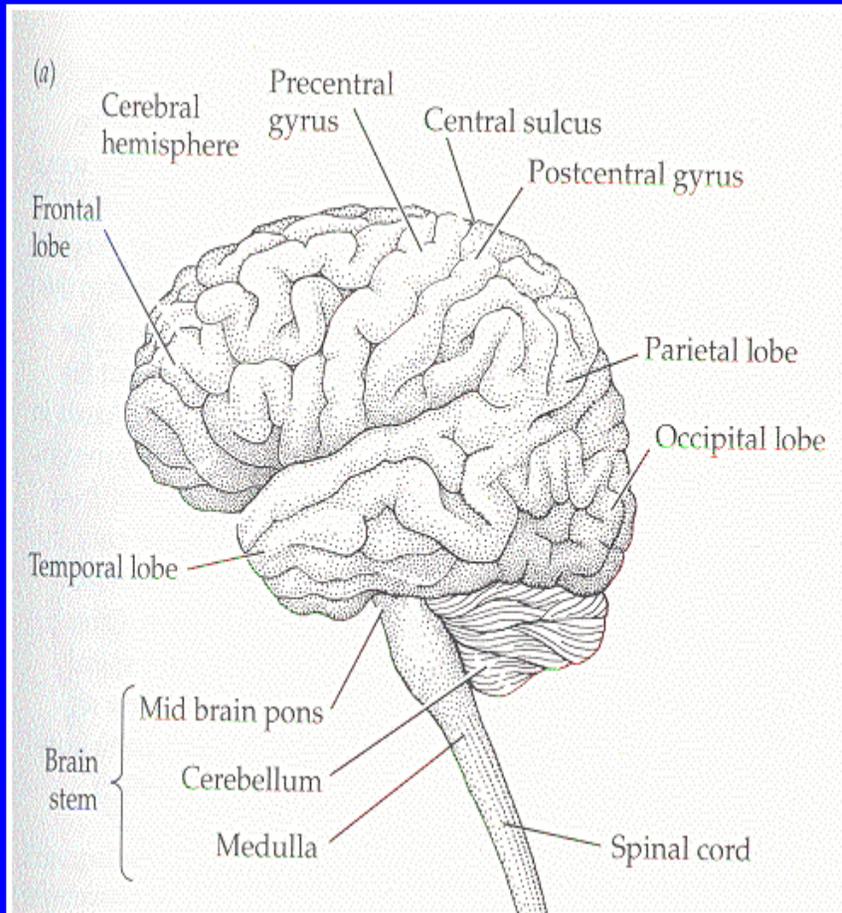


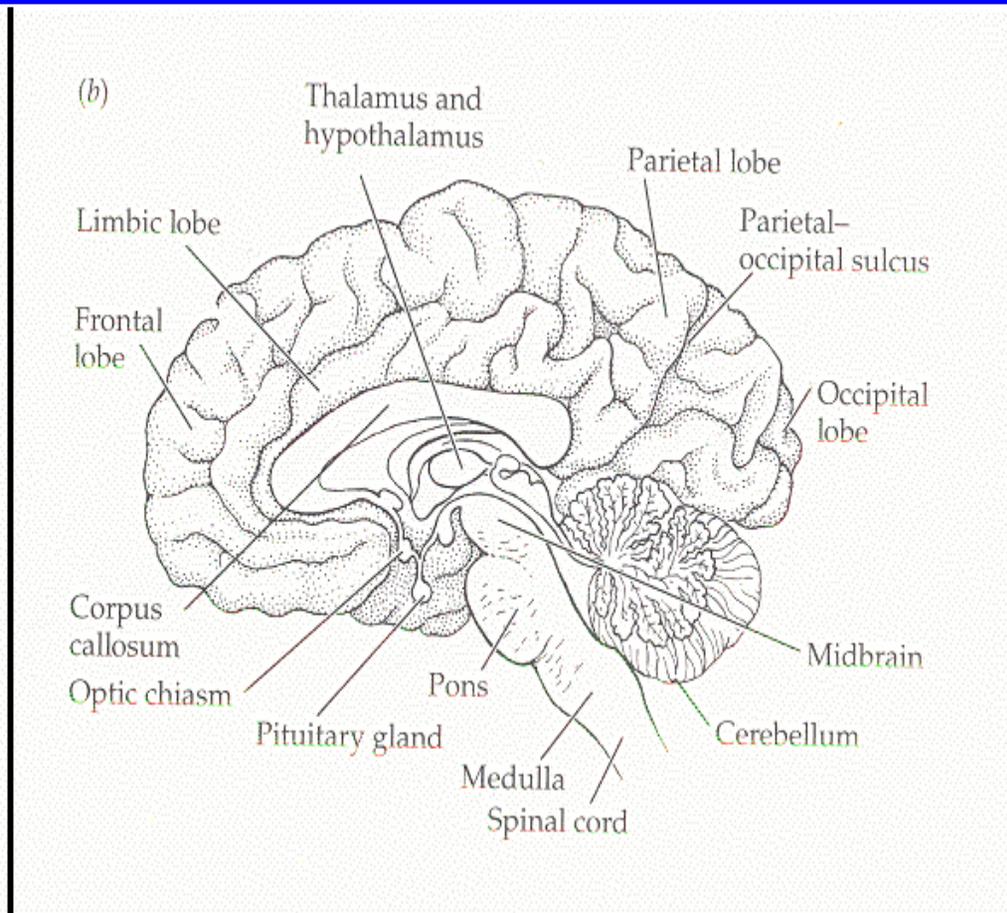
NEUROTRANSMISSION

- **SNC et Neurone**
- **Gradients ioniques et Potentiels électriques**
- **Canaux Na⁺ et K⁺ voltage-dependants**
- **Mouvements antérograde et rétrograde**
- **Exocytose**
- **Synapse**
- **Auto et hétérorécepteurs**
- **Regulation**
 - Diminution de la concentration en agoniste
 - Phosphorylation
 - Internalisation
 - Down-régulation
- **Neurotransmetteurs/Neuropeptides/gaz**

HUMAN CENTRAL NERVOUS SYSTEM



Lateral View



Medial view

From Principles of neuropsychopharmacology
Ed. Feldman, Meyer and Quenzer
Sinauer Ass., Inc., Publish., 1997; pp113

CENTRAL NERVOUS SYSTEM

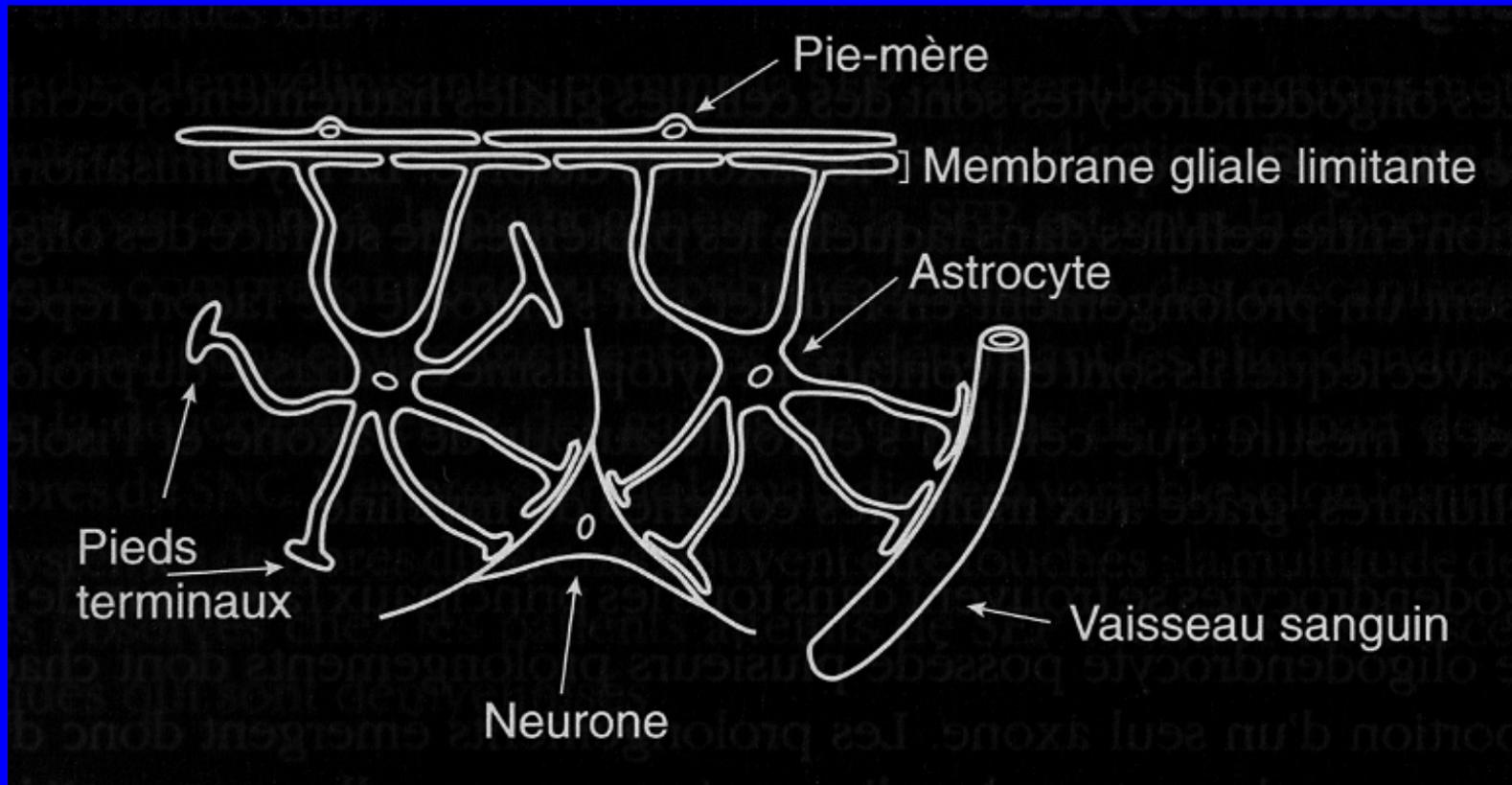
2 catégories de cellules

Les neurones: cellules hautement spécialisées utilisant des signaux électrochimiques pour coder les informations transmises à des régions spécifiques du cerveau

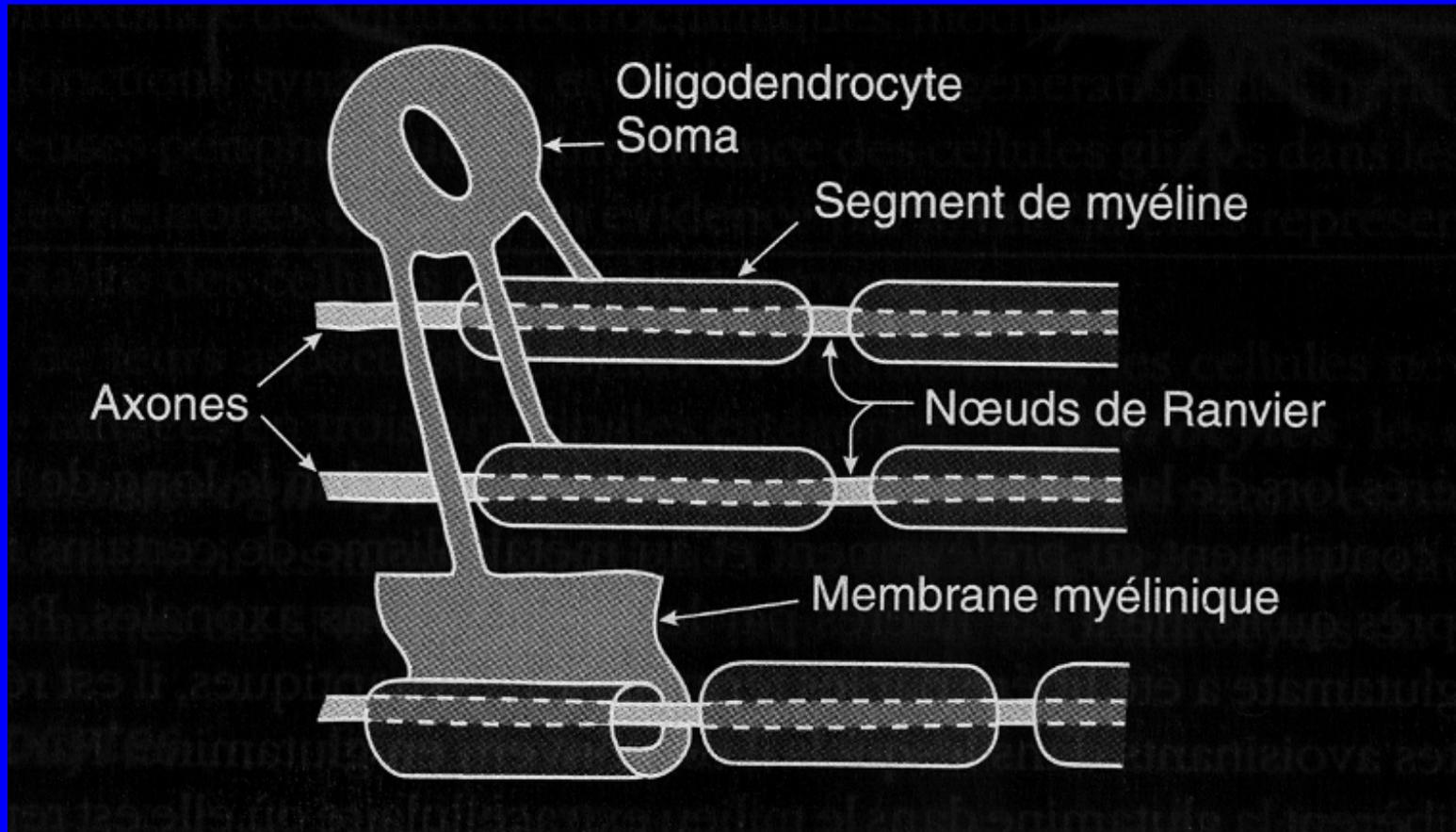
Les cellules gliales: cellules qui ne transmettent pas de signaux mais sont indispensables au maintien des fonctions cellulaires et métaboliques des neurones

- Astrocytes: isolent le parenchyme nerveux des vaisseaux sanguins, métabolisent le glutamate, fournissent un support structural lors du développement ou après des lésions
- Oligodendrocytes: forment une isolation myélinique autour des axones du SNC (~ sclérose en plaques)
- Microgliocytes

CENTRAL NERVOUS SYSTEM



CENTRAL NERVOUS SYSTEM



CENTRAL NERVOUS SYSTEM - NEURONS

Extraordinaire complexité du SNC de l'homme

100 milliards de neurones

10.000 connections par neurone

4 éléments constitutifs:

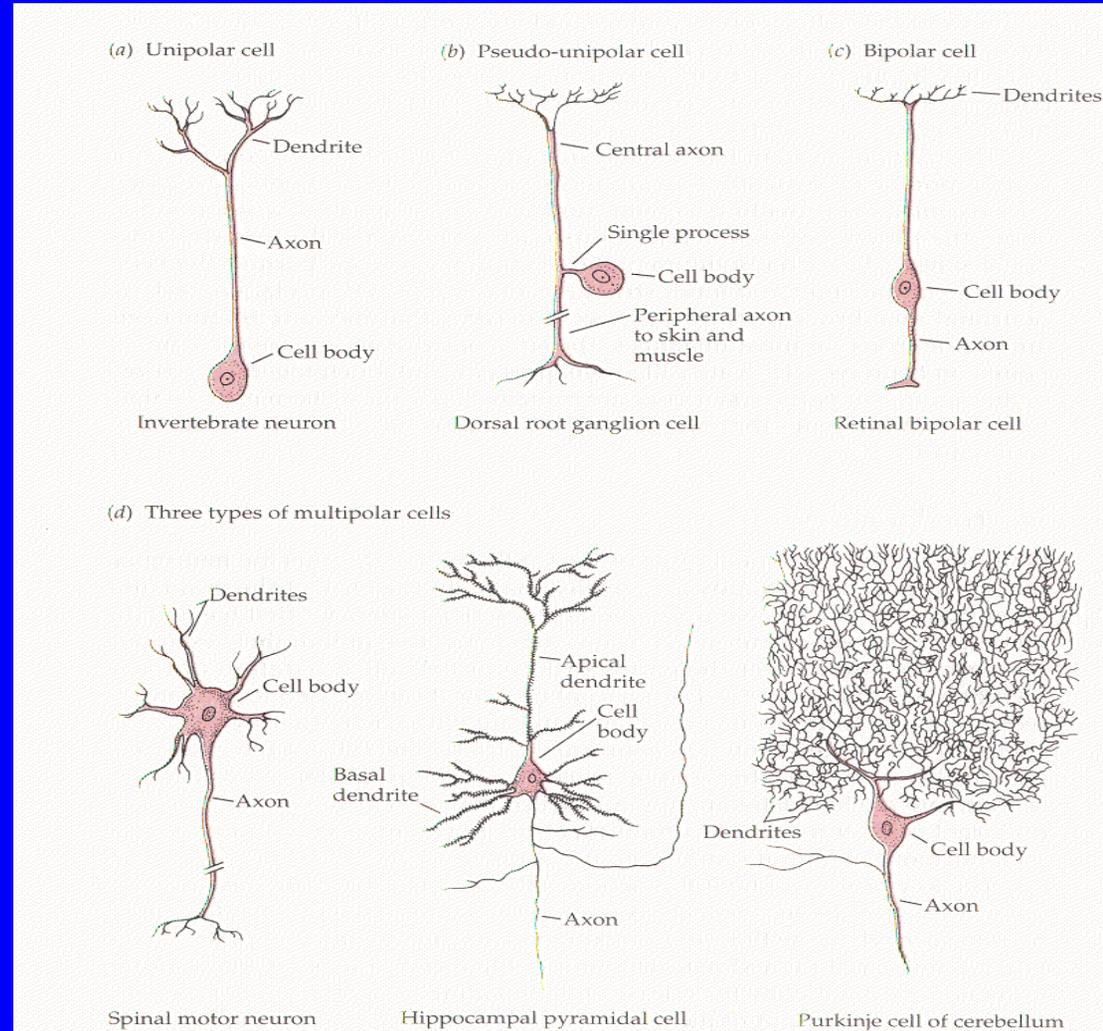
- Les dendrites: reçoivent l'information venant d'autres neurones et la conduisent vers le soma
- Le soma: intègre l'information venant de ses multiples dendrites
- L'axone: conduit les influx électrochimiques vers les terminaisons synaptiques; les microtubules fournissent un support pour le transport de vésicules et de macromolécules le long de l'axone
- Les terminaisons synaptiques: libèrent des substances neurochimiques pour communiquer avec d'autres neurones

CENTRAL NERVOUS SYSTEM - NEURONS

Extraordinaire complexité du SNC de l'homme

100 milliards de neurones

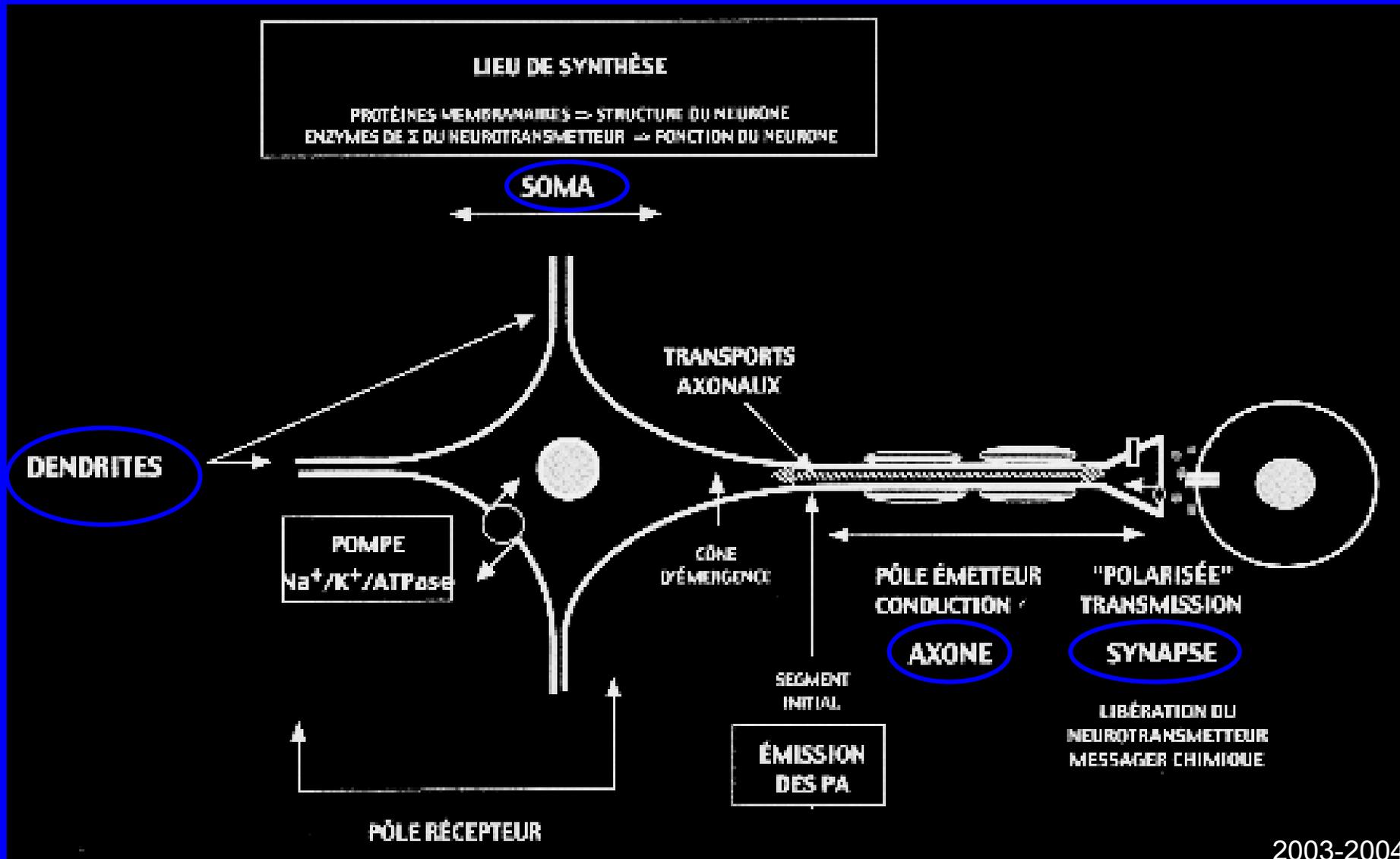
10.000 connections par neurone



From Principles of
neuropsychopharmacology
Ed. Feldman, Meyer and Quenzer
Sinauer Ass., Inc., Publish., 1997; pp76

NEURON = FONCTIONNELLE UNITÉ DE SNC

Excitable and secretory cell



NEURON = FONCTIONNELLE UNIT OF SNC

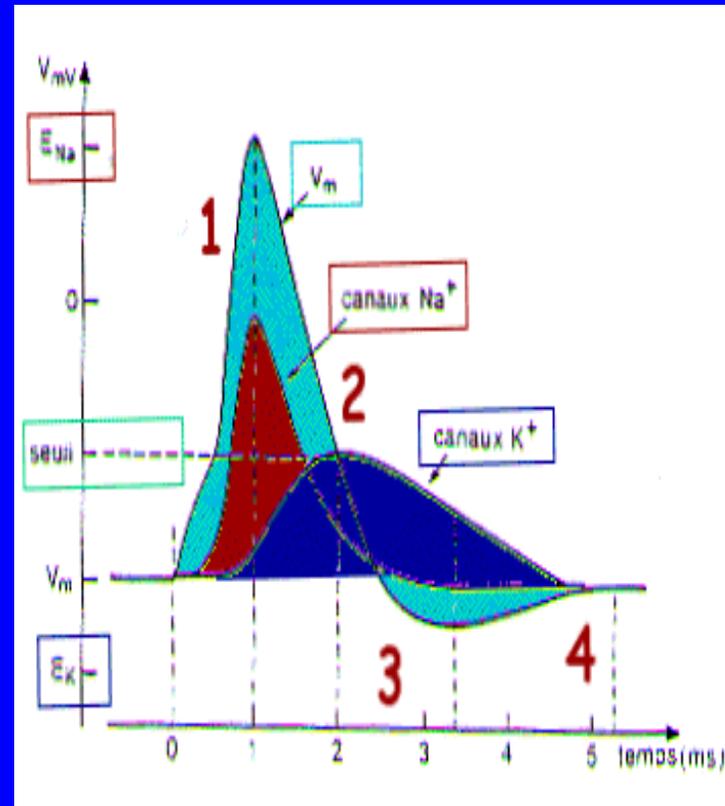
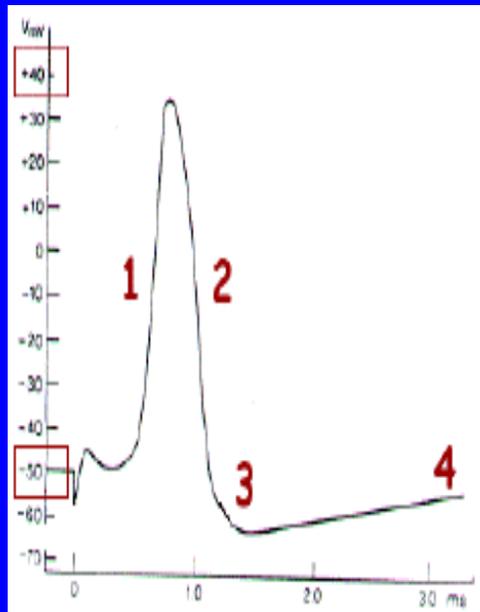
Excitable and secretory cell – Nernst potential

| Ions | Concentration intracellulaire (mM/L) | Concentration extracellulaire (mM/L) | Potentiel de Nernst (mV) |
|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| Potassium (K ⁺) | 150 | 5.5 | - 86 |
| Sodium (Na ⁺) | 15 | 150 | + 60 |
| Chlore (Cl ⁻) | 10 | 125 | - 66 |
| Calcium (Ca ²⁺) | 0.0001 | 2 | +180 |
| Anions organiques* | 130 | 1-2 | ... |

NEURON = FONCTIONNELLE UNIT OF SNC

Excitable and secretory cell

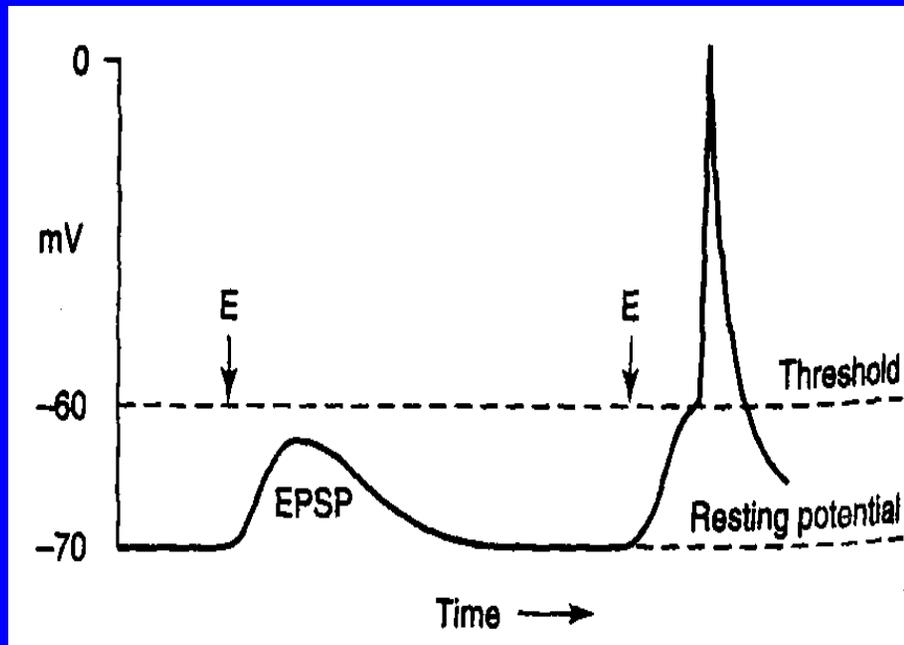
- Soma: régionalisation des fonctions métaboliques
- Arbre somato-dendritique: régionalisation des fonctions de réception
- Axone: régionalisation des fonctions d'émission des signaux électriques



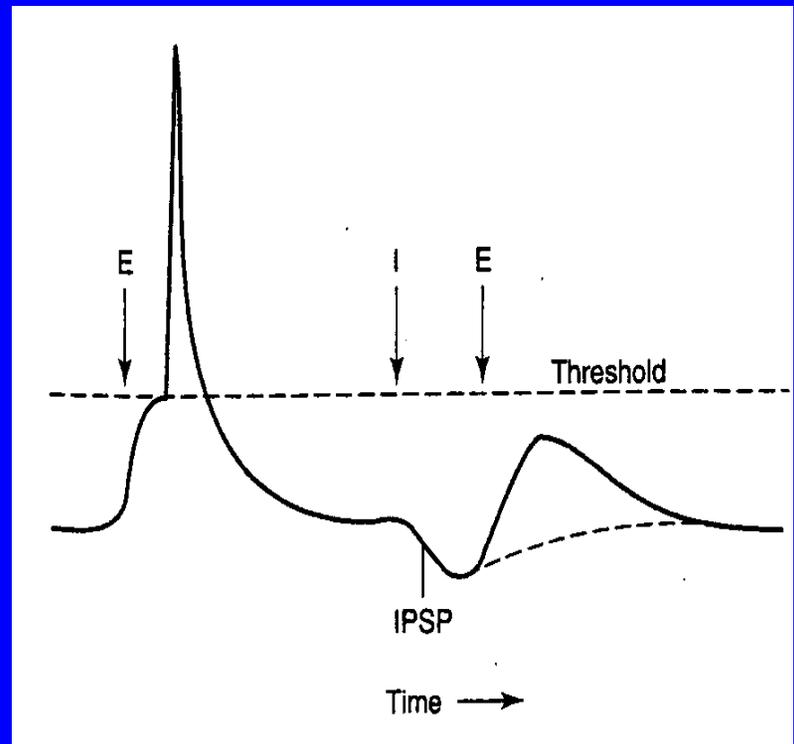
- Régions présynaptiques: régionalisation des fonctions de sécrétion

