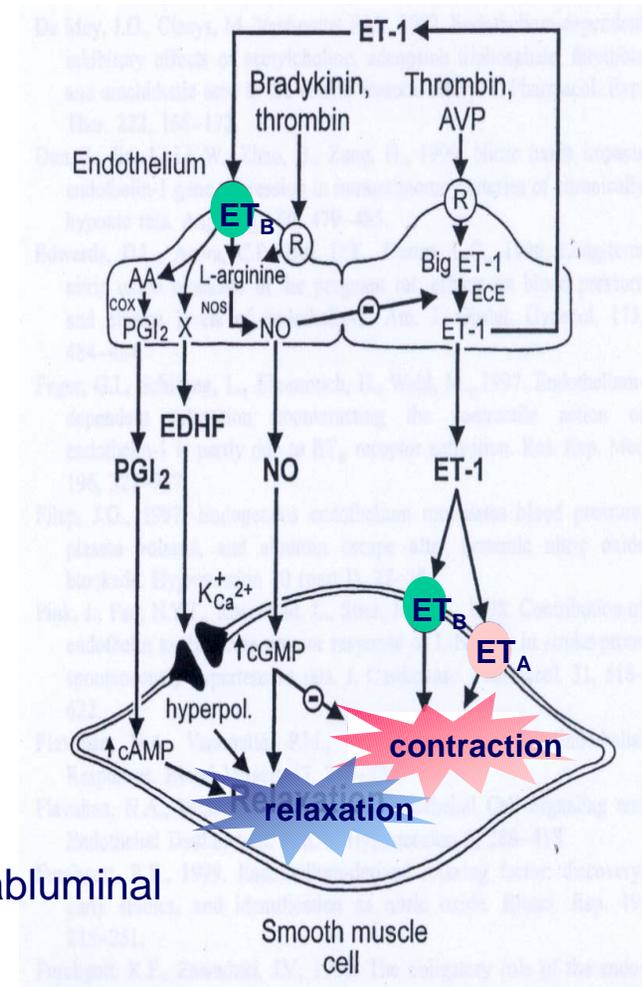
- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • positively inotropic • negatively inotropic
(due to vasoconstriction) • positively chronotropic • coronary constriction • hypertrophy • ANP-release | <ul style="list-style-type: none"> • ET-1 clearance • vasodilation
(via NO, PG) |
|--|---|

Endothéline en périphérie

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

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

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