

Pharmacologie générale

6. Les grands transmetteurs (2)

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Amobey-Calavi
Cotonou, Bénin

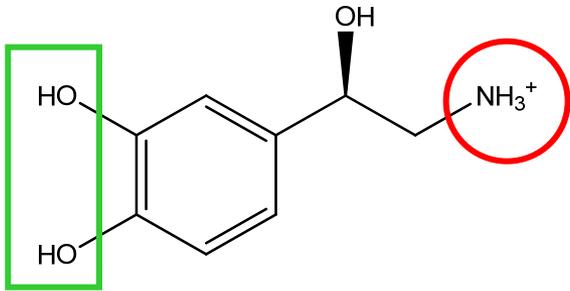


Des parties de ce cours reprennent des diapositives des enseignements de Pharmacologie générale des professeurs M.P. Mingeot et Ch. Dessy

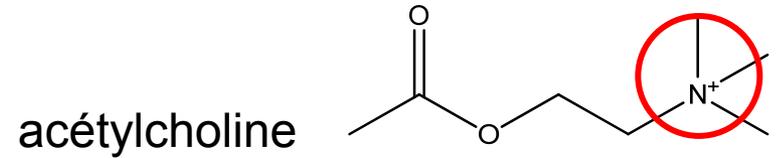
Les grands transmetteurs

- acétylcholine
- noradrenaline
- dopamine
- sérotonine
- **histamine**
- **GABA**
- **glutamate**
- **NO**
- **peptides**

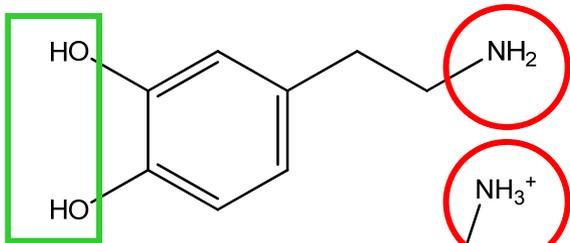
Les grands transmetteurs: structures



noradrenaline

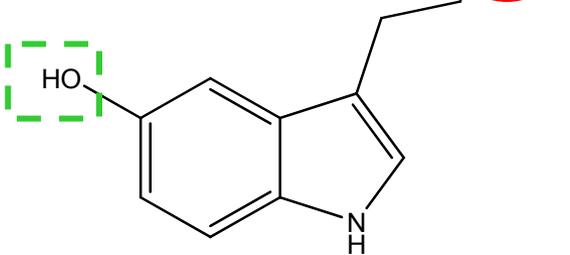
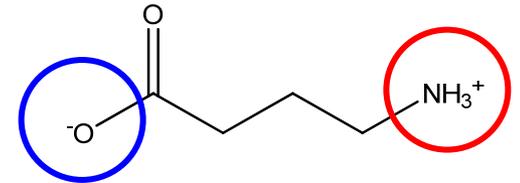


acétylcholine



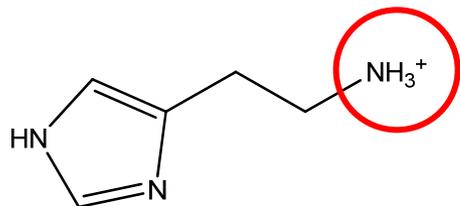
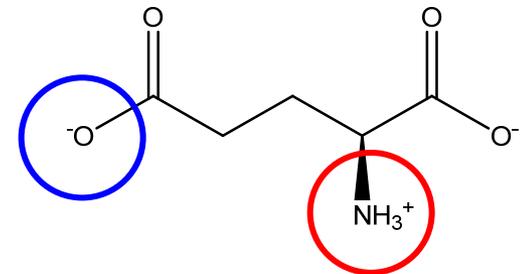
dopamine

acide γ -
amino-
butyrique



sérotonine

acide
glutamique



histamine

Histamine



A simple question...

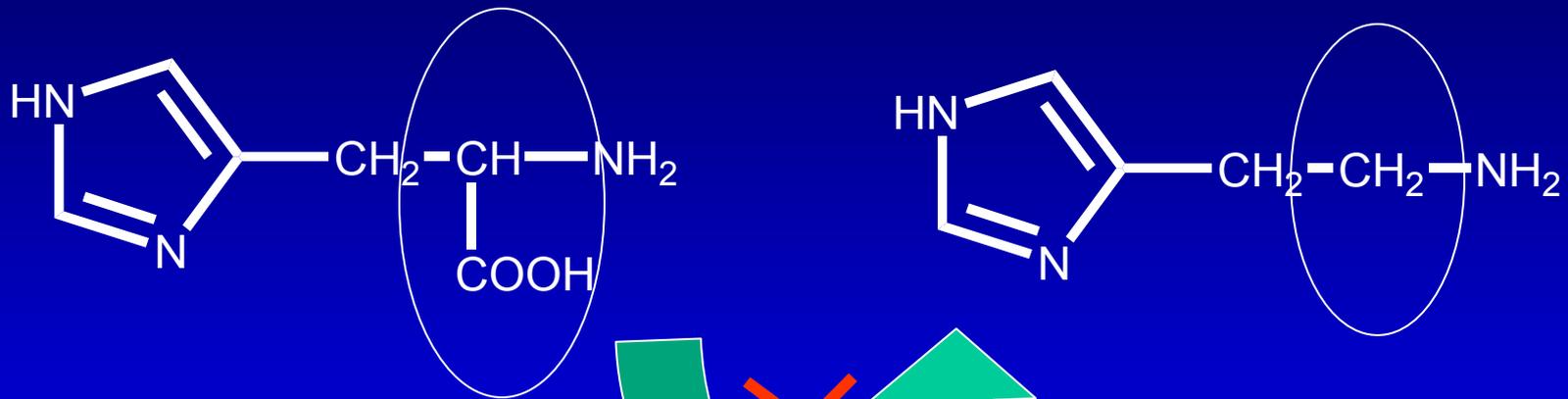
How was histamine discovered ?

- by chemical synthesis ...
- from the analysis of plant extracts (ergot fungus *Claviceps purpurea*)
- from the analysis of animal tissues extracts
- through none of these approaches

Histamine ...

- obtained by synthetic chemist in 1907 ...as a chemical curiosity ...
 - detection of an identical compound in an extract from ergot fungus ... and shown to cause a marked vasodilatation
 - a similar effect is seen with tissues extracts
 - produces a similar picture as a very severe allergic reaction
 - recognized as a "biological" molecule (and not a product from putrefaction in 1927 ...

From histidine to histamine ...

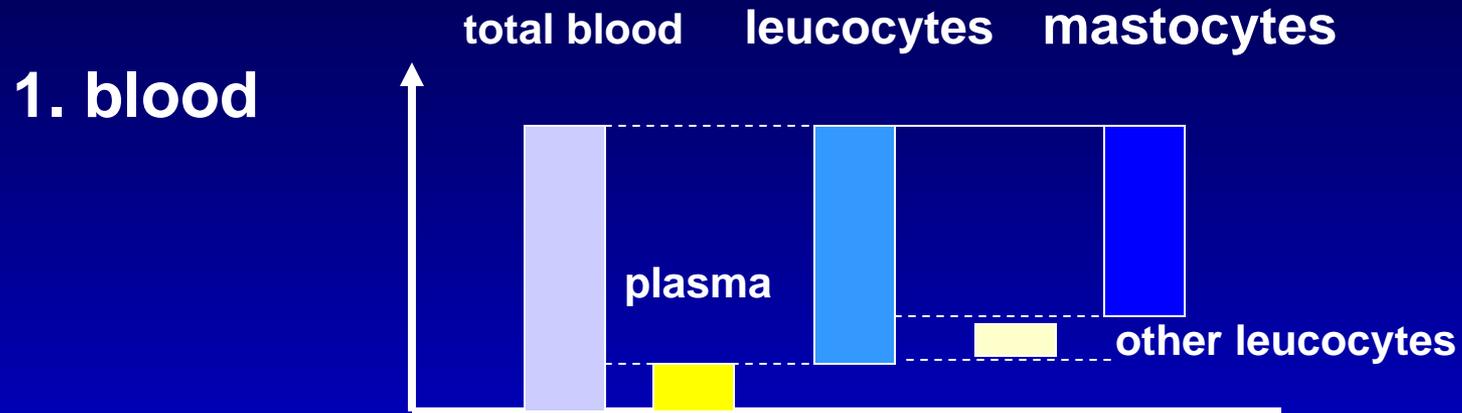


L-histidine decarboxylase

tritoqualine

First inhibitor
of histamine action ...
commercialized in France
(HYPOSTAMINE®)

Localization of histamine



2. tissues ... the word comes from ἵστος ("*histos*" = tissue !!)

- skin
- lung
- gastrointestinal tract
- central nervous system

Actions of histamine

- **↑ of capillary permability and vasodilatation**
 - rednesses
 - inflammation
- bronchoconstriction
 - important with the guinea-pig but under H₂ retrocontol in man
- **↑ of HCl secretion**
 - (pariteal cells of the stomach)
- **neurotransmission**
 - awakening reactions, tachycardia, hypertension
 - nauseas, vomitting
 - migraines



cutaneous signs



neurological and comportmental signs

Rationalization through a deep understanding of the receptor

- **H₁**
 - CNS
 - périphery



action mediated by
the phosphoinositides

- **H₂**
 - stomach
 - lung
 - CNS

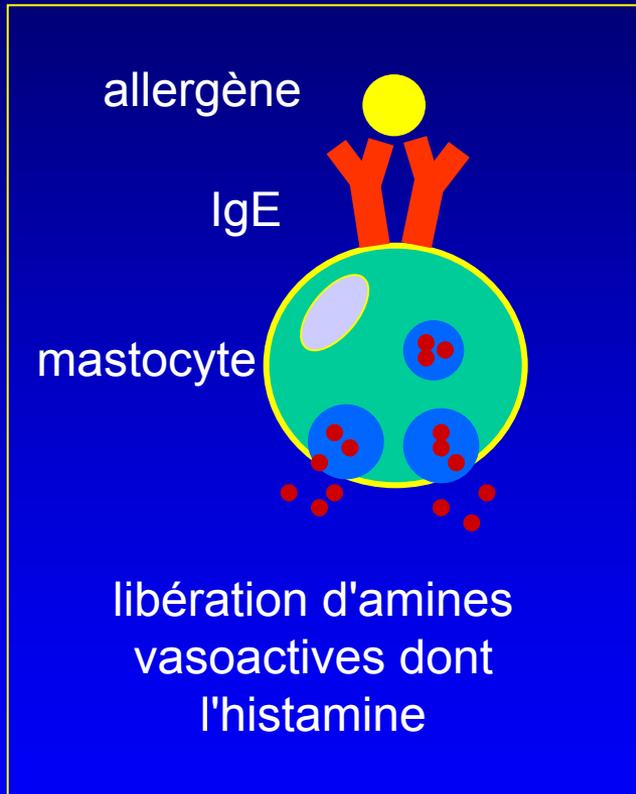


action mediated by
cyclic AMP

- **H₃**
 - CNS

Réaction d'hypersensibilité de type I

Réaction de type
anaphylactique



- rhinite, conjonctivite, urticaire, asthme aigu, (bronchospasme), oedème
- délai: endéans les 30 min

**répondent aux
antihistaminique H1**

Autres type de réactions d'hypersensibilité

Réaction de type II: **cytotoxique**

- médiée par les IgG et/ou les IgM
- action directe sur une cellule cible
- implique le complément
- lyse, phagocytose (anémie hémolytique, agranulocytose, thrombopénie)
- délai: 5-12h

Réaction de type III: formation de **complexes immuns**

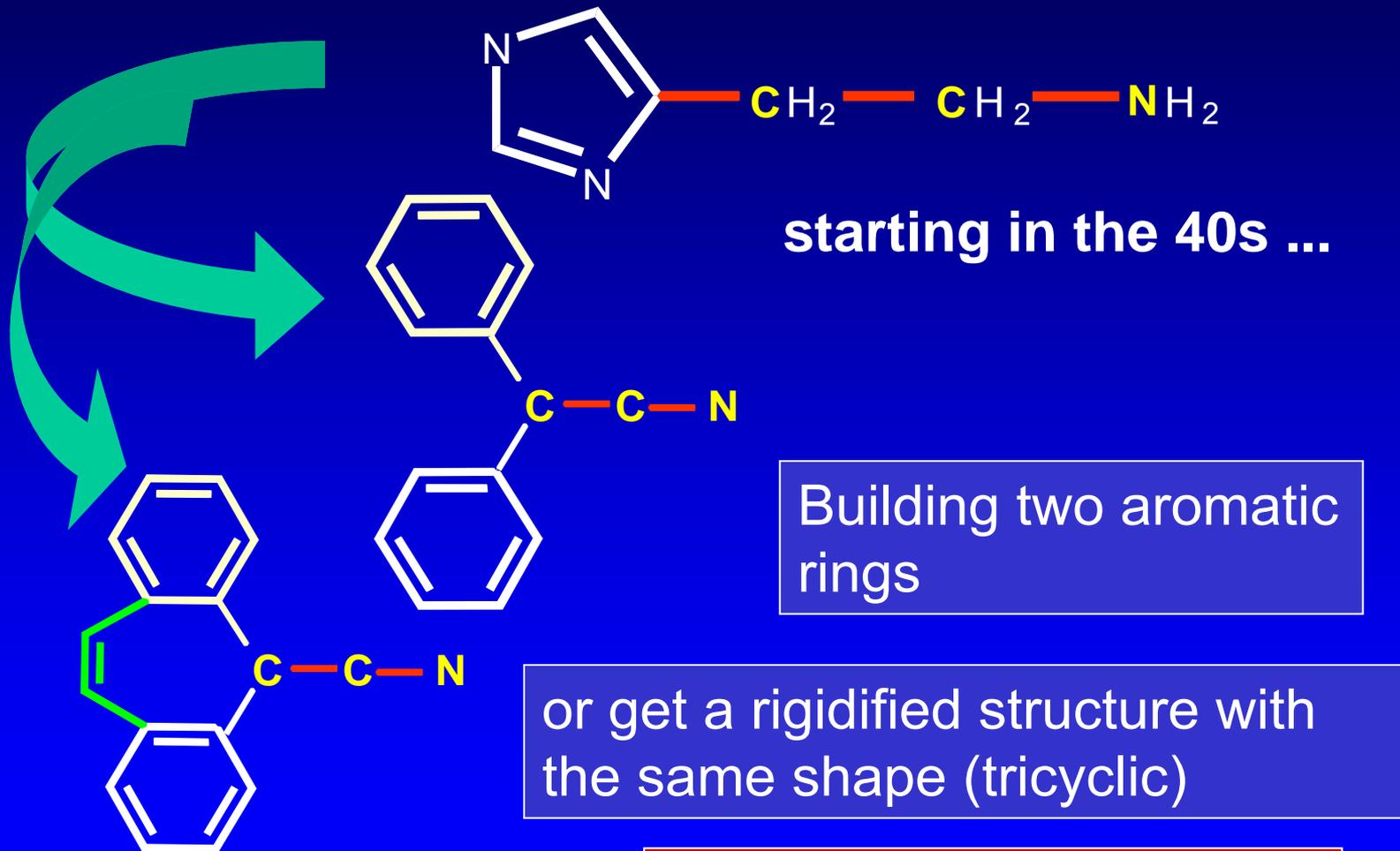
- dépôts dans les tissus avec réaction inflammatoire disséminée
- activation du complément et libération de toxines des leucocytes
- agrégation plaquettaire, microthromboses...
- délai: 3-8h

Réaction de type IV : **cellulaire**

- activation directe des cellules T
- libération de cytokines et de TNF α
- induit typiquement des manifestations cutanées (dermatite de contact, exanthèmes, eczema, ...)
- délai: 24 à 48h