NEURON = FONCTIONNAL UNIT OF SNC

Excitable and secretory cell

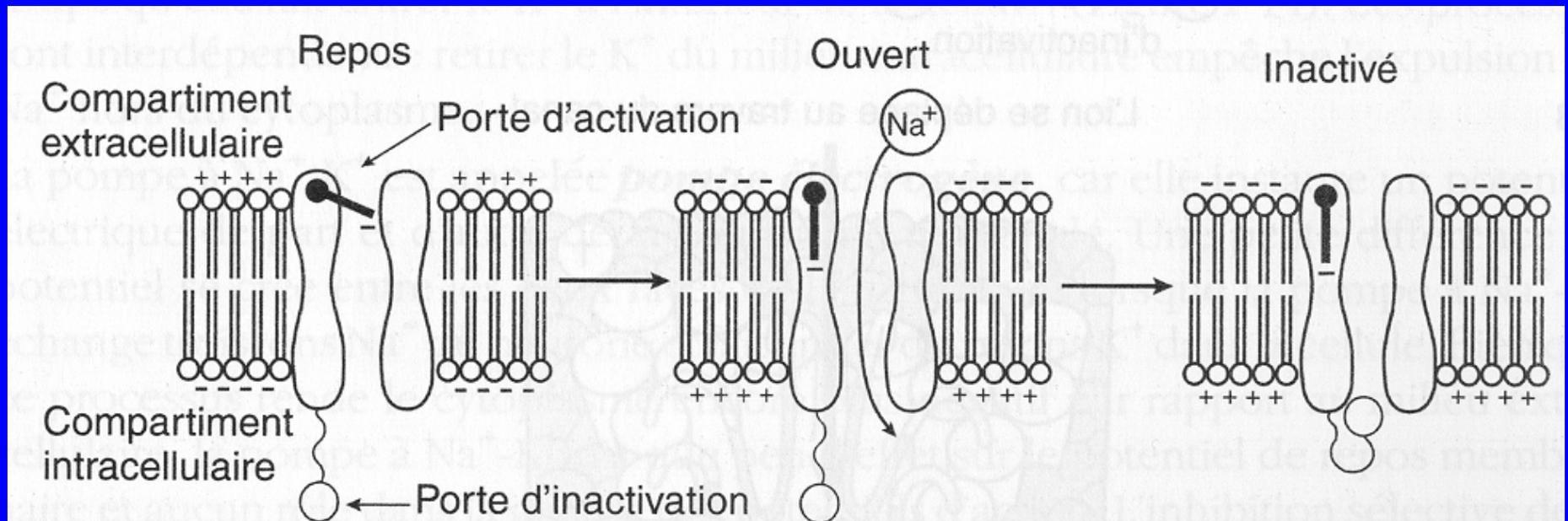
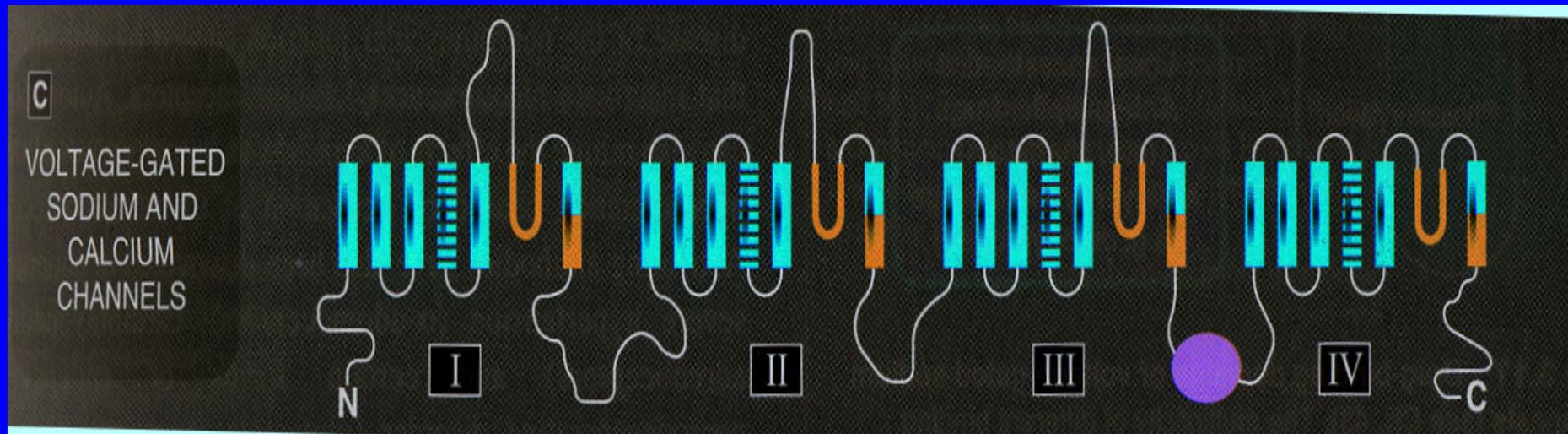


The second excitory pathway increases the size of **depolarization**, so that the threshold for spike generation is reached

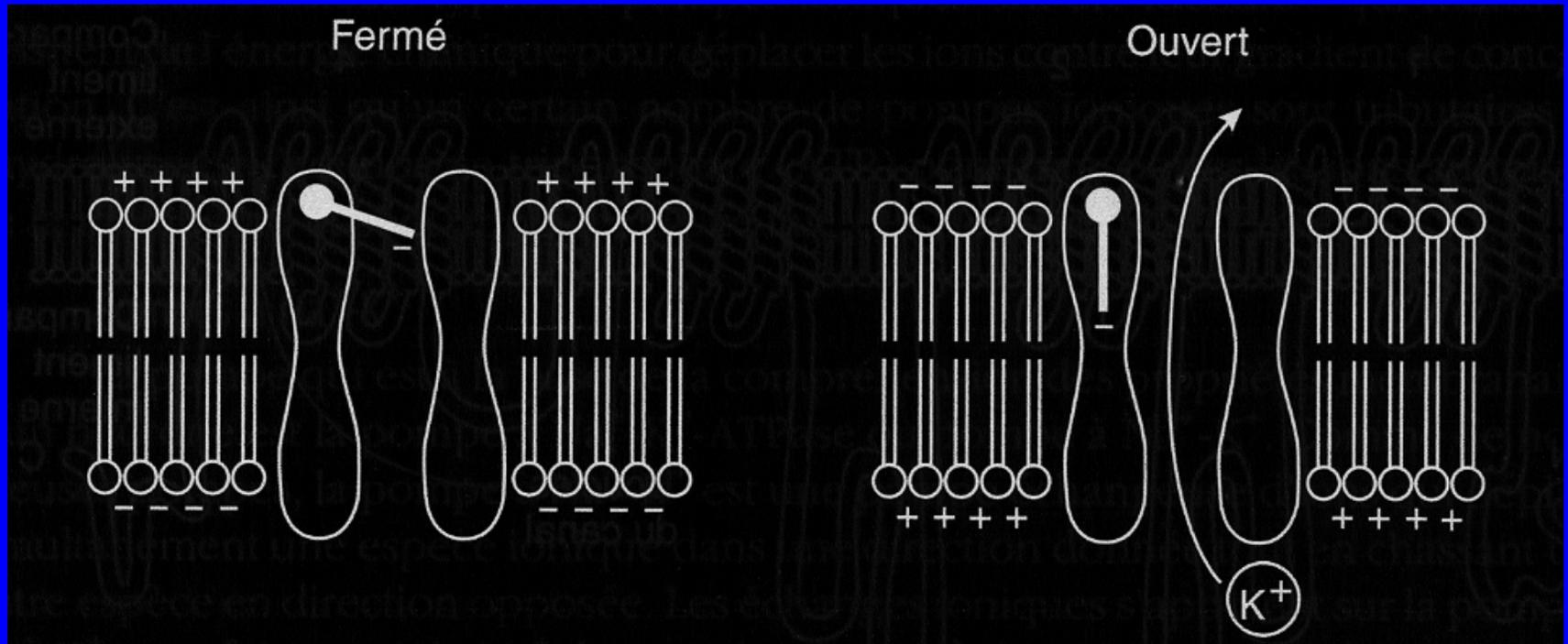
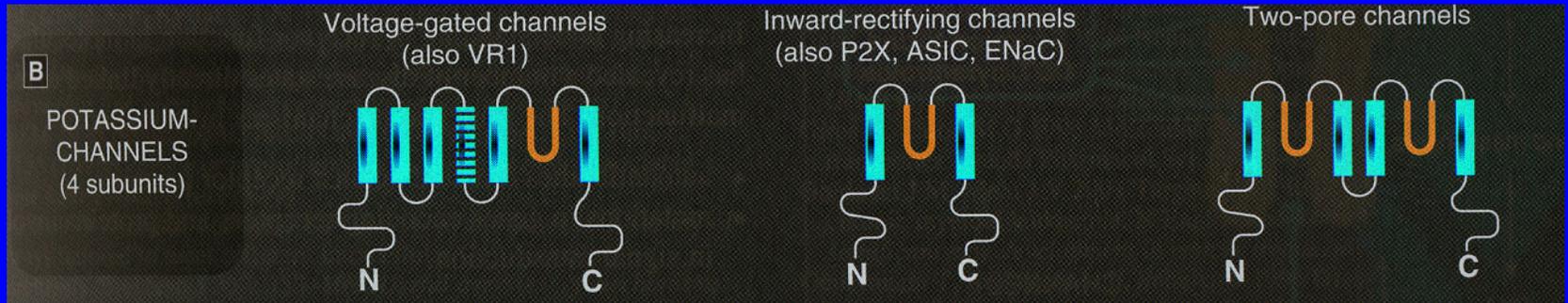


Inhibitory pathway prevents the excitory potential from reaching threshold

Voltage-gated ions channels - Na^+ / Ca^{2+} channels



Voltage-gated ions channels - K^+ channel



NEURON = FONCTIONNELLE UNIT OF SNC

Anterograde and retrograde movement

Mouvement antérograde

Le flux du matériel se déplace du soma vers les terminaisons synaptiques.

Mouvement antérograde rapide: Les protéines et les lipides synthétisés par le REG et l'appareil de Golgi sont assemblés dans les organites du soma et pénètrent dans l'axone où ils sont transportés le long des microtubules grâce à des molécules de kinésine. Celles-ci s'attachent à un organite et le déplacent sur une courte distance avant de le relâcher.

Mouvement antérograde lent: les composants du cytosquelette et leurs protéines associées sont transportés le long de l'axone sous forme polymérisation vers les terminaisons synaptiques où ils seront dégradés

Mouvement rétrograde

Un grand nombre d'organites intracellulaires, d'enzymes et de fragments de membrane sont partiellement dégradés puis stockés dans des vésicules lysosomiales afin de permettre leur transport rétrograde vers le soma. Ce processus permet à ces matériaux d'être recyclés et réutilisés. Il est effectué grâce à la dynéine

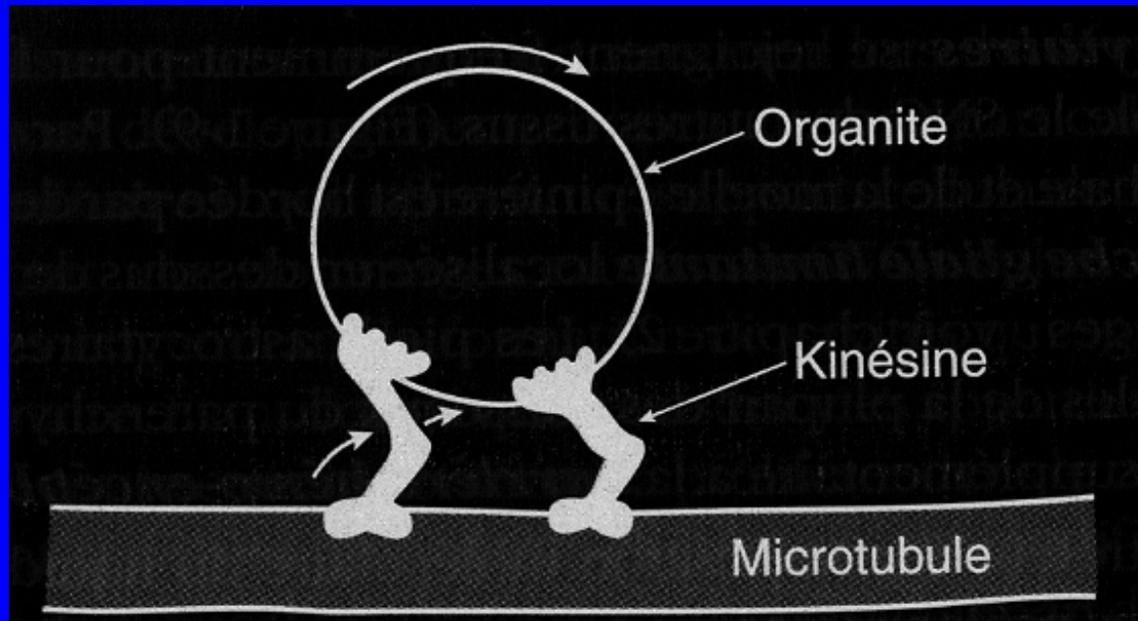
NEURON = FONCTIONNELLE UNIT OF SNC

Anterograde and retrograde movement

| Direction | Vitesse (mm/j) | Matériau transporté |
|--------------------|-----------------------|---|
| Antérograde | | |
| Rapide | 200-400 | Vésicules, neurotransmetteurs, membranes protéiques, lipides |
| Intermédiaire | 50-100 | Mitochondries |
| Lent-a | 0.2-1.0 | Sous-unités protéiques pour neurofilaments et microtubules |
| Lent-b | 2-8 | Clathrine, calmoduline et enzymes |
| Rétrograde | | |
| Rapide | 150-300 | Enzymes enfermés dans des lysosomes et facteurs neurotrophiques |