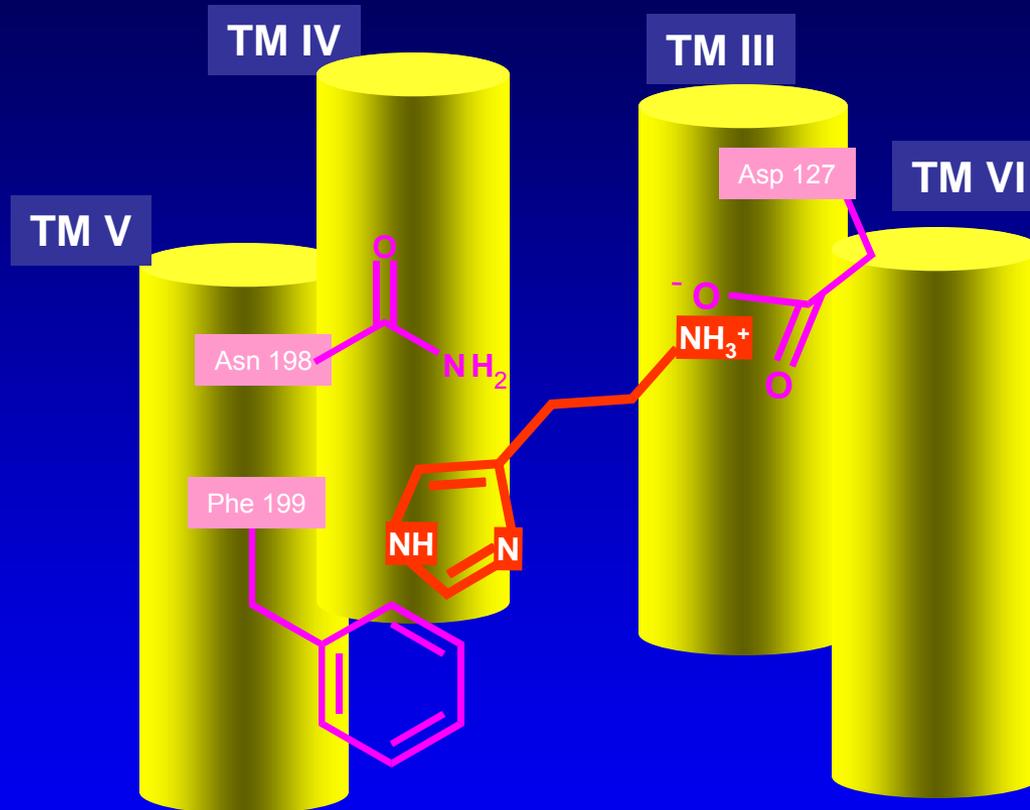
**pas de réponse aux
antihistaminiques**

From histamine to anti-histaminics H1...

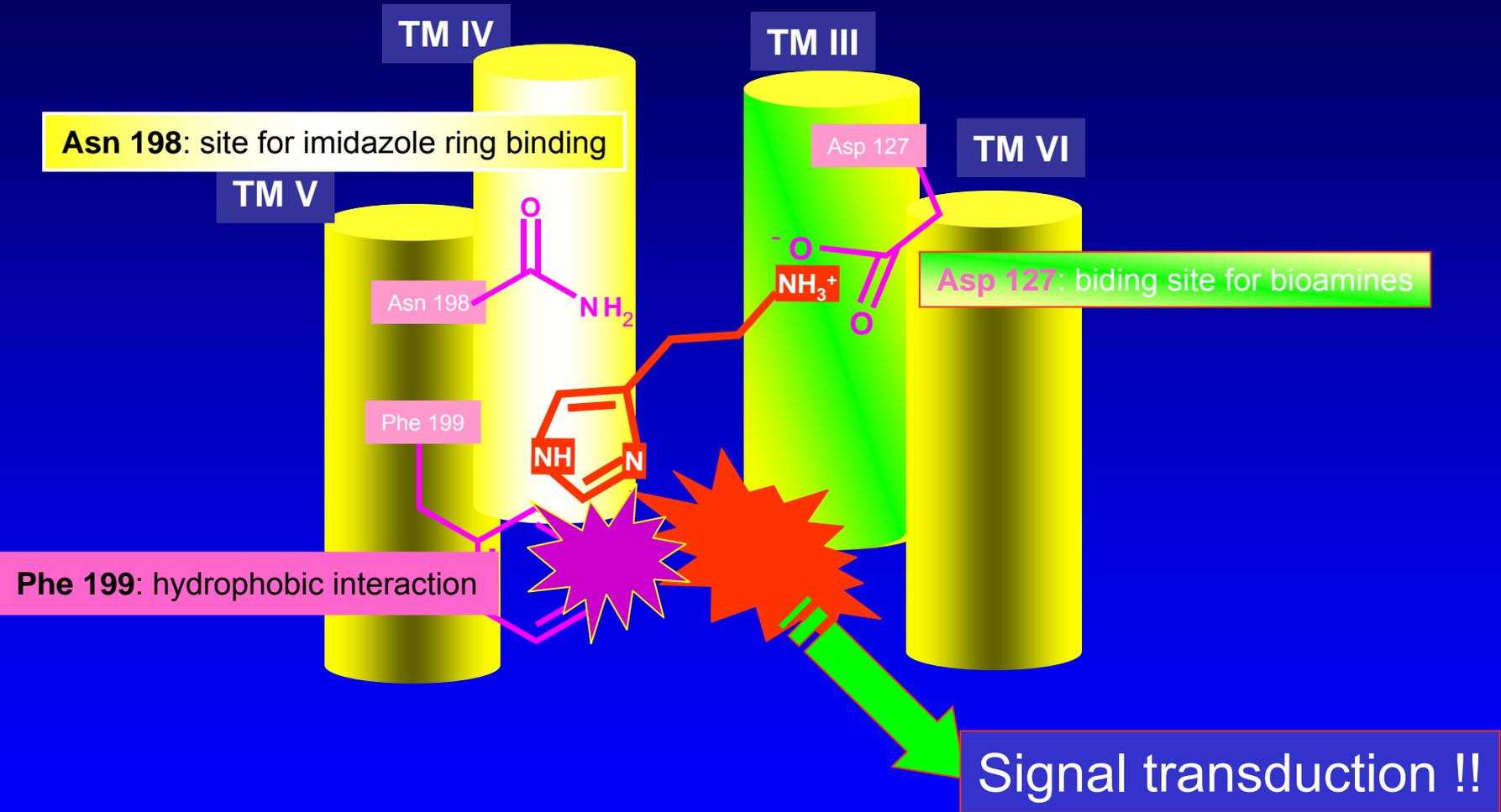


→ ALL H₁ antihistaminics

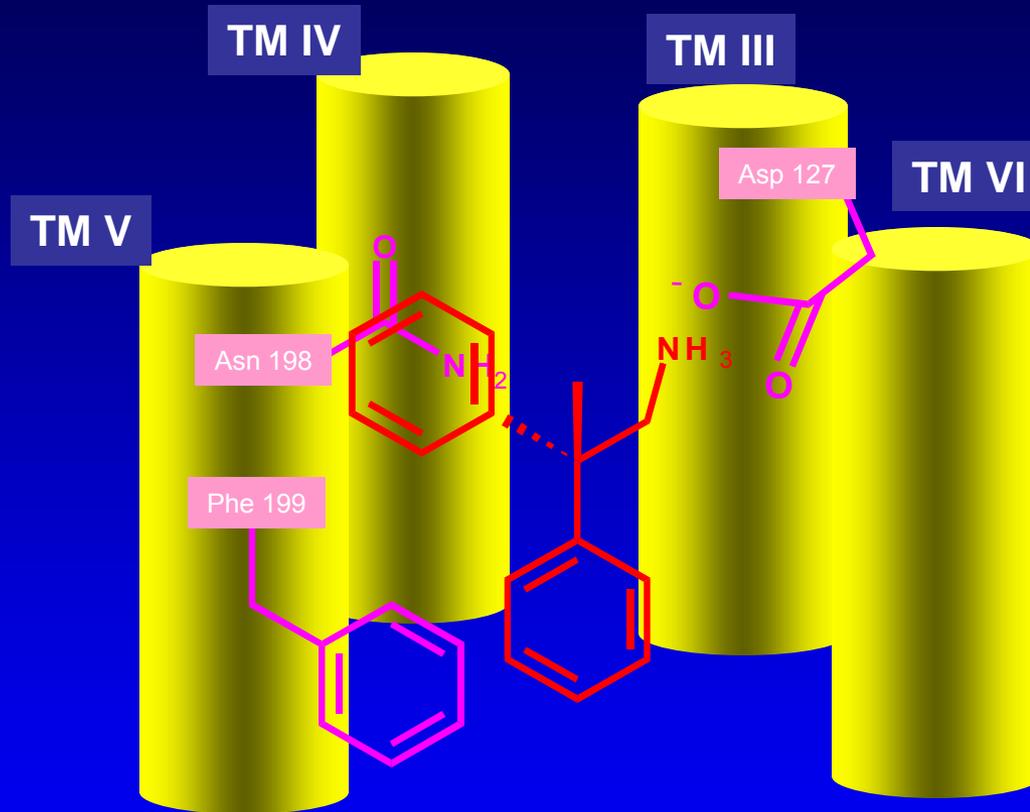
Binding of histamine to H1 receptor



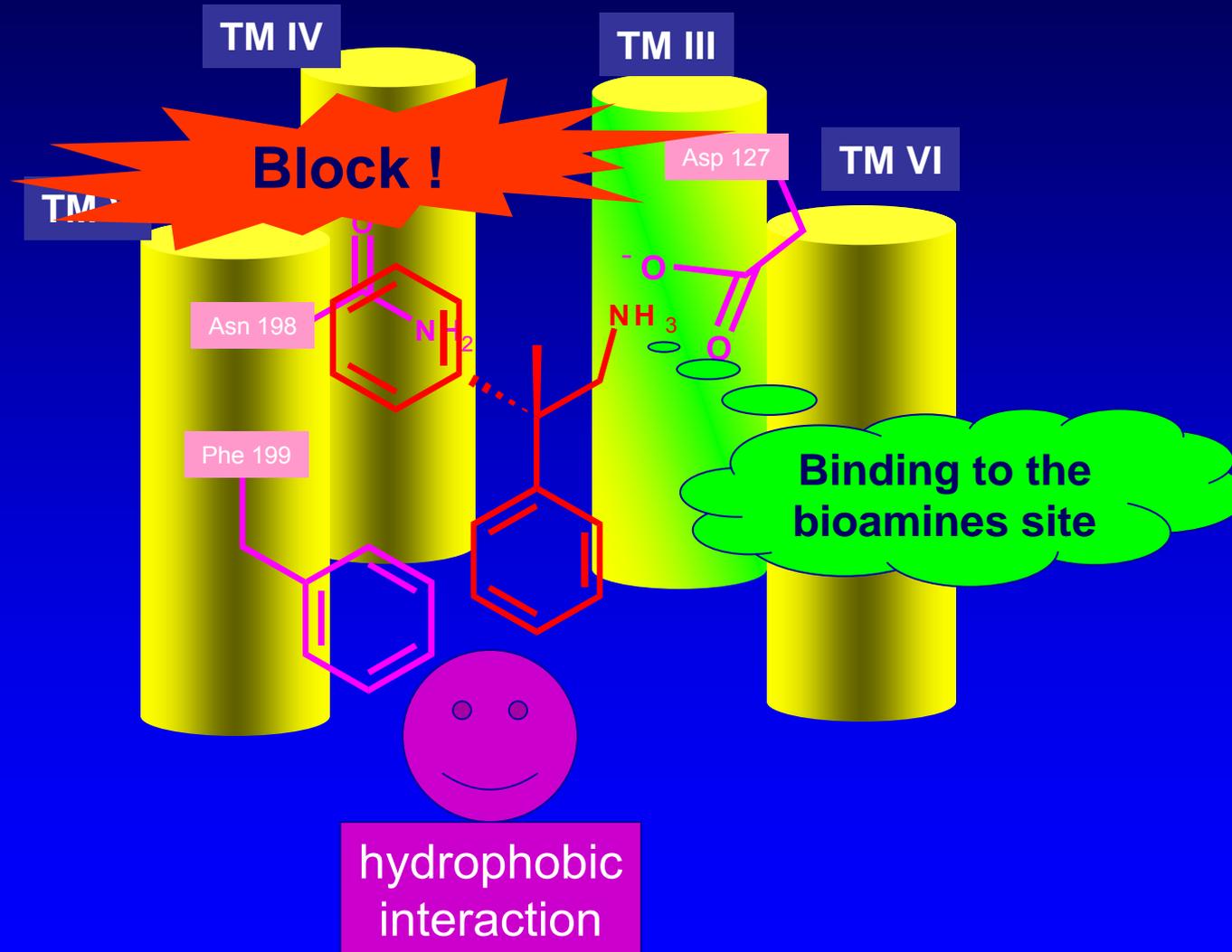
Binding of histamine to H1 receptor



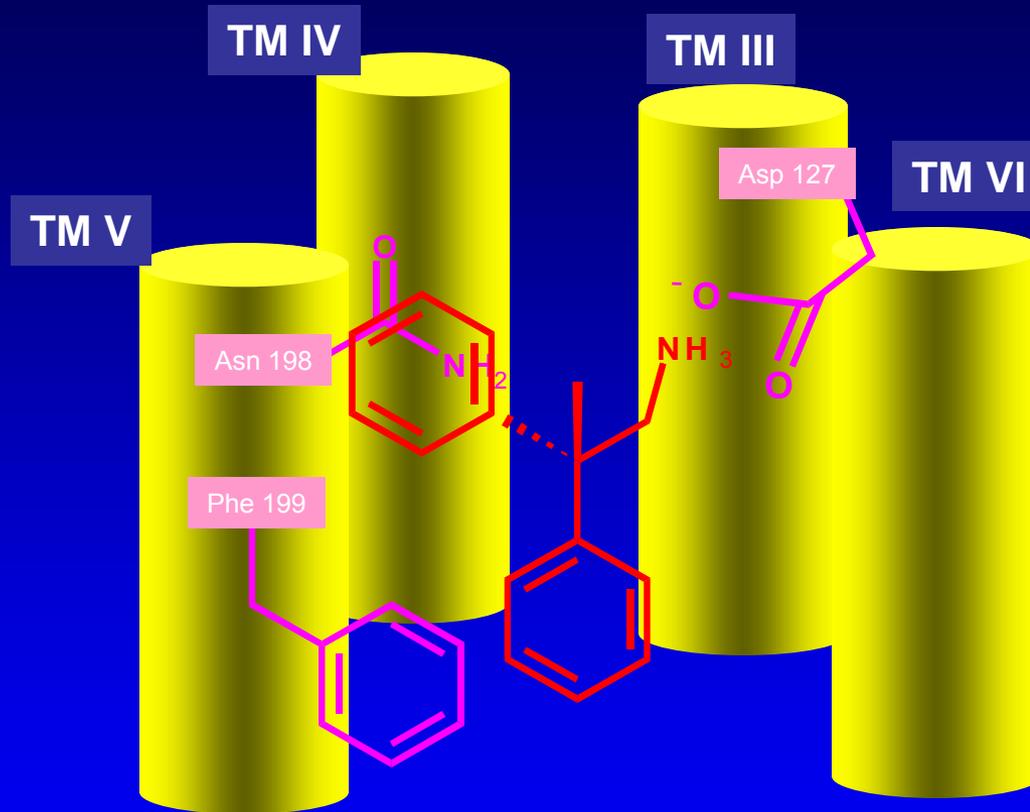
Binding of an antagonist ...