NEURON = FONCTIONNELLE UNITÉ DE SNC

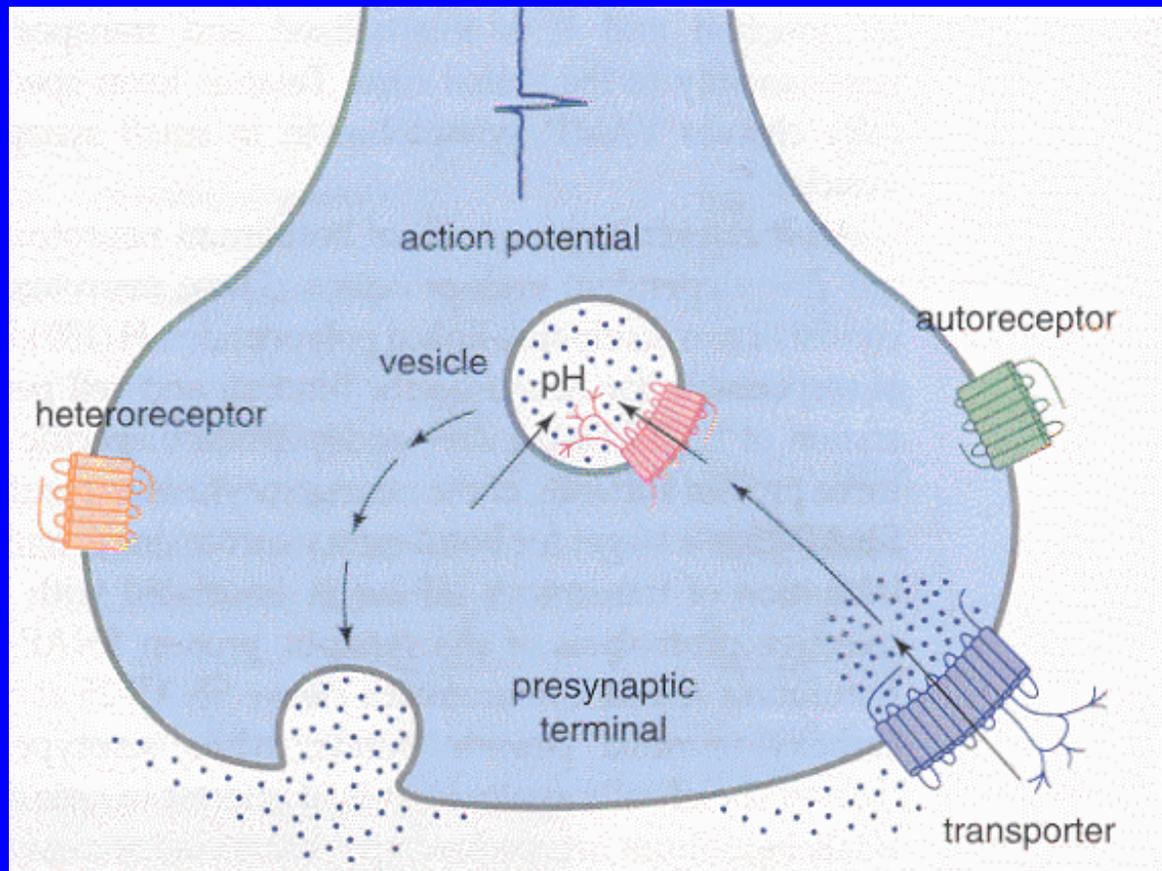
Anterograde transport



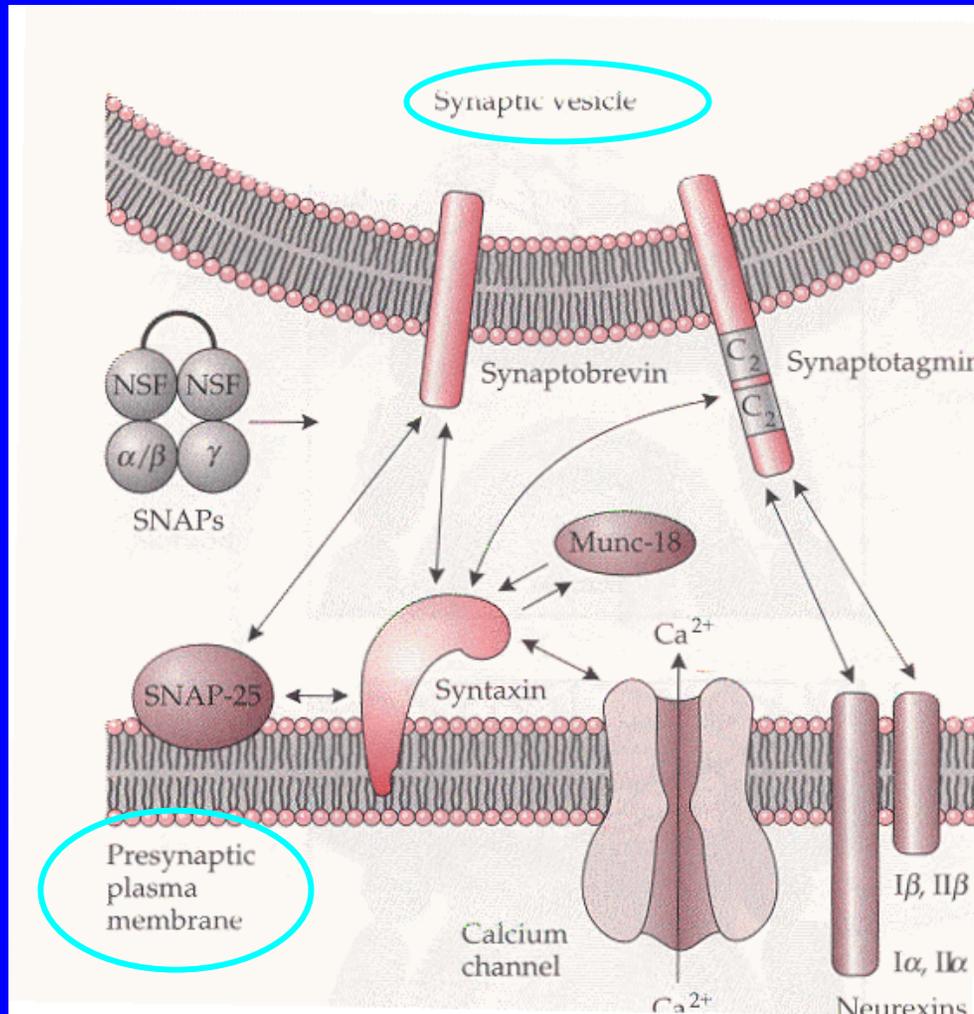
NEURON = FONCTIONNANAL UNIT OF SNC

Presynaptique terminal

TERMINAISONS PRESYNAPTQUES MONOAMINERGIQUES (noradrenaline, 5-HT, dopamine)

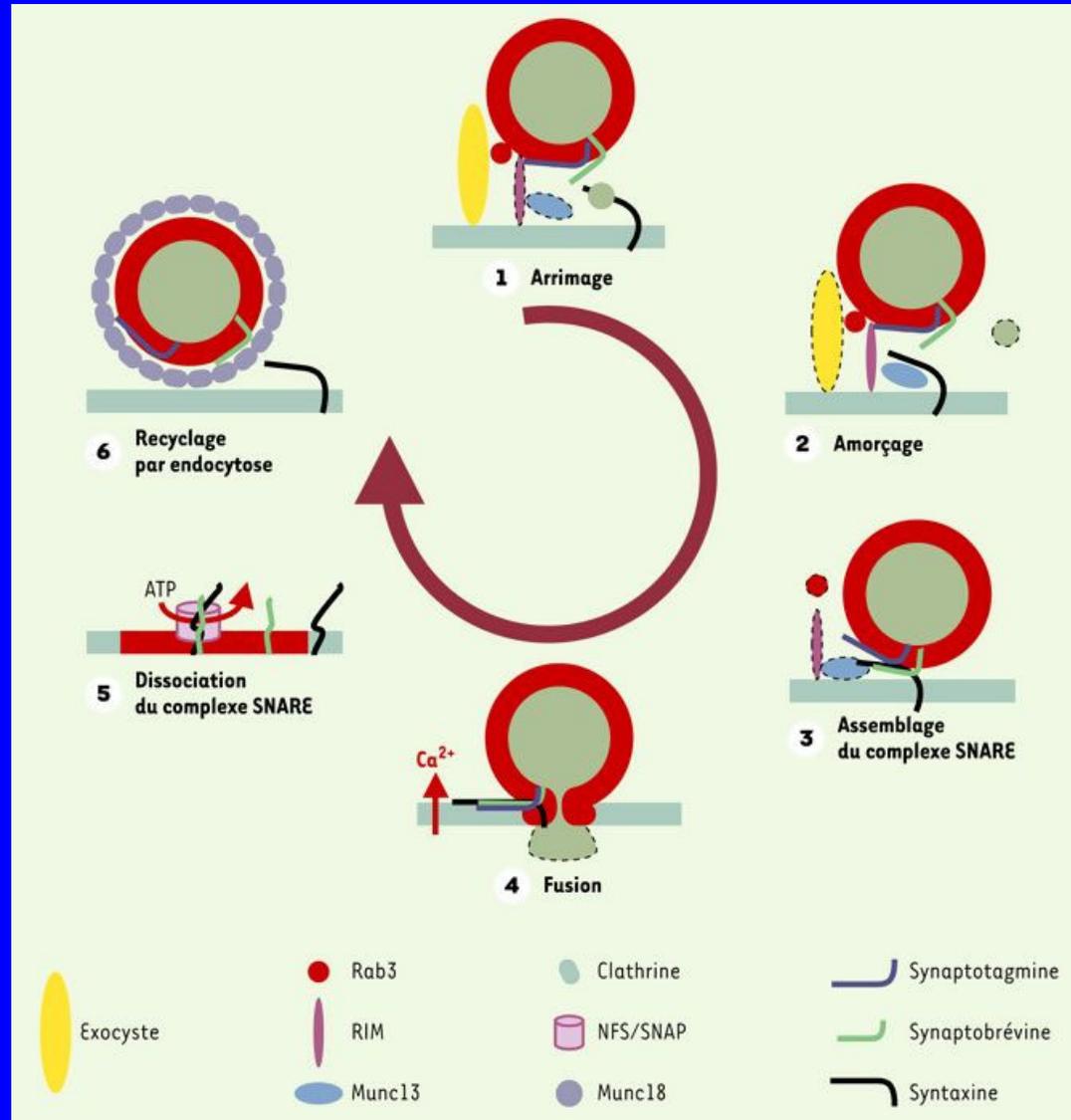


PROTEINS INVOLVED IN EXOCYTOSIS



From Principles of neuropsychopharmacology
Ed. Feldman, Meyer and Quenzer
Sinauer Ass., Inc., Publish., 1997; pp208

PROTEINS INVOLVED IN EXOCYTOSIS



PROTEINS INVOLVED IN EXOCYTOSIS

EFFECT OF TOXINS

La neurotoxine tétanique et les 7 sérotypes de neurotoxines botuliques inhibent la libération des neurotransmetteurs au niveau du SNC (tétanos) et au niveau des motoneurones (botulisme).