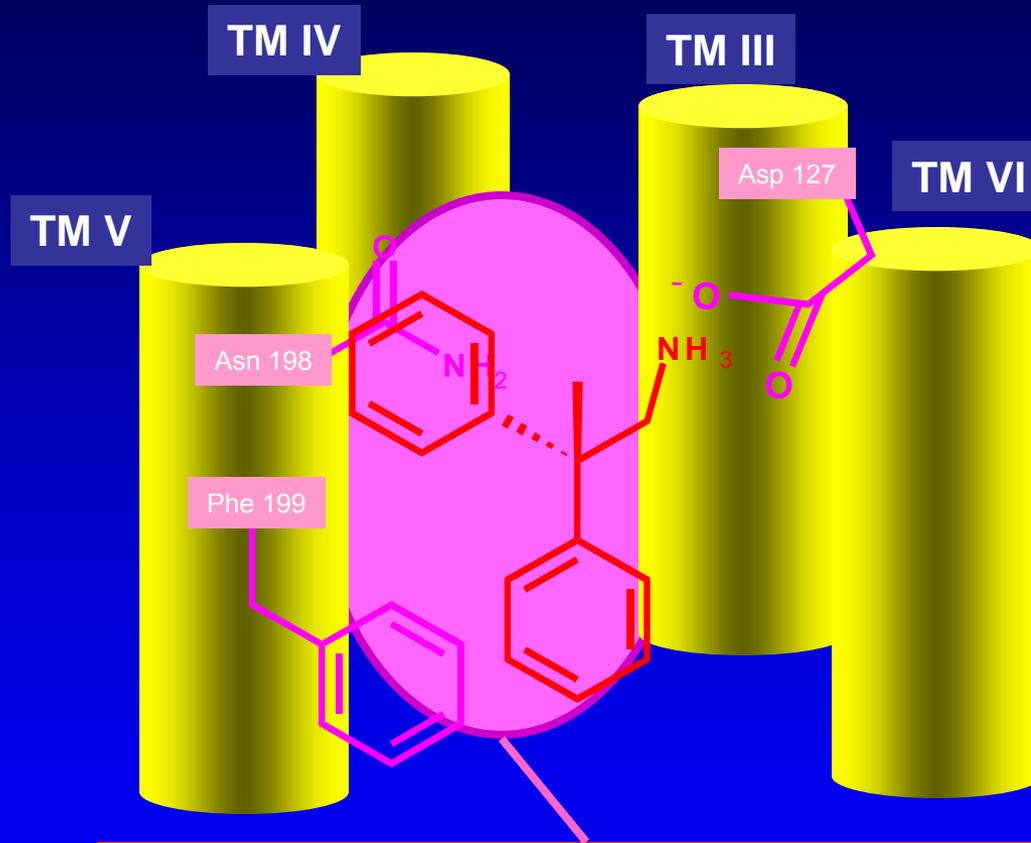
Binding of an antagonist ...



Binding of an antagonist: what can you modify ?

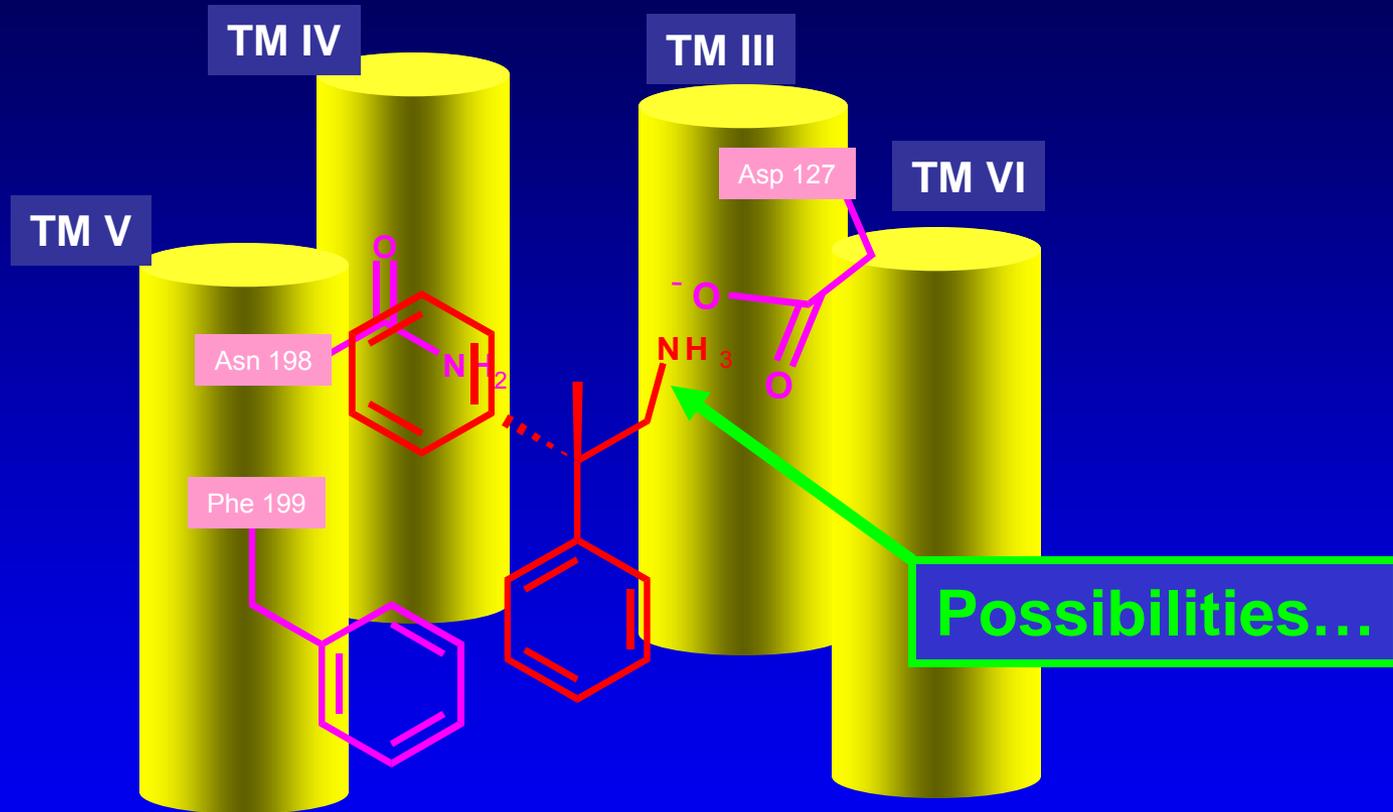


Binding of an antagonist: what can you modify ?

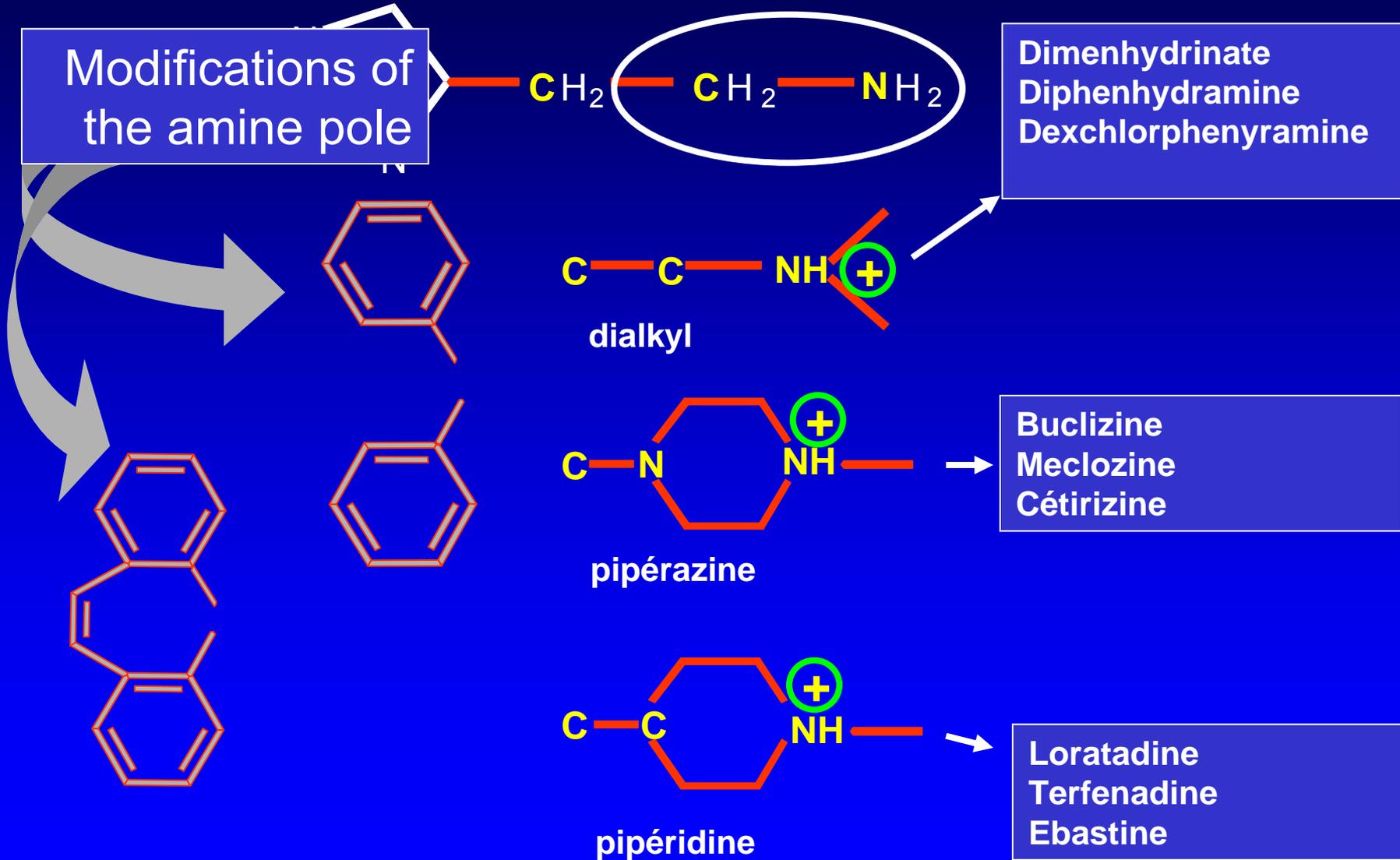


Not much, or very little here ...

Binding of an antagonist: what can you modify ?



Variations among antihistamines....



The ideal antihistaminic drug for the treatment of allergy

What is your "wish list" ?

- Low sedation activity *
- No or little anticholinergic effects **
- Getting a rapid and prolonged action ***

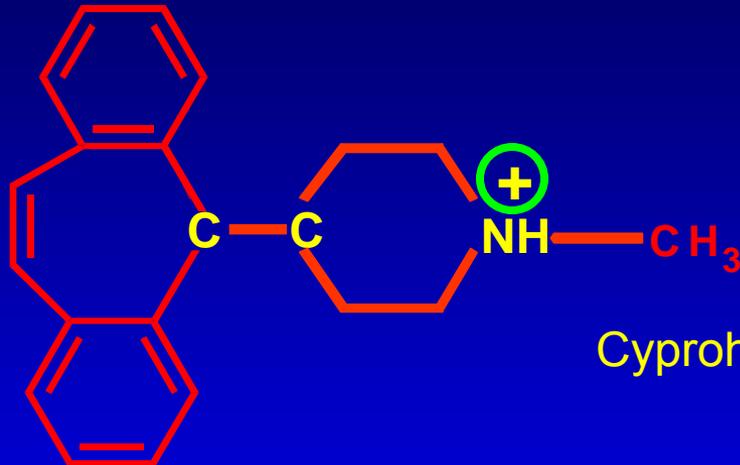
* most "old" antihistamines make you to fall asleep...

** because their structure is reminiscent of atropine

*** I want a fast relief, and not needing taking pills every hour...

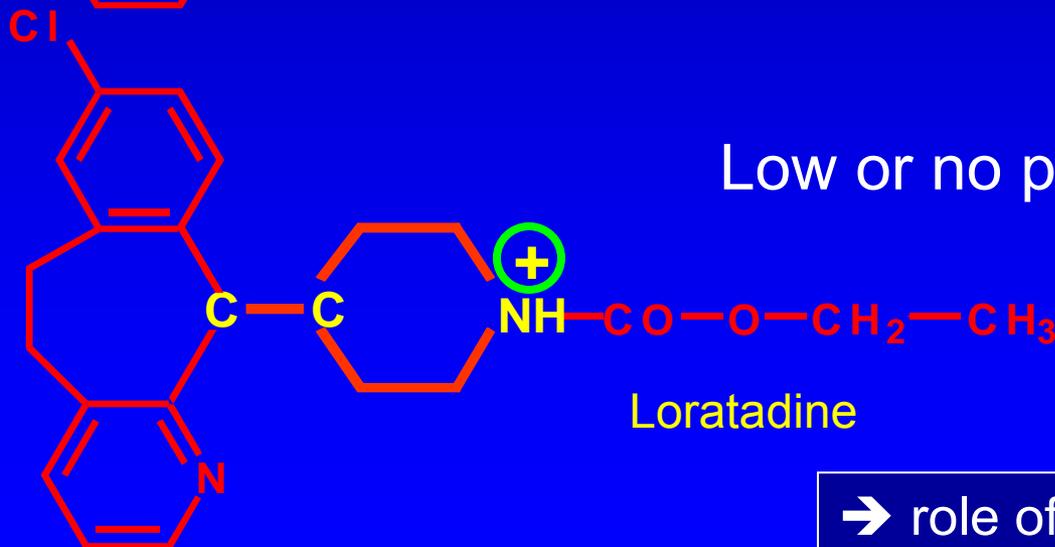
Low sedation activity ...

➔ Modulation of the hematoencephalic barrier passage...



Cyproheptadine

Fast and important passage



Loratadine

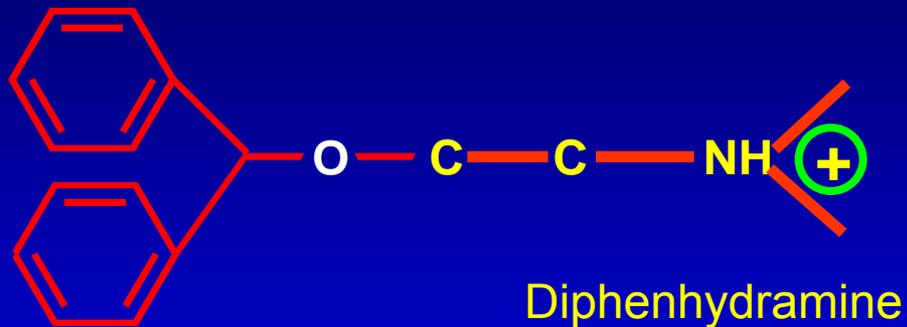
Low or no passage



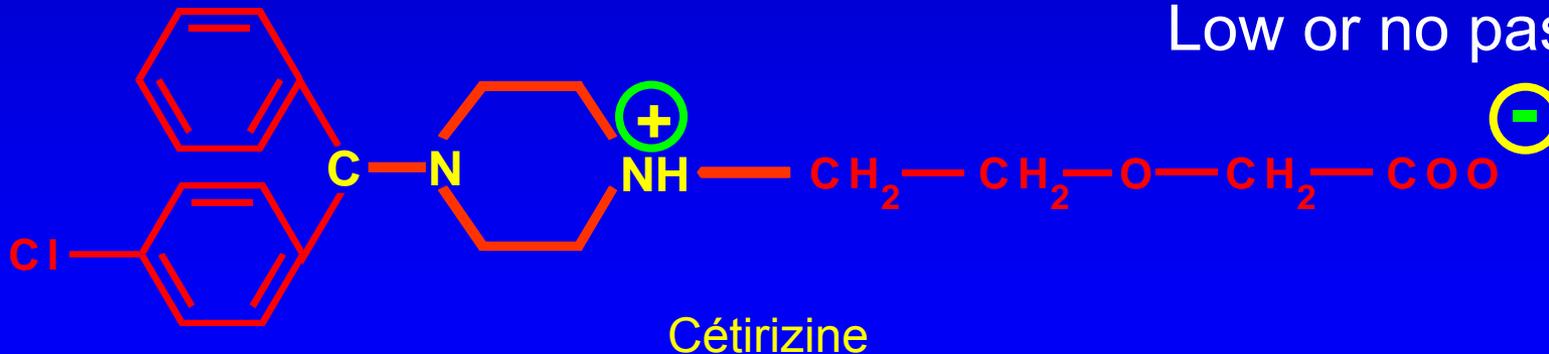
➔ role of the side-chain...

Low sedation activity ...

Another example...



Important passage



Low or no passage



→ role of the length and of the polarity of the side-chain

Molécules à passage hémato-méningé important et causant de la sédation ...

Nom DCI	sédation	OTC
alimémazine	+++	oui (partiel.)
prométhazine	+++	oui
dimenhydrinate	+++	oui
diphenhydramine	+++	oui
	+++	oui

oxomémazine	++	non
dexchlorphéniramine	++	oui
ciproheptadine	++	oui

dimétindène	+	oui
méclozine	+	oui
	+	oui

Dissociation of anti-allergic and sédatif activities...

But, **beware:**



This is all related to dose...

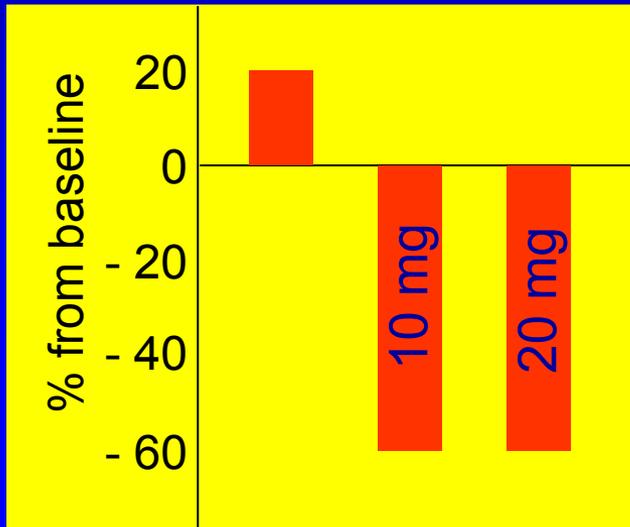
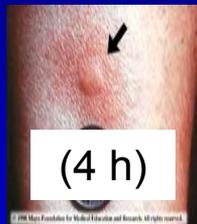
Dissociation of anti-allergic and sedative activities ...

Everything is related to dose...

antiallergic activity

placebo

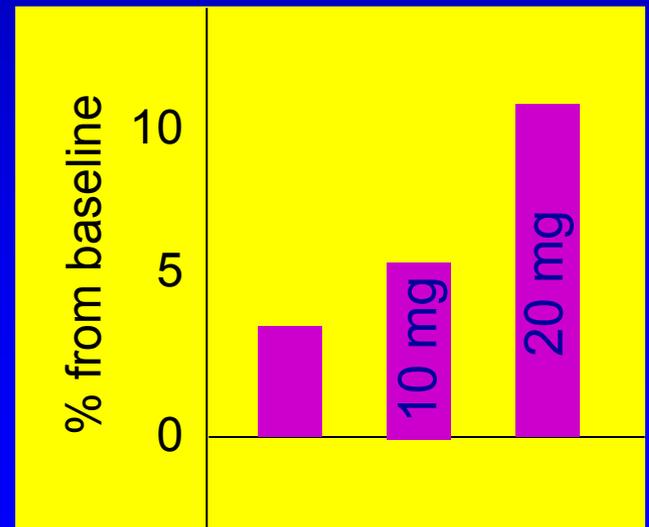
cetirizine



sedative activity

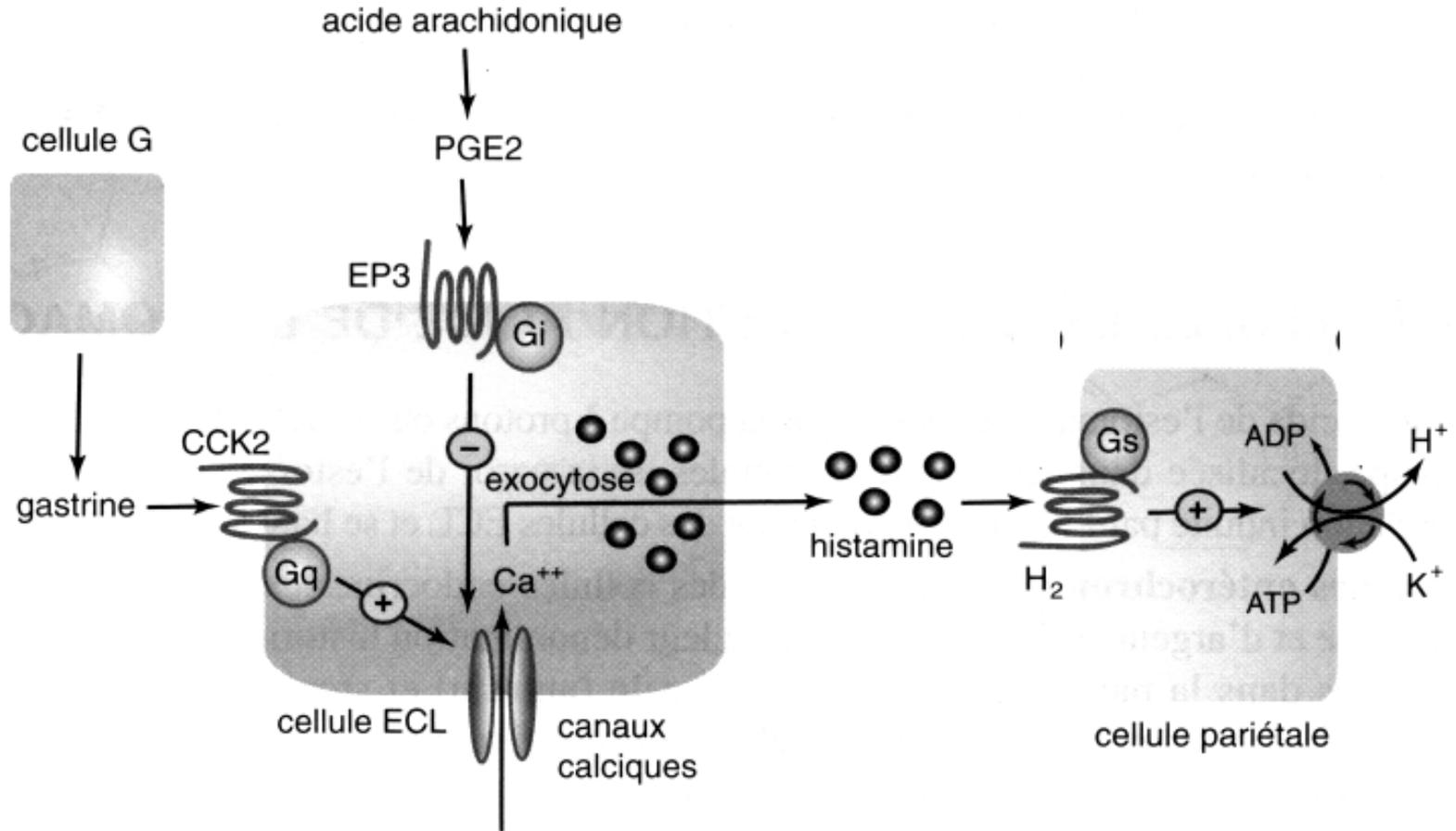
placebo

cetirizine

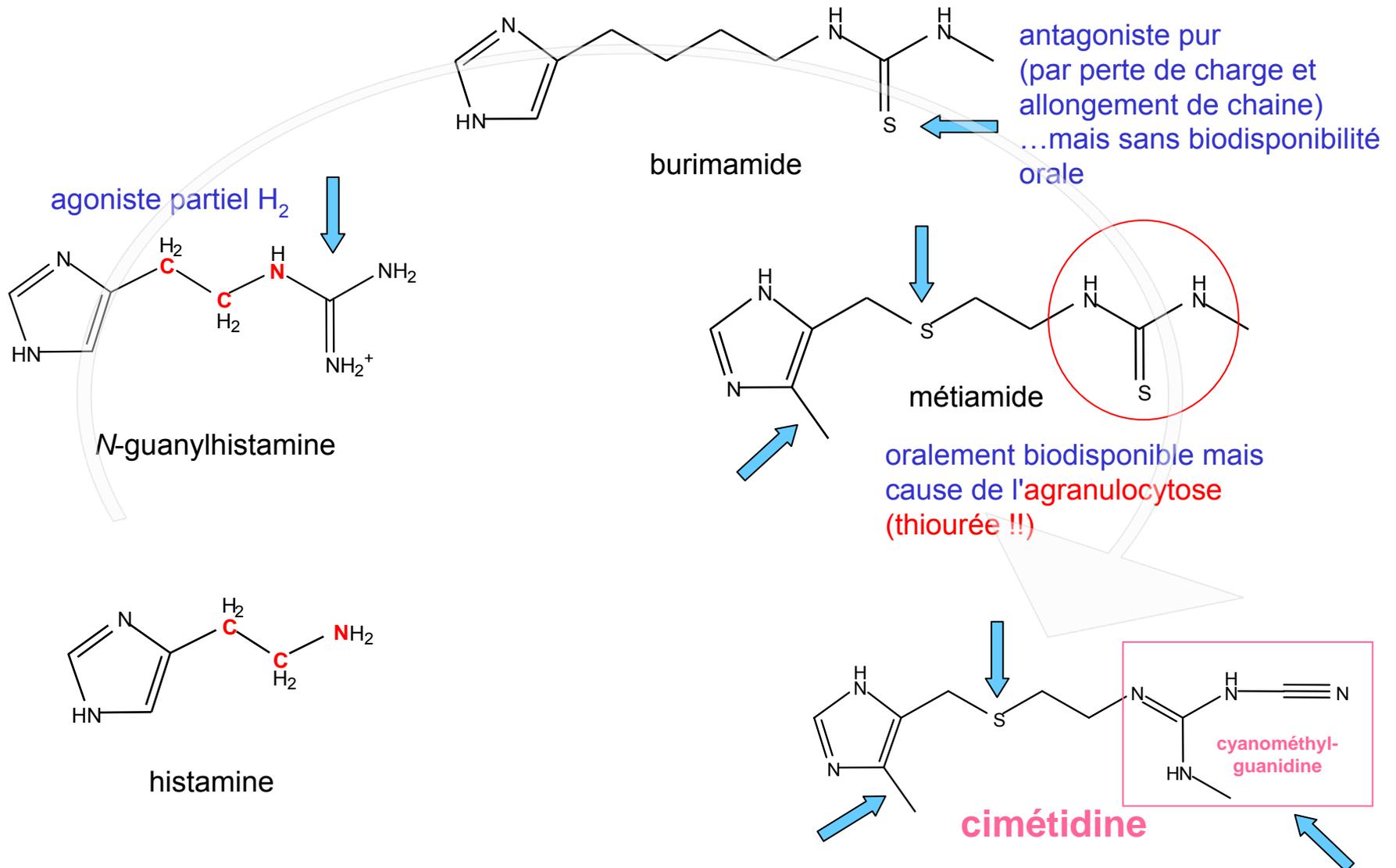


Sannita et al., Eur. J. Pharmacol. 300: 33-42, 1996

Recepteurs H₂ et production d'acide

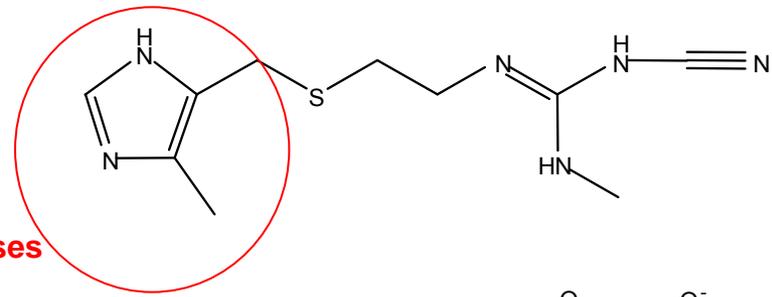


De l'histamine aux premier anti-H₂ clinique (cimétidine)



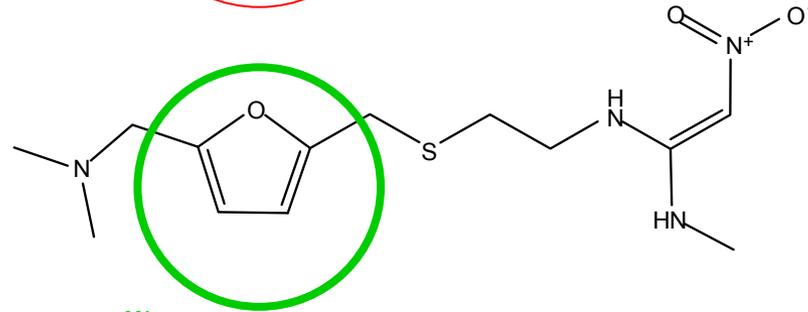
Les antagonistes H₂

cimétidine



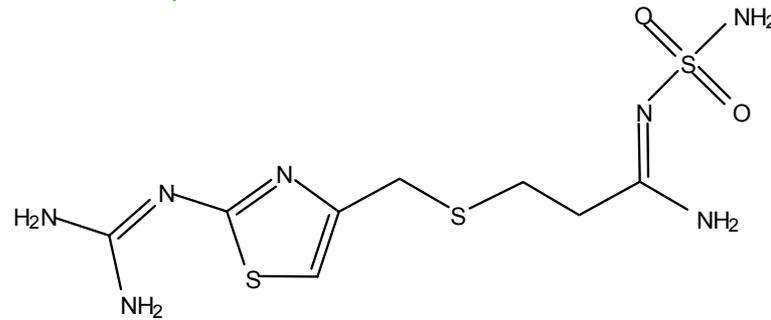
cause des interférences médicamenteuses

ranitidine

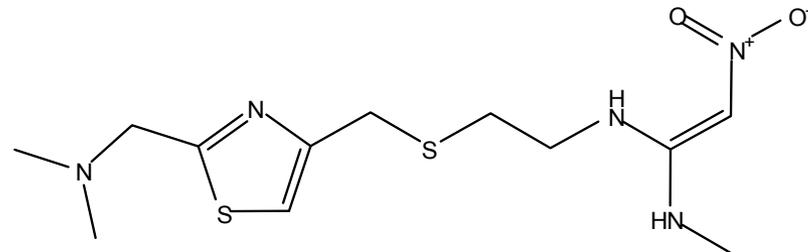


bioisostère (↘↘ interférences !!)

famotidine *



nizatidine *



* commercialisation abandonnée en Belgique

Antagonistes H₂: activité ...