Cette action toxique est due au clivage enzymatique par ces toxines des protéines synaptiques impliquées dans la neuroexocytose

- synaptobrévine

- syntaxine

- SNAP 25

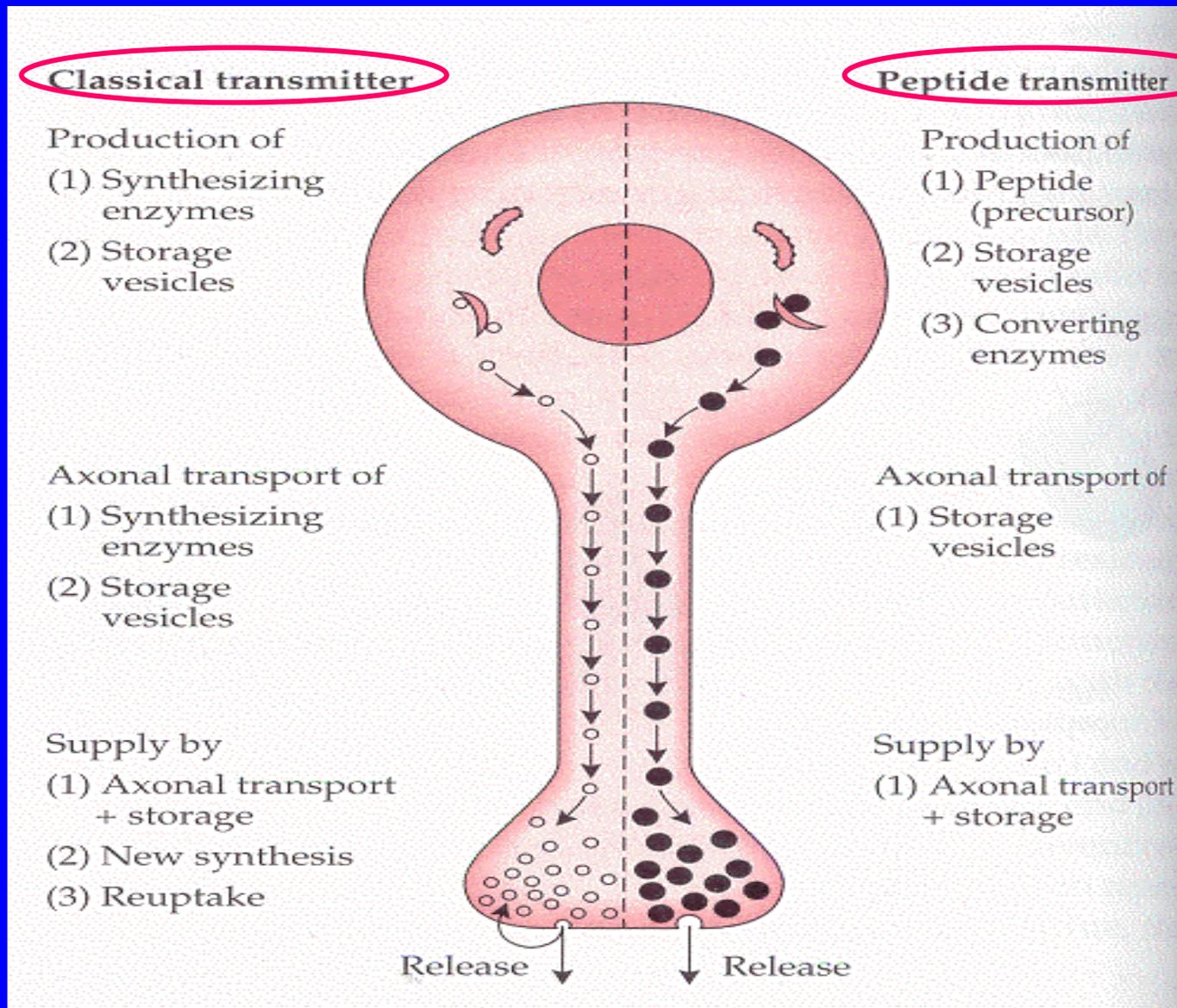
NEURON = FONCTIONNAL UNIT OF SNC

Presynaptique terminal

CRITERES DEFINISSANT UN NEUROTRANSMETTEUR

- 1. La substance chimique doit être présente dans le neurone présynaptique**
- 2. La substance chimique doit être libérée du neurone présynaptique lors de la dépolarisation**
- 3. L'application de la substance chimique sur le neurone postsynaptique doit mimer les effets physiologiques produits par la stimulation du neurone présynaptique**
- 4. Il doit exister un mécanisme d'inactivation de la substance chimique au niveau de la synapse**

NEUROTRANSMITTERS - NEUROPEPTIDES



NEUROTRANSMETTEURS - NEUROPEPTIDES

| Petites molécules | Neuropeptides |
|--|---|
| <u>Amines biogènes</u> Acétylcholine Dopamine Noradrénaline Adrénaline Serotonine Histamine | <u>Peptides opioïdes</u> Leucine enképhaline Methionine enképhaline B-endorphine Dynorphines |
| <u>Acides aminés</u> Aspartate Acide γ -aminobutyrique Glutamate Glycine Homocysteine Taurine | <u>Peptides hypophysaires</u> Ocytocine Vasopressine Hormone adrénocorticotrope Hormone thyro- stimulante |
| <u>Nucléotides</u> Adénosine Adénosine triphosphate | <u>Peptides gastro- intestinaux</u> Cholécystokinine Substance-P Neurotensine |

SYNTHESE ET TRANSPORT DES NEURO-TRANSMETTEURS A PETITES MOLECULES

Le chemin entre le lieu de synthèse (cytosol de la synapse) le lieu de sécrétion (terminaisons axonales) est COURT.

- Production des enzymes de synthèse des neurotransmetteurs par les polyribosomes libres du cytoplasme somatique
- Transport de ces enzymes et des précurseurs des neurotransmetteurs vers la terminaison synaptique grâce au transport axonal rétrograde lent
- Synthèse des neurotransmetteurs dans le cytosol synaptique
- Transport des neurotransmetteurs du cytosol synaptique dans les vésicules de stockage dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux

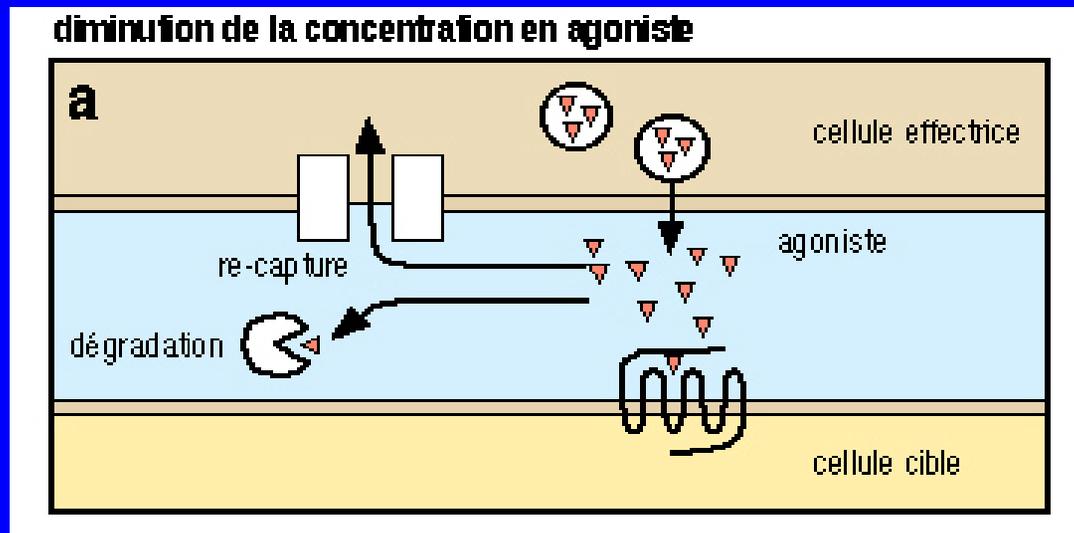
SYNTHESE ET TRANSPORT DES NEUROPEPTIDES

Le chemin entre le lieu de synthèse (soma) et le lieu de sécrétion (terminaisons axonales) est LONG.

- Synthèse dans le corps cellulaire du neurone, au niveau des ribosomes
- Transport dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux.
- Passage dans l'appareil de Golgi puis, de là, dans des vésicules de sécrétion.
- Transport de ces vésicules de sécrétion par le transport axonal antérograde rapide jusque dans les terminaisons de l'axone du neurone peptidergique