- antagonistes réversibles à durée de vie courte (1.1 à 4.5 h)
 - à donner le soir pour contrôle de l'acidité nocturne
 - efficacité limitée en cas de faible observance
- contrôle uniquement de la voie histaminergique
 - activité parfois insuffisante ou nulle (si effet non-médié par le récepteur H₂ [action de la gastrine, action cholinergique directe])

traitement	ulcère gastroduonéal *		ulcère gastrique *
	cicatrisation (4 sem.)	récidive (1 an)	cicatrisation (6 sem.)
placébo	40.9 (1386)	73 (398)	40 (363)
cimétidine (800 mg – 1.2 g)	77.3 (745)	34.8 (244)	73 (452)
ranitidine (150-300 mg)	76 (1624)	31.6 (783)	72.6 (560)

* % (n)

Régulation et points action des médicaments de l'ulcère

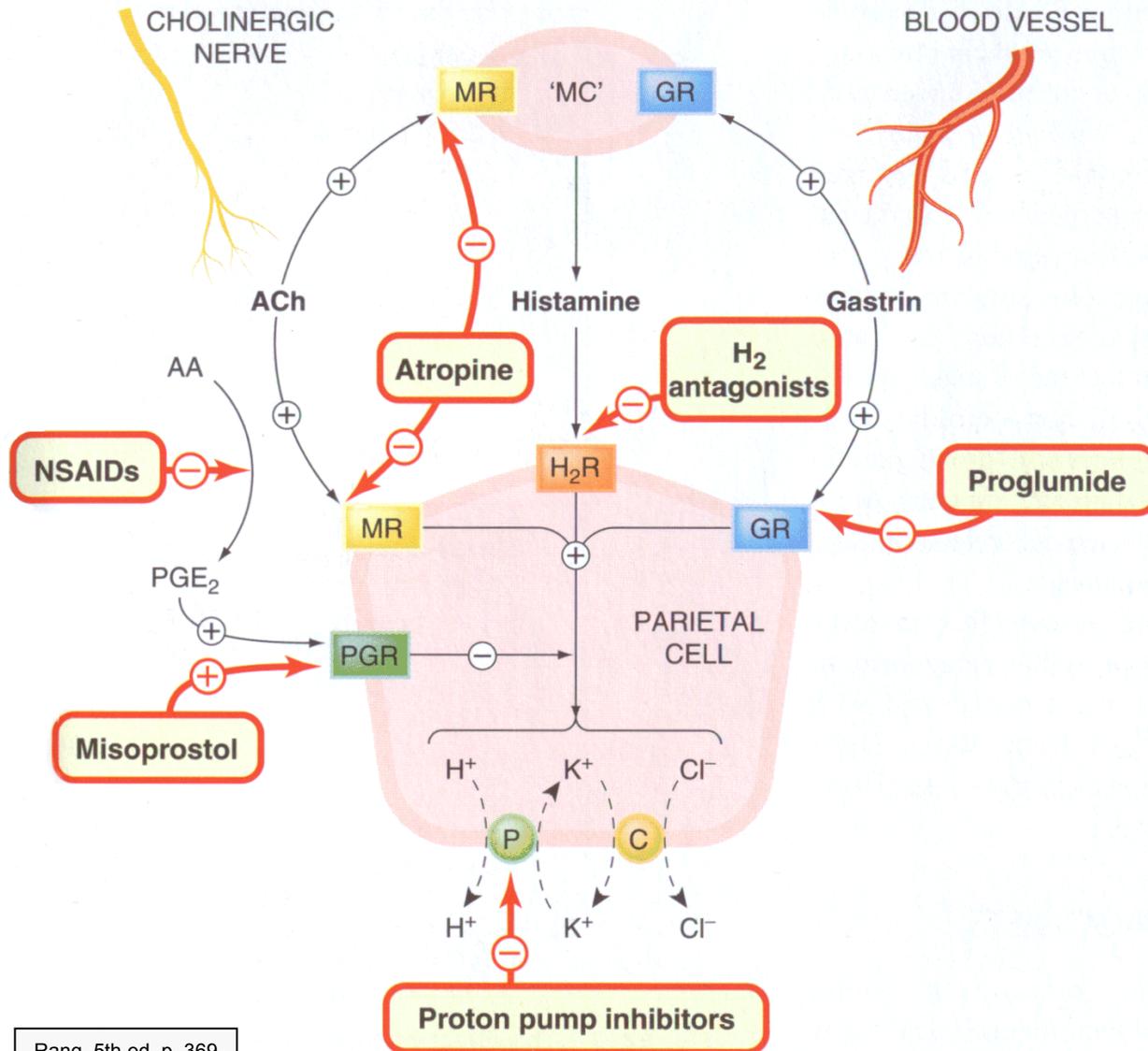
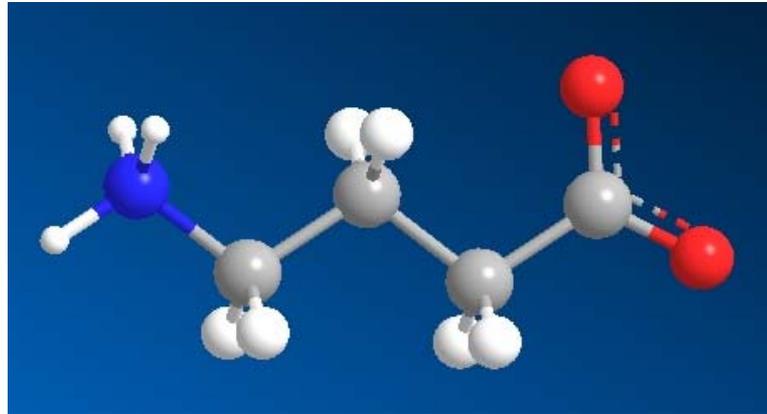


Fig. 24.2 Schematic diagram showing the one-cell and two-cell hypotheses of the action of secretagogues on the acid-secreting gastric parietal cell, giving the site of action of drugs influencing acid secretion. Acetylcholine and gastrin may act mainly directly on their receptors (the one-cell hypothesis) or partly directly and partly by releasing histamine (the two-cell hypothesis). ('MC', mast-cell-like, histamine-secreting cell; Hist, histamine; ACh, acetylcholine; MR, muscarinic receptor; H₂R, histamine H₂-receptor; GR, gastrin receptor; PGR, prostaglandin E₂ (PGE₂) receptor; AA, arachidonic acid; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; P, proton pump (H⁺/K⁺-ATPase); C, symport carrier for K⁺ and Cl⁻.)

Rang, 5th ed. p. 369

acide gamma-aminobutyrique (GABA)

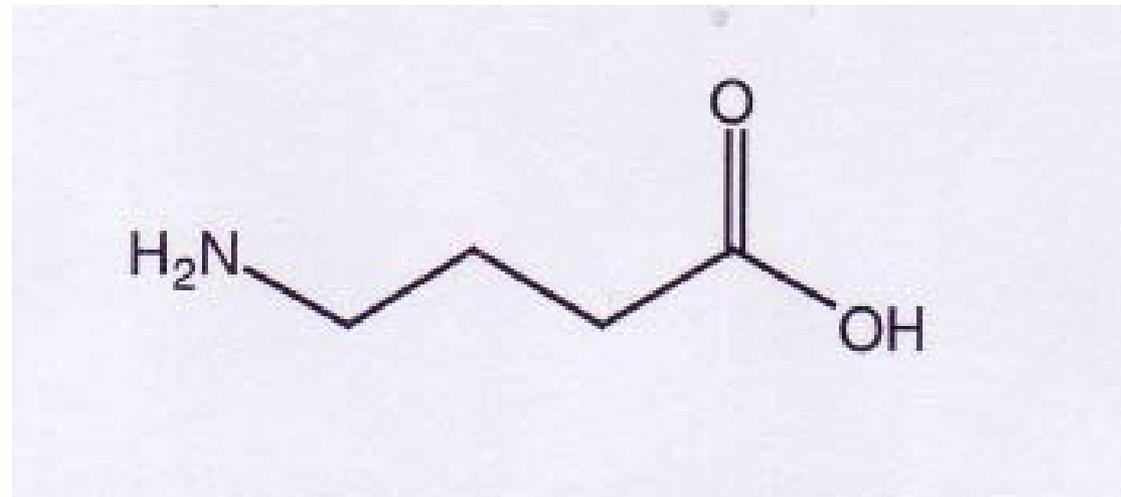


- 1883: first synthesis ...
- long known only as a plant and microbe metabolic product.
- 1950: discovered to be an integral part of the mammalian central nervous system
- now accepted as the chief **inhibitory neurotransmitter** in the mammalian central nervous system
- in humans, GABA is also directly responsible for the regulation of **muscle tone**.

GABA = ACIDE γ -AMINO BUTYRIQUE

Principal neurotransmetteur inhibiteur

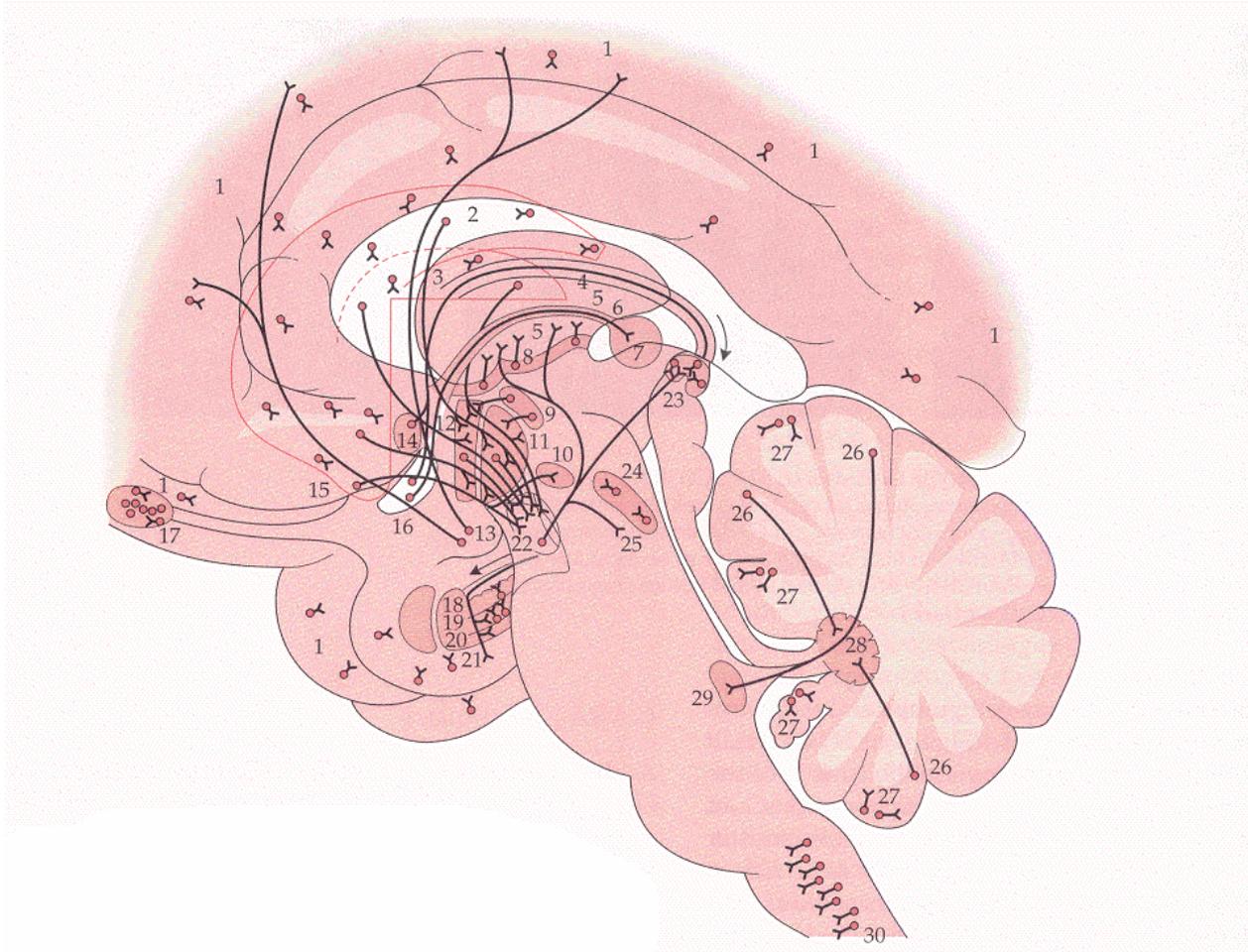
Identifié en 1950



Le GABA serait impliqué dans au moins 30% des synapses du cerveau

Small, flexible molecule

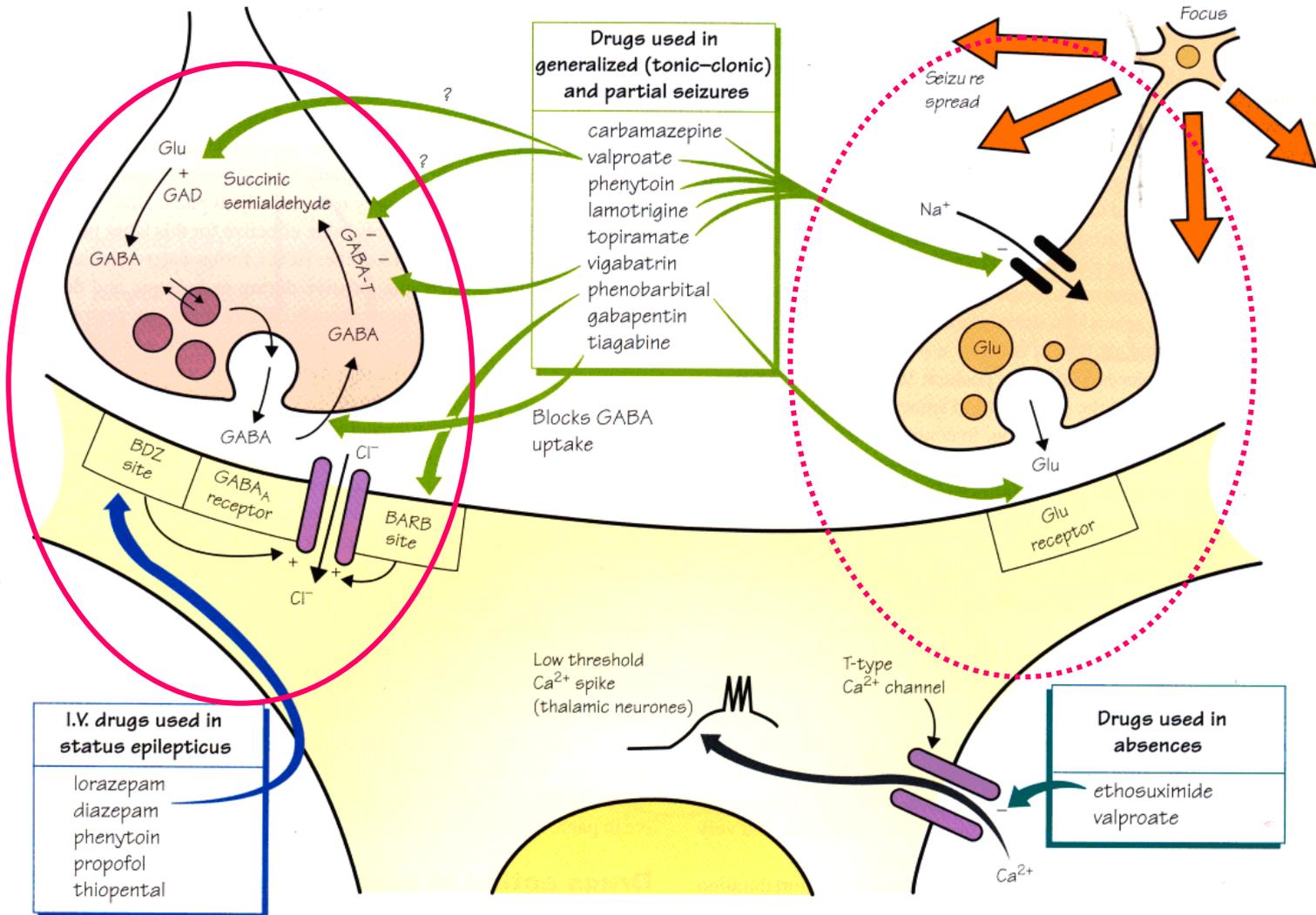
SYSTEME GABAERGIQUE



- cortex cerebral
- hippocampe
- substance noire
- cervelet
- striatum
- globus pallidus
- bulbes olfactifs

Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer ed.
Sinauer Associates Inc 1997 pp 424

GABA et voies inhibitrices >< excitatrices



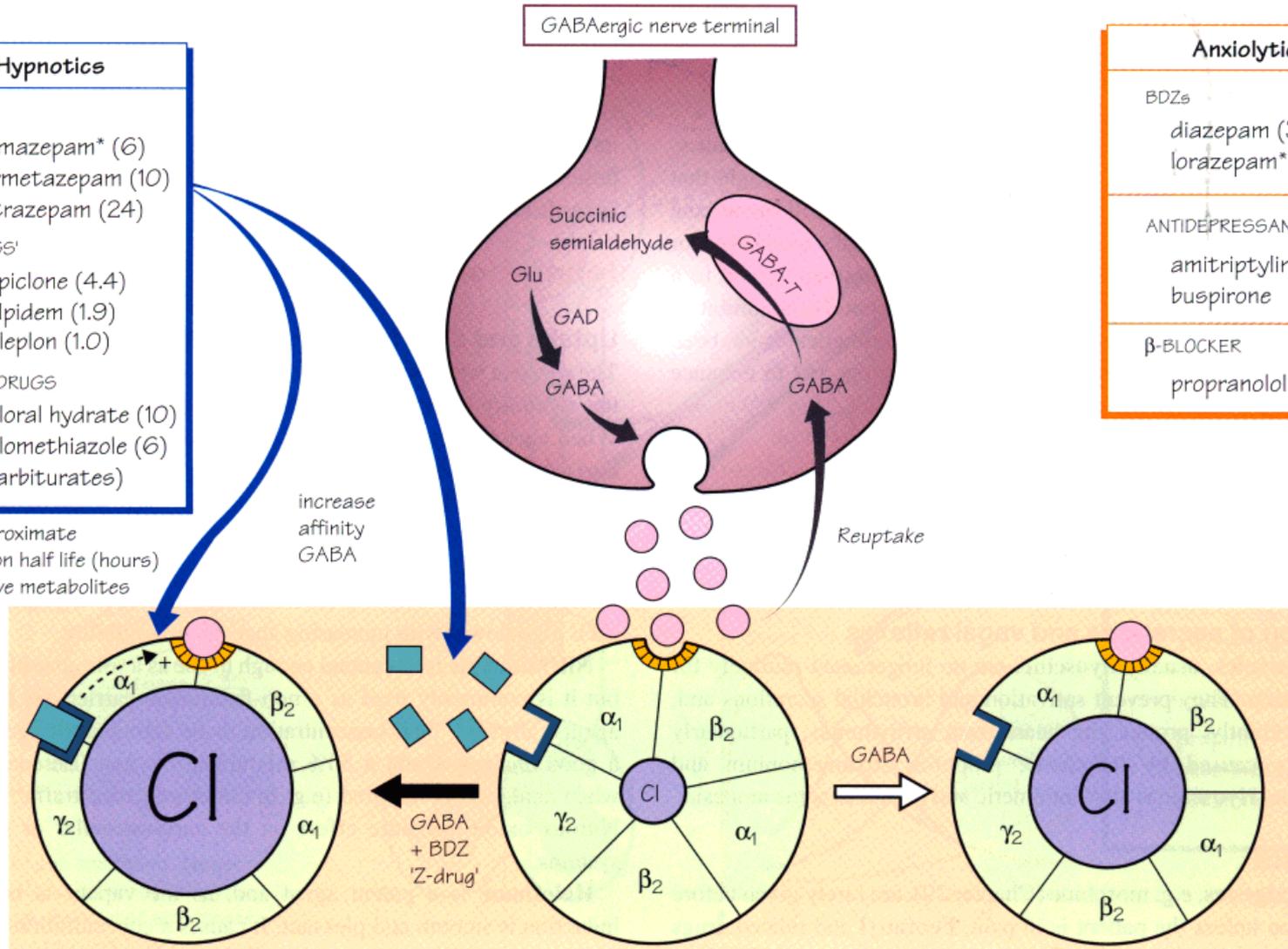
Neal, Medical Pharmacology at a glance, Sixth Edition (2009) pp 56

GABA et hypnose/anxiété

Hypnotics
BDZs
temazepam* (6)
lormetazepam (10)
nitrazepam (24)
'Z-DRUGS'
zopiclone (4.4)
zolpidem (1.9)
zaleplon (1.0)
OTHER DRUGS
chloral hydrate (10)
chlomethiazole (6)
(barbiturates)

() = Approximate elimination half life (hours)
 * No active metabolites

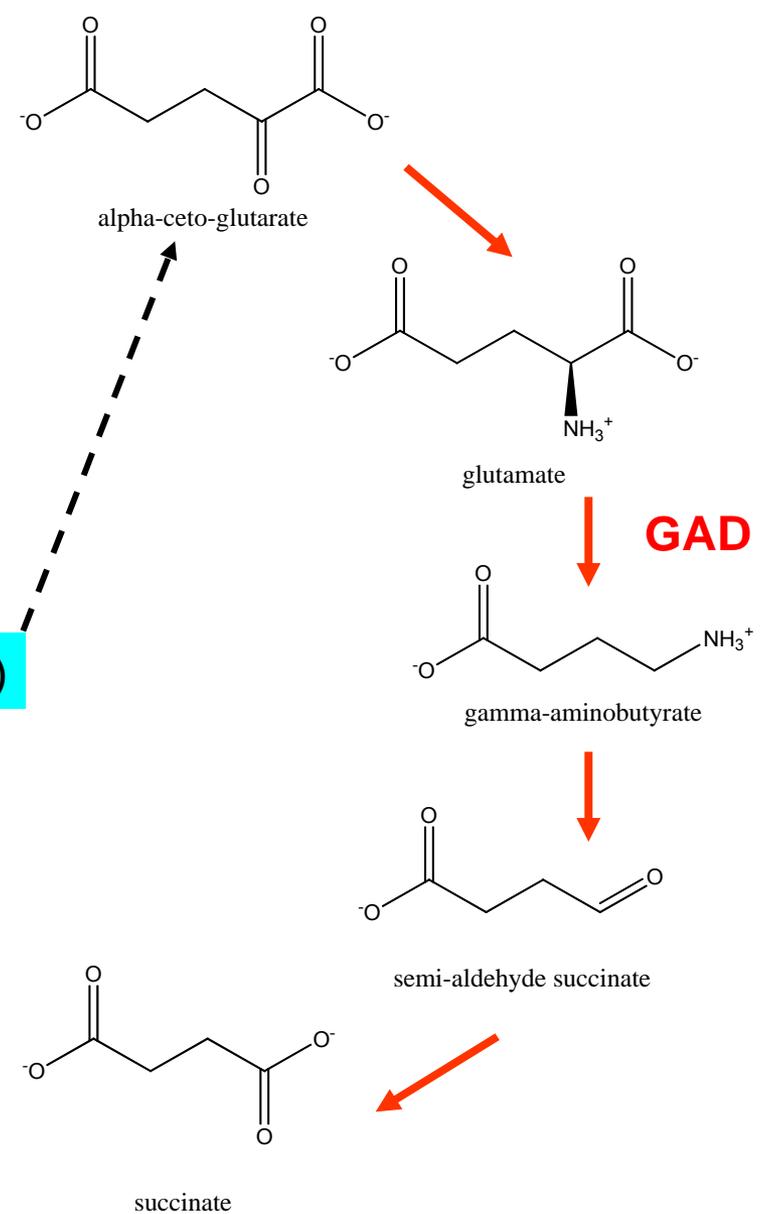
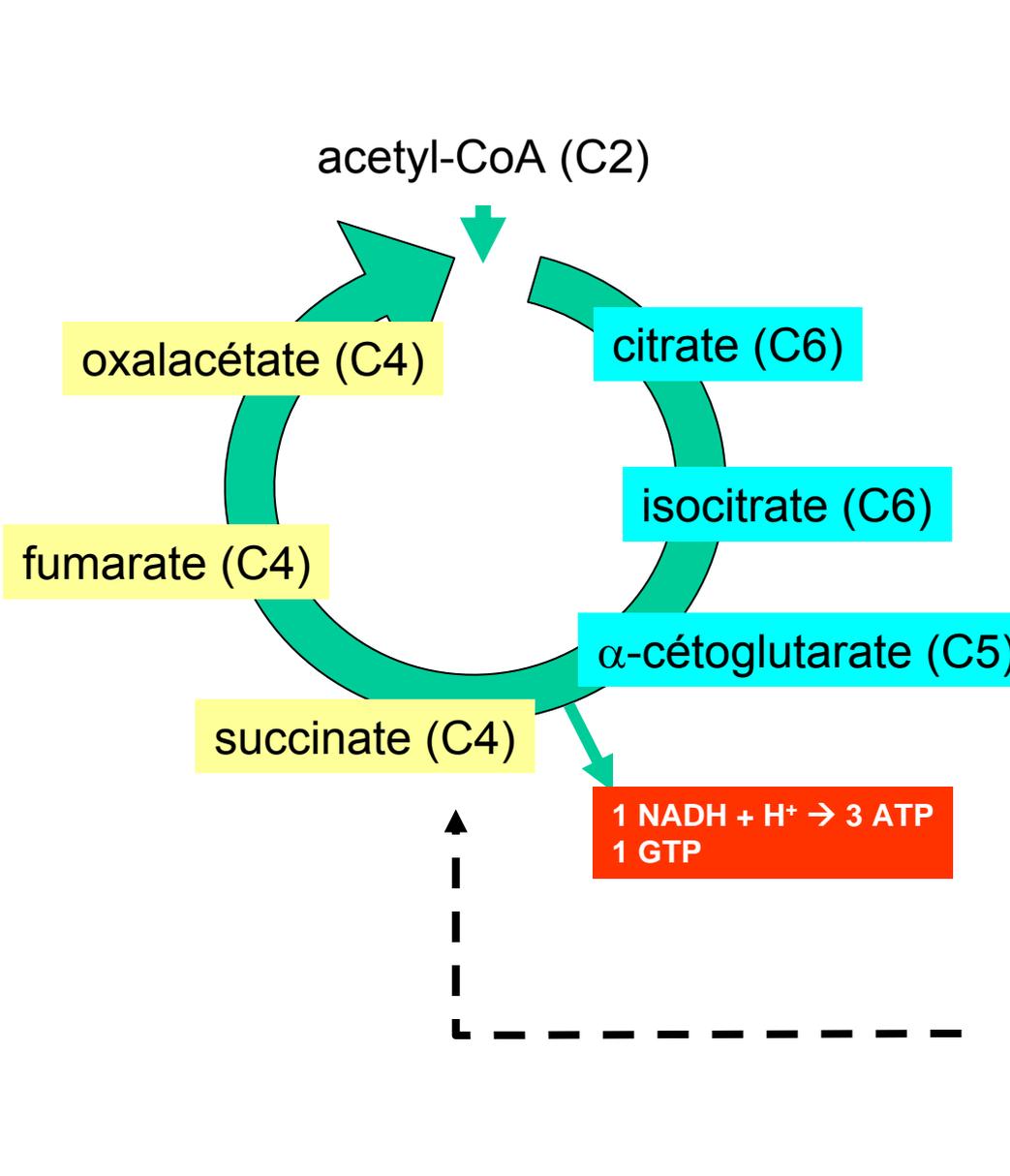
Anxiolytics
BDZs
diazepam (32)
lorazepam* (12)
ANTIDEPRESSANTS
amitriptyline
bupirone
β -BLOCKER
propranolol



BDZs increase probability of channel opening

Neal, Medical Pharmacology at a glance, Sixth Edition (2009) pp 54

GABA – Synthèse-dégradation et CK

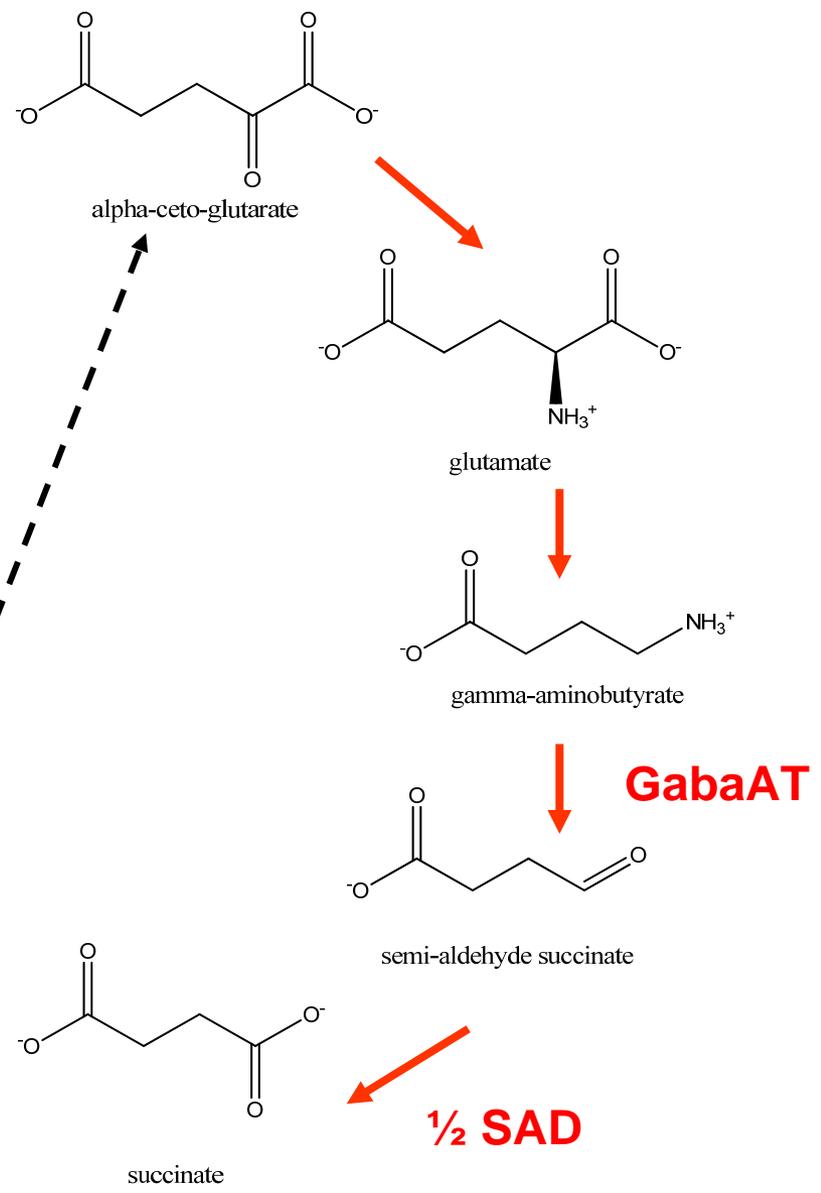
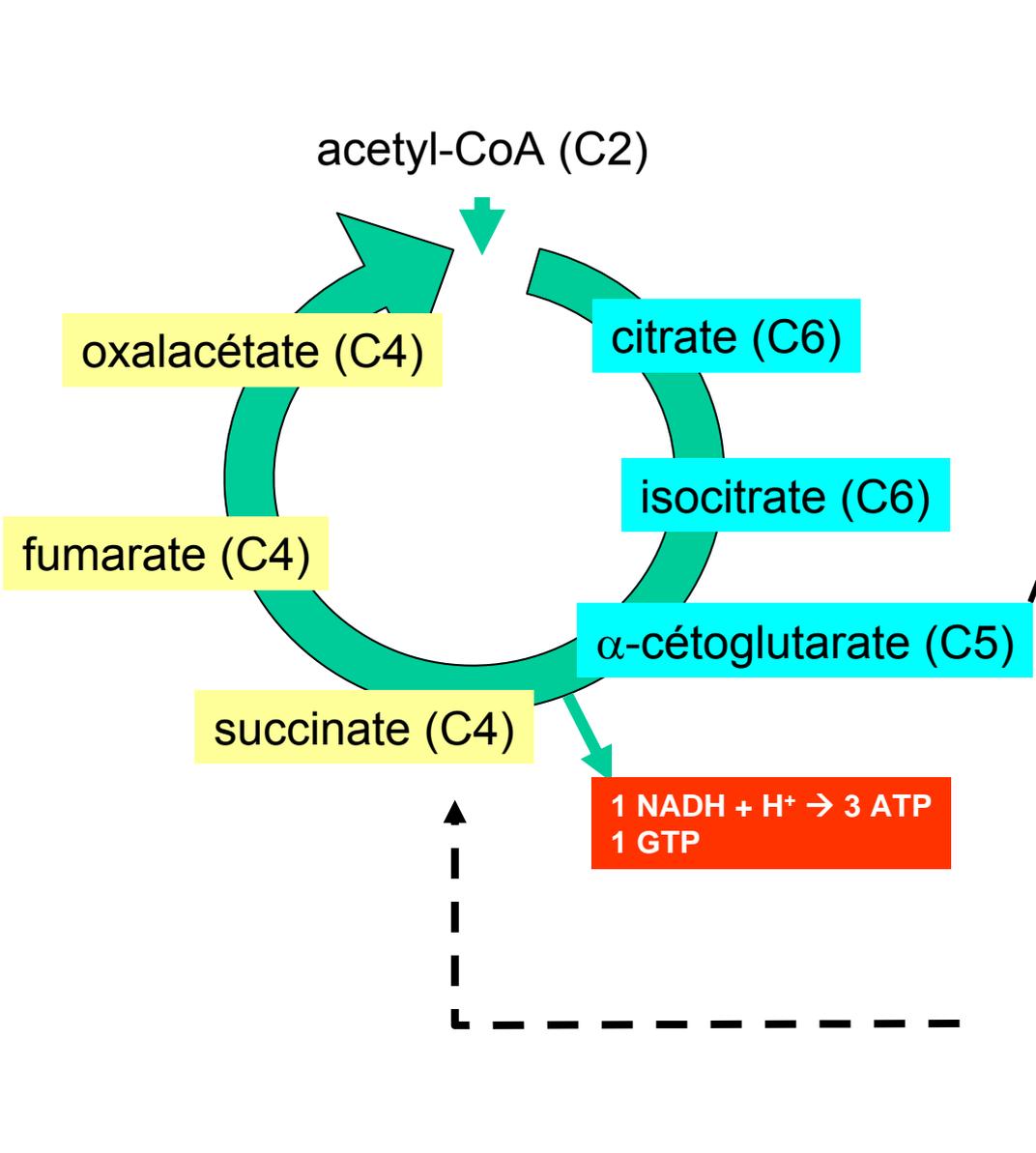


Synthèse du GABA

Glutamate decarboxylase = GAD

- enzyme clef ~ synthèse
- présent dans la fraction cytosolique des terminaisons axonales
- cofacteur : pyridoxal phosphate (Vitamine B6)
- existence d'isoformes
- réserve d'enzyme inactif (apoenzyme) mais activable
- synthèse accrue possible en cas de besoin

GABA – dégradation



GABA - Dégradation

- **GABA aminotransferase (GabaAT)**
- **Semi-succinique aldéhyde déshydrogénase (1/2 SAD)**

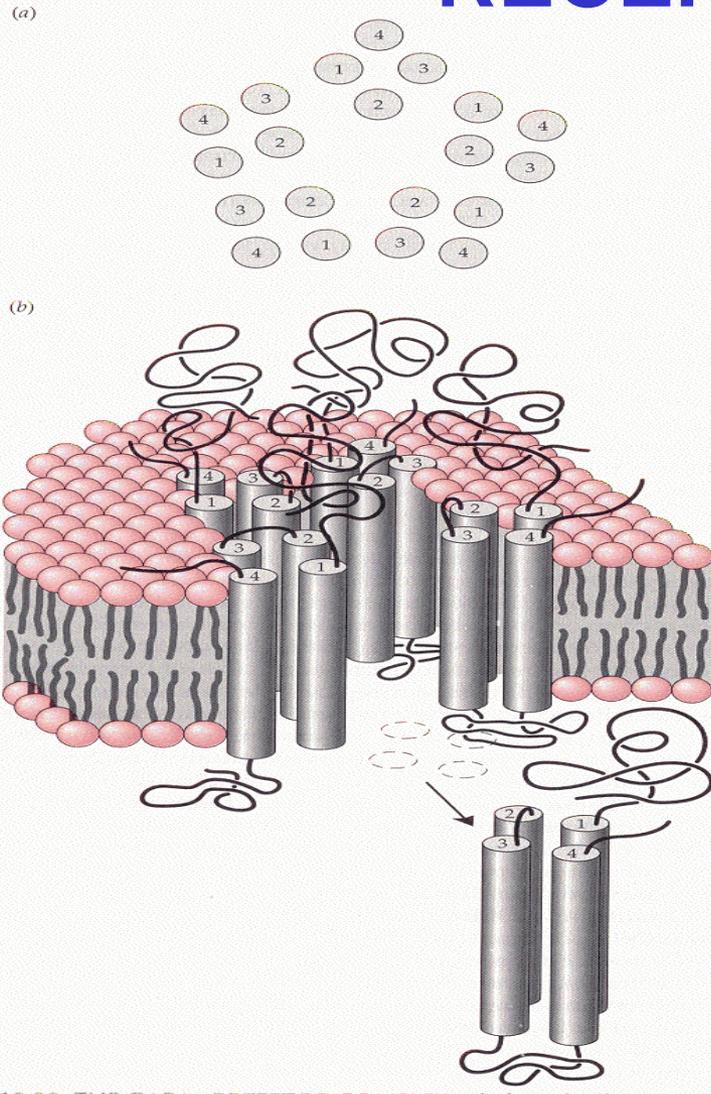
→ enzymes réglables

GABA shunt (8 à 10% du métabolisme du glucose peut suivre ce shunt)

- **perte de 4 ATP !**
- **très grande facilité pour ↗ ou ↘ rapidement la concentration de GABA**

→ **plusieurs médicaments agissant sur la dégradation pour ↗ le taux de GABA**

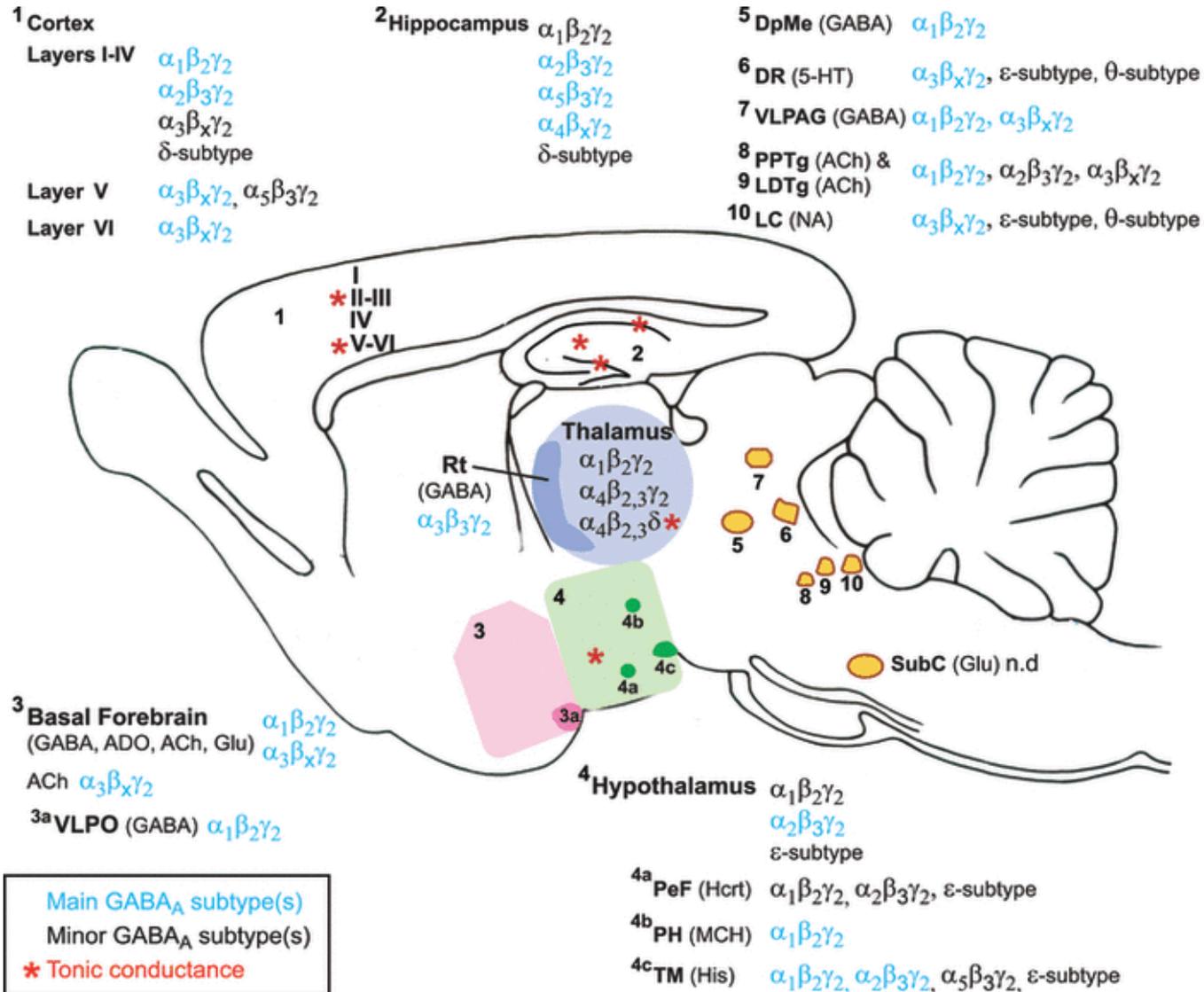
RECEPTEUR GABA_A



5 sous-unités comprenant
chacune 4 segments
transmembranaires

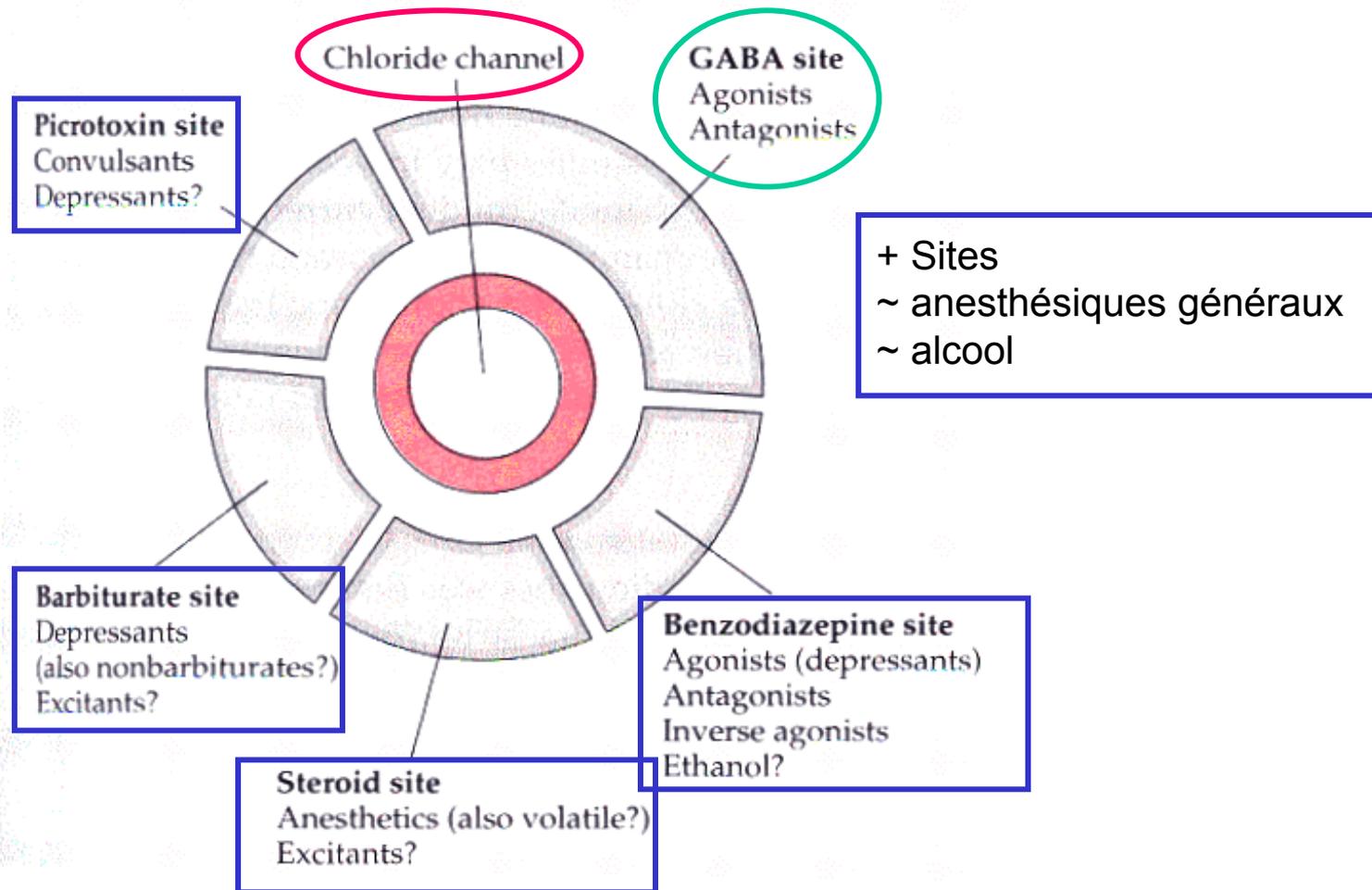
Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer ed.
Sinauer Associates Inc 1997 pp 424

RECEPTEUR GABA_A - Expression



Winsky-Sommerer, *Eur. J. Neurosc.*, 2009, 29: 1779-1794

Récepteur GABA_A et médicaments



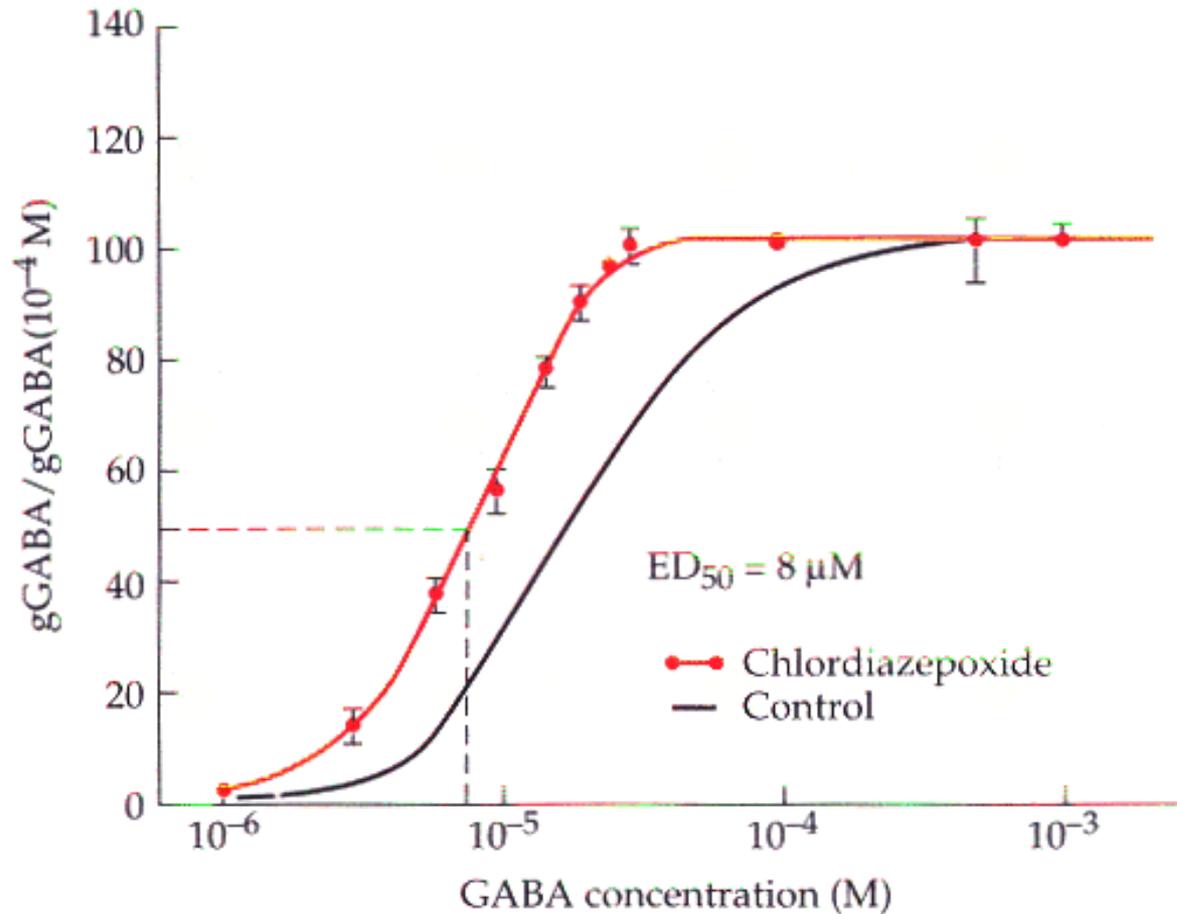
modulation de la conductance du Cl⁻

→ **Hyperpolarisation / hypopolarization de la cellule postsynaptique**

→ **Diminution / Augmentation du potentiel d'action**

Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer ed.
Sinauer Associates Inc 1997 pp 425

Benzodiazepine-induced shift in the GABA dose-response curve

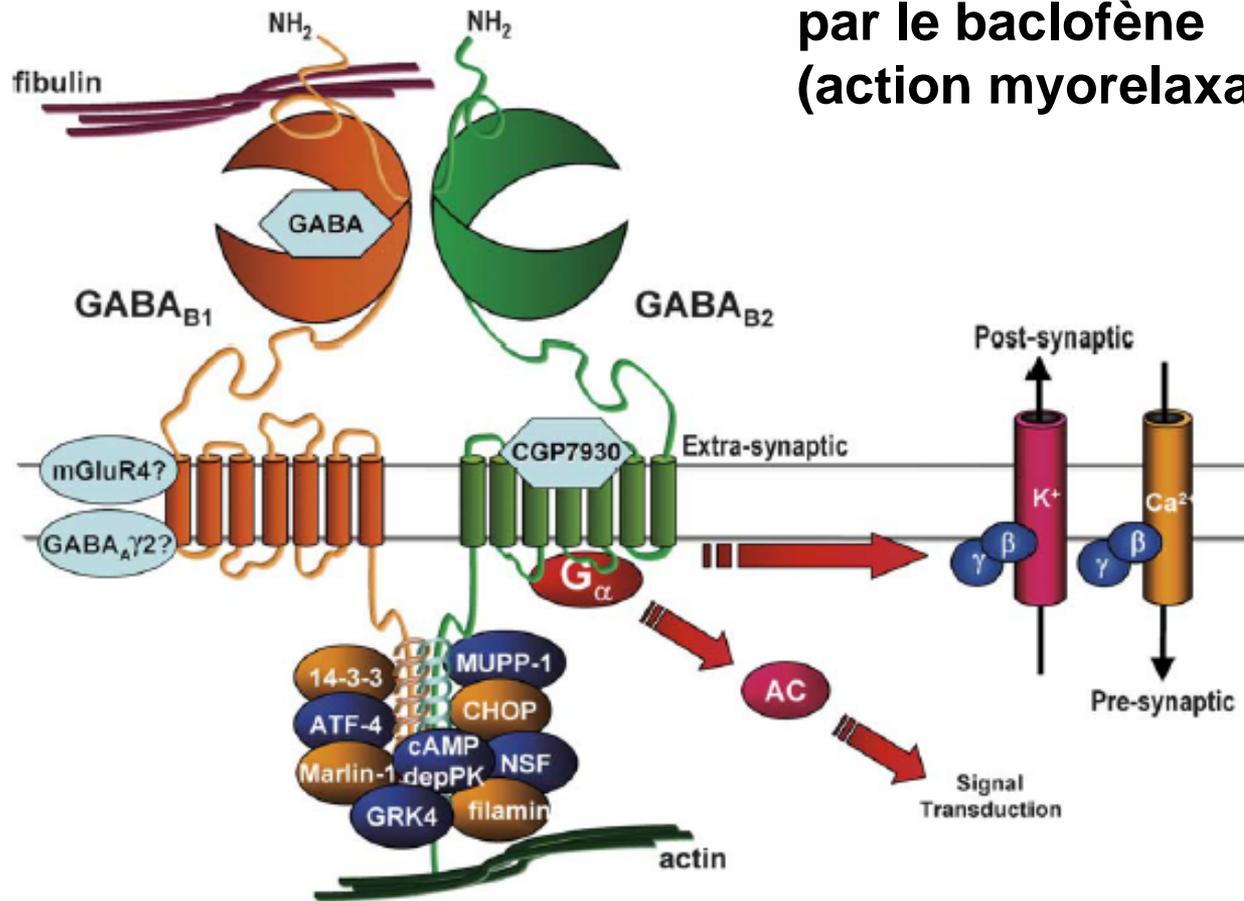


Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer ed.
Sinauer Associates Inc 1997 pp 426

Récepteurs GABA_B (heterodimers)

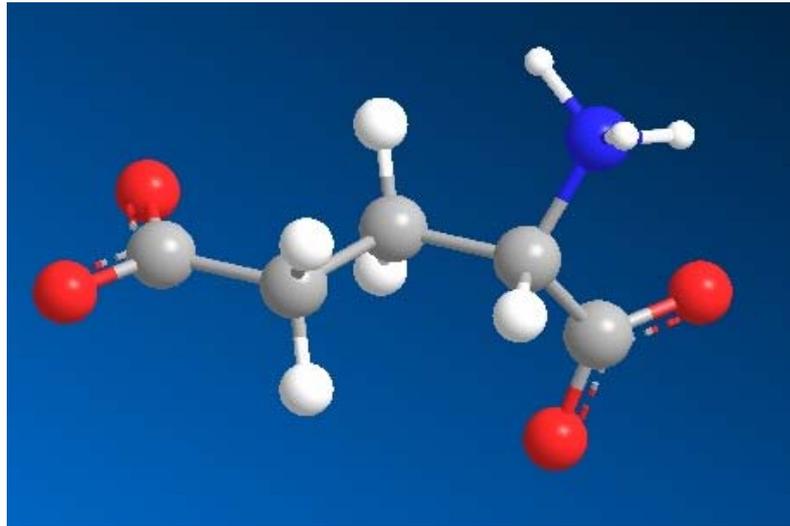
Récepteurs métabotropiques

**Stimulés spécifiquement
par le baclofène
(action myorelaxante)**



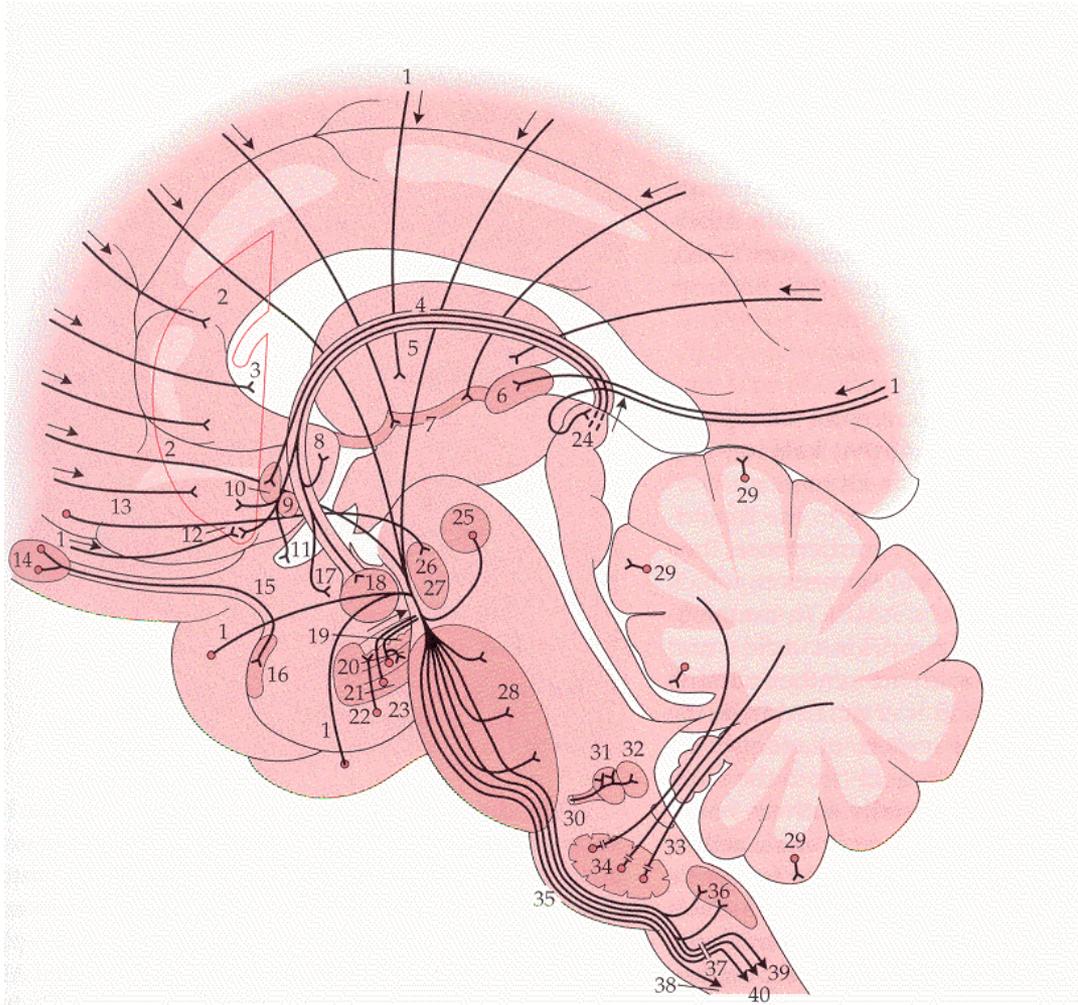
Couve et al (2004) Biochem. Pharmacol. 68: 1527-1536

Glutamate



- 1866: discovered and identified by the German chemist Karl Heinrich Leopold Ritthausen who treated wheat gluten (for which it was named) with sulfuric acid.
- 1907: Kikunae Ikeda of the Tokyo Imperial University identified brown crystals left behind after the evaporation of a large amount of kombu broth as glutamic acid. These crystals, when tasted, reproduced the ineffable but undeniable flavour he detected in many foods, most especially in seaweed. Professor Ikeda termed this flavour umami.
- now, recognized as one of the major excitator neurotransmitter !

GLUTAMINERGIC INNERVATIONS



Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer Ed.
Sinauer Associates Inc. 1997 - pp

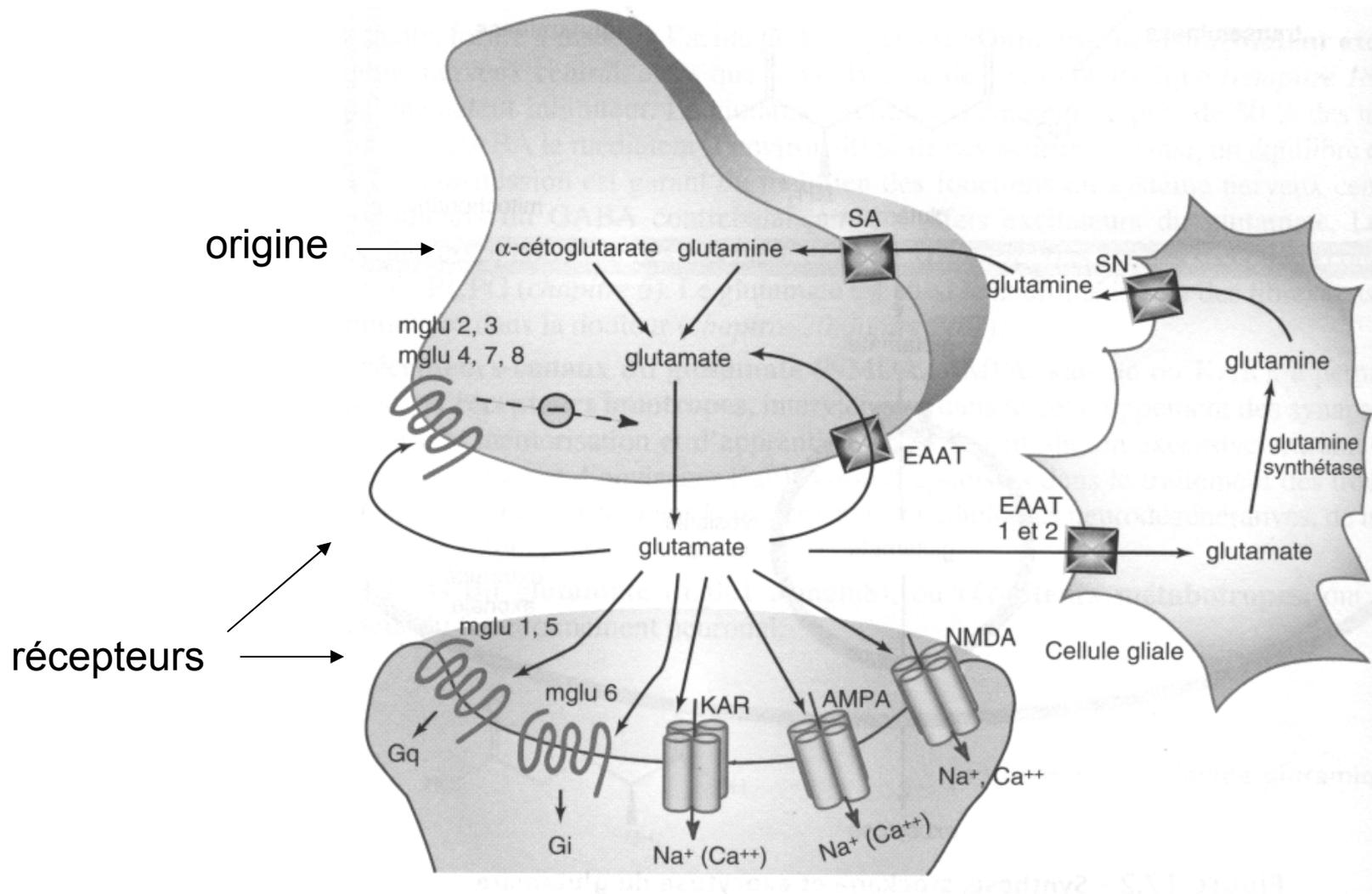
Noyaux du raphé dorsal et médian.

Les neurones provenant du raphé se projettent vers le ganglion basal et les diverses parties du système limbique, avec une large distribution dans l'ensemble du cortex cérébral.

Le glutamate est le principal neurotransmetteur