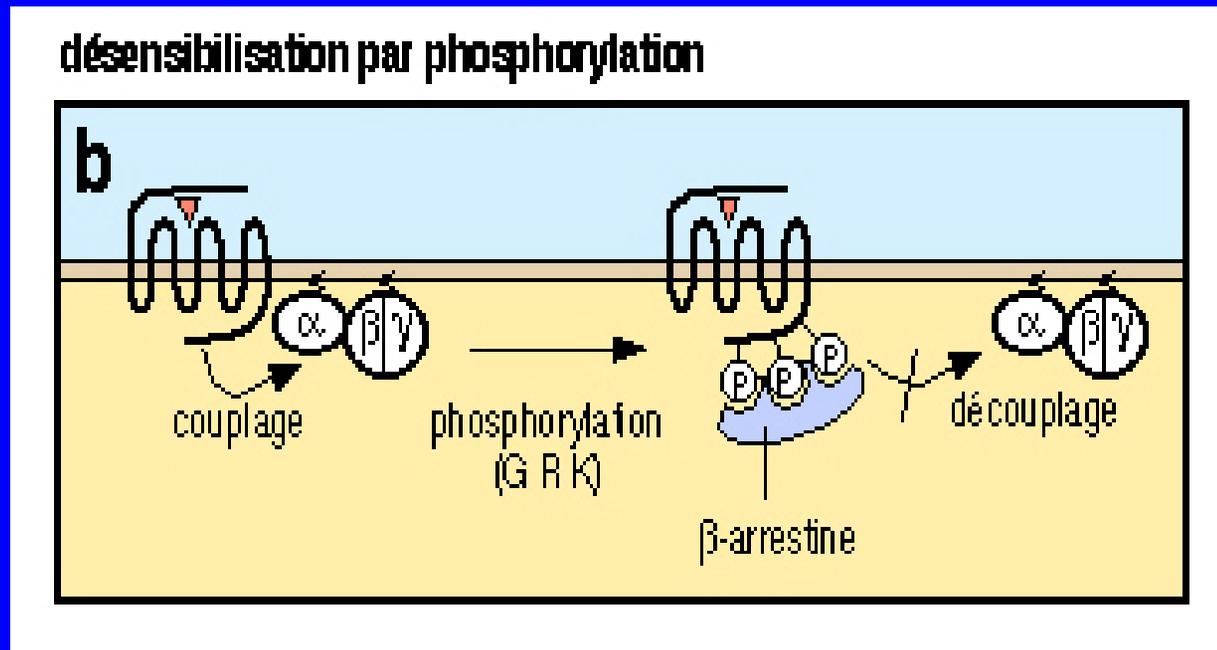
- **Moduler la synthèse ou la libération du neurotransmetteur**
- **Interférer avec la recapture par les neurotransmetteurs (inhibiteurs de recapture)**
- **Inhiber la dégradation des neurotransmetteurs (inhibiteurs enzymatiques)**
- **Bloquer ou activer les récepteurs (antagonistes ou agonistes)**
- **Agir au niveau de la transduction du signal**

MECANISMES DE DESENSIBILISATION DE LA REPONSE INDUITE PAR L'AGONISTE



- Diminution de la concentration synaptique en agoniste ssi
- re-capture présynaptique
 - dégradation de l'agoniste par des enzymes spécifiques (ex: acétylcholine et acétylcholinestérase)

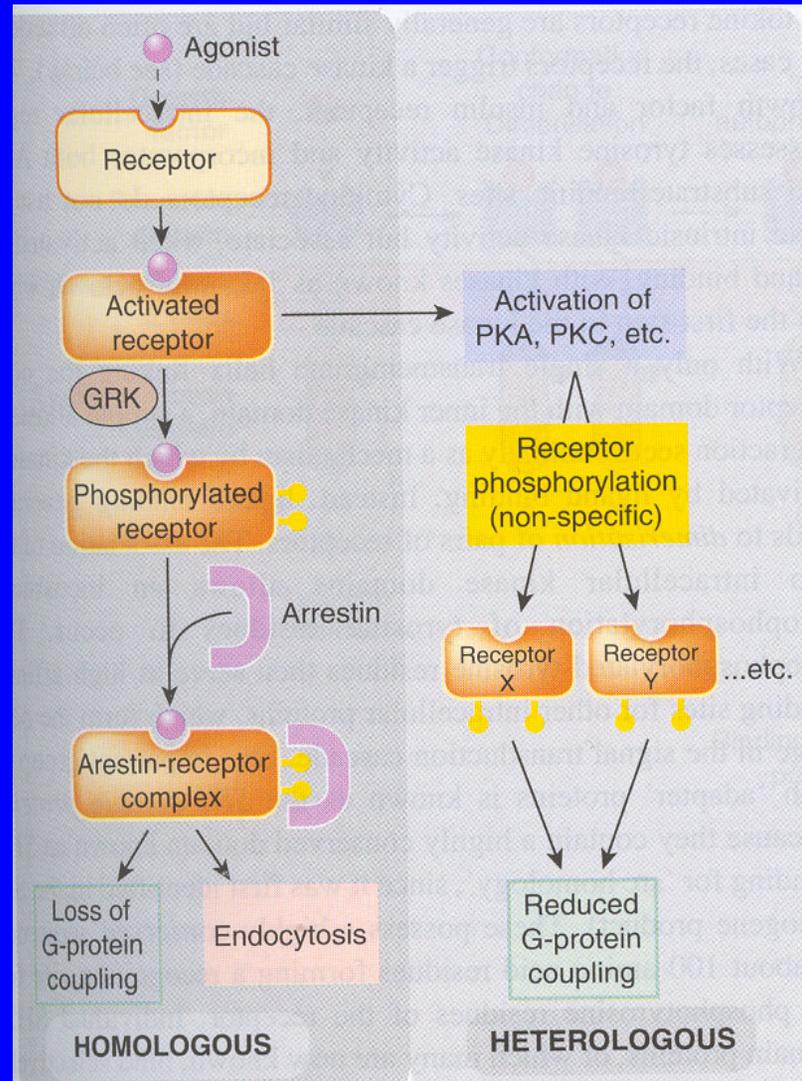
MECANISMES DE DESENSIBILISATION DE LA REPONSE INDUITE PAR L'AGONISTE



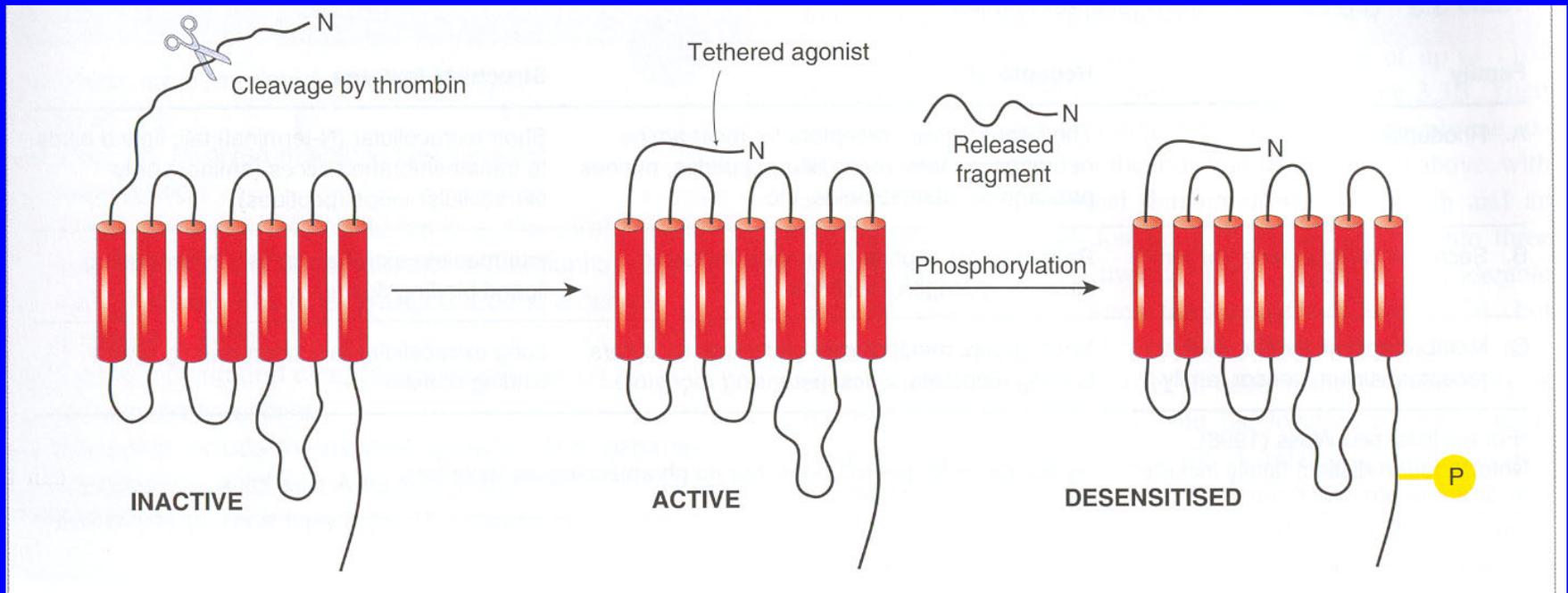
Le couplage entre RCPG et protéines G intracellulaires peut être inhibé par phosphorylation de la région intracellulaire du récepteur par des “G-protein coupled receptor kinases” (ex: β -adrenergic receptor kinase).

Le récepteur phosphorylé est reconnu par des protéines de type **arrestines** qui se lient au récepteur et le rendent incapable d'activer l'échange GDP-GTP au niveau des protéines G

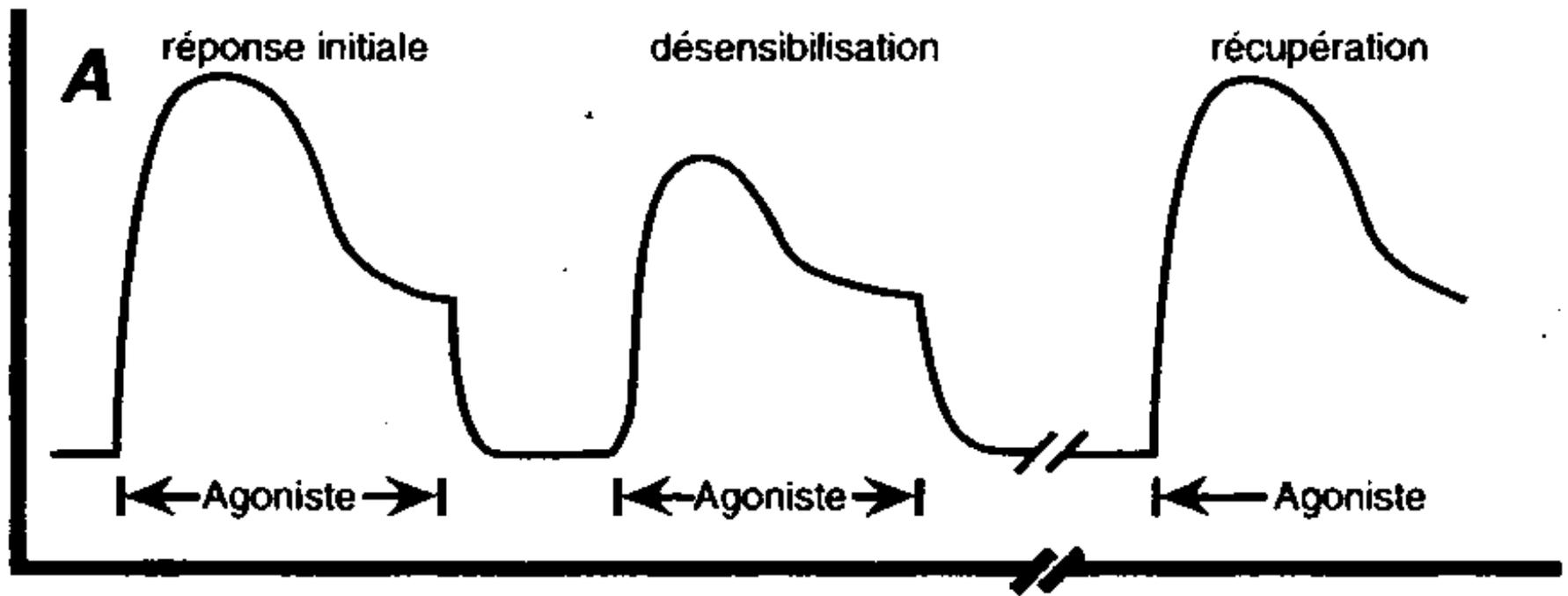
MECANISMES DE DESENSIBILISATION DE LA REPONSE INDUITE PAR L'AGONISTE



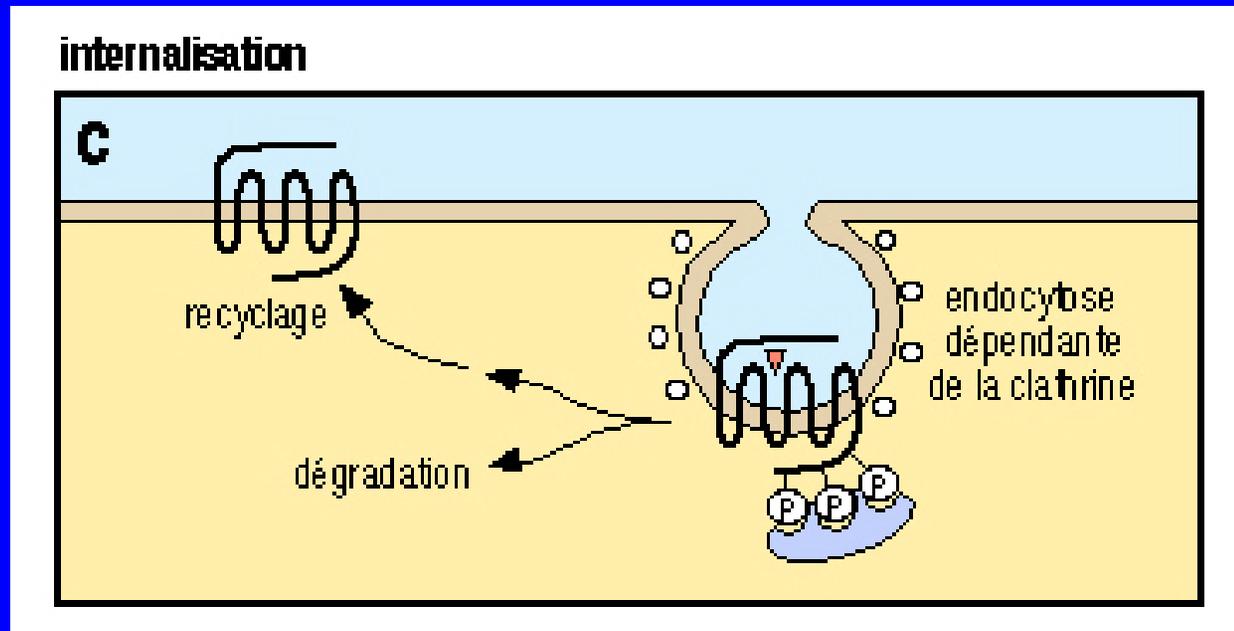
MECANISMES DE DESENSIBILISATION DE LA REPONSE INDUITE PAR L'AGONISTE



CONSEQUENCES D'UNE DESENSIBILISATION SUR LA REPONSE INDUITE PAR L'AGONISTE



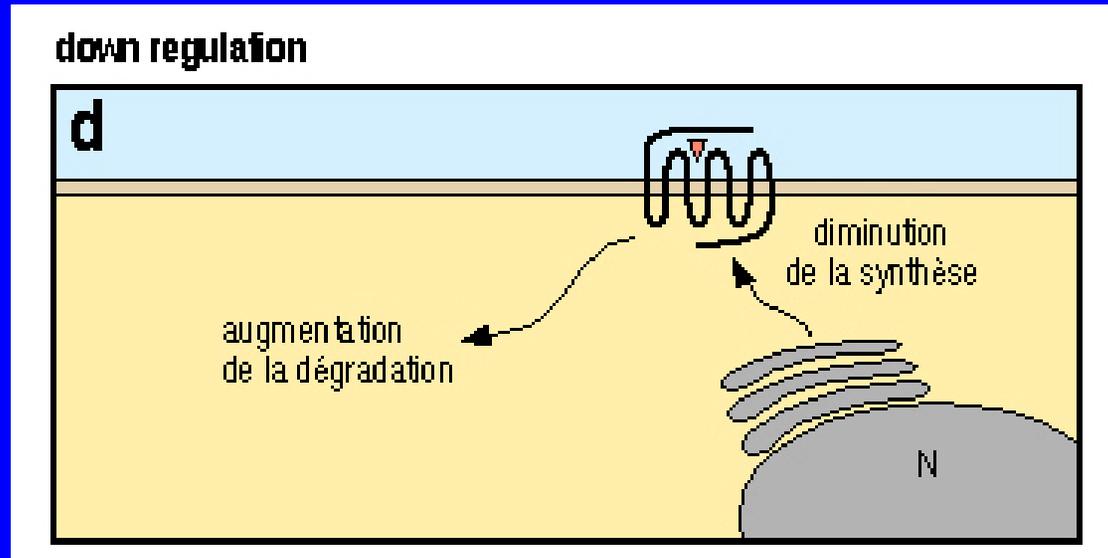
MECANISMES DE DESENSIBILISATION DE LA REPONSE INDUITE PAR L'AGONISTE



Endocytose des récepteurs

- Recyclage
- Dégradation

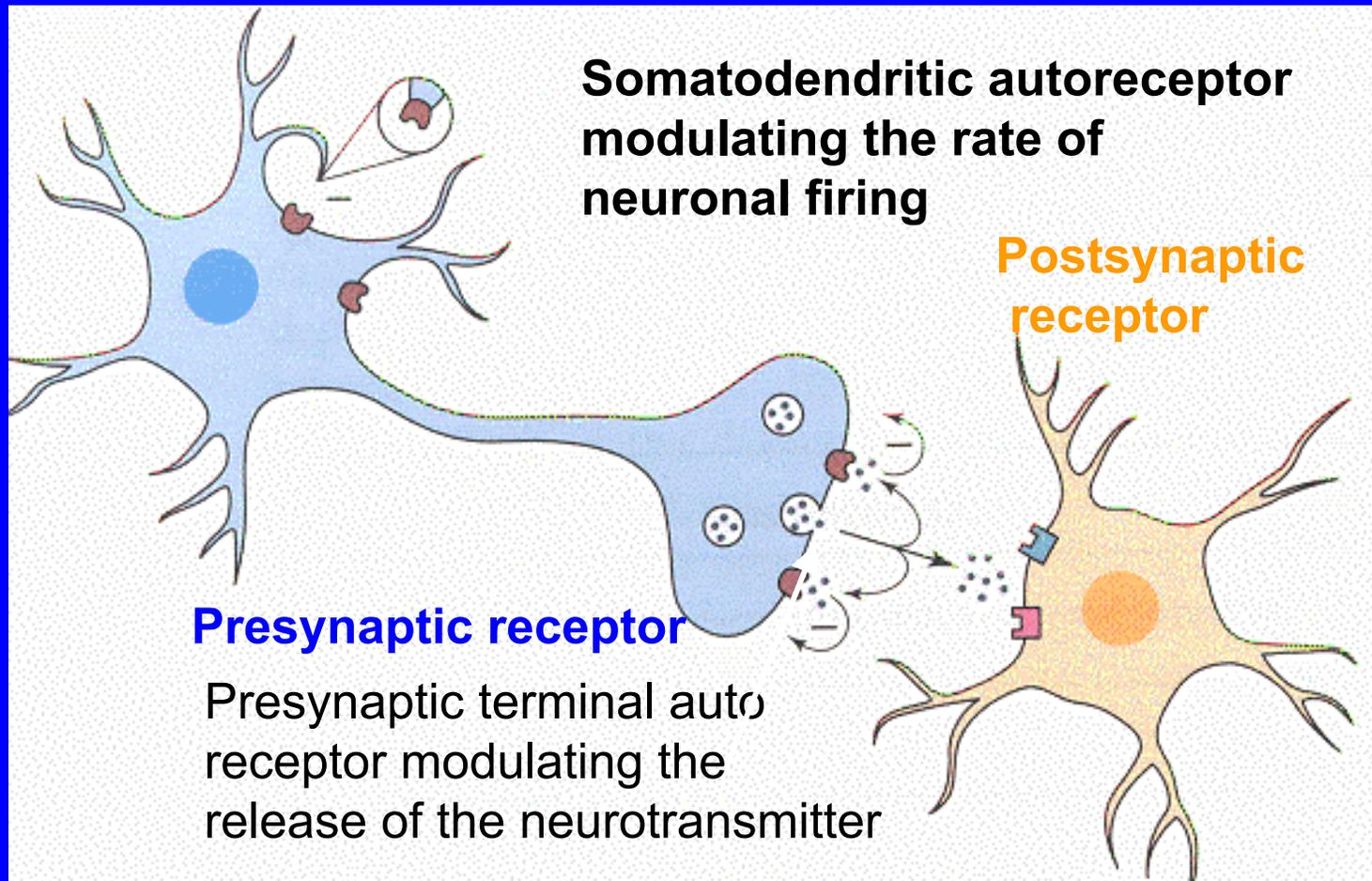
MECANISMES DE DESENSIBILISATION DE LA REPONSE INDUITE PAR L'AGONISTE



Lors d'une exposition longue, chronique, à un ligand agoniste, on peut observer une diminution du nombre total de récepteurs à la surface cellulaire par

- diminution de synthèse
- augmentation de la dégradation

RECEPTORS - REGULATION AUTORECEPTORS



Langer TiPS 1997 18: 95-99

AUTO- ET HETERO-RECEPTEURS

Table 1. Presynaptic terminal autoreceptors and heteroreceptors that modulate the release of neurotransmitters

| Neurotransmitter | Inhibitory autoreceptor | Facilitatory autoreceptor | Inhibitory heteroreceptors | Facilitatory heteroreceptors |
|------------------|--------------------------|---------------------------|---|------------------------------|
| Noradrenaline | α_2 -adrenoceptor | β_2 | Opiate, histamine H ₃ , M ₂ , dopamine D2 | Angiotensin II, nicotinic |
| Dopamine | D2/D3 | – | M ₂ | Nicotinic, NMDA |
| Acetylcholine | M ₂ | Nicotinic | α_2 -adrenoceptor, dopamine D2/D3, 5-HT ₃ | NMDA |
| 5-HT | 5-HT _{1D} | 5-HT ₃ | α_2 -adrenoceptor | – |
| Histamine | H ₃ | – | – | – |
| GABA | GABA _B | – | – | – |
| Glutamate | Metabotropic | – | – | Nicotinic |

Heteroreceptor: presynaptic receptors that modulate neurotransmitter release as a response to chemical signals present in the synaptic cleft other than the neurone's own transmitter

- cotransmitter neuropeptides
- transmitters released from adjacent terminals
- other substances that are locally produced or blood borne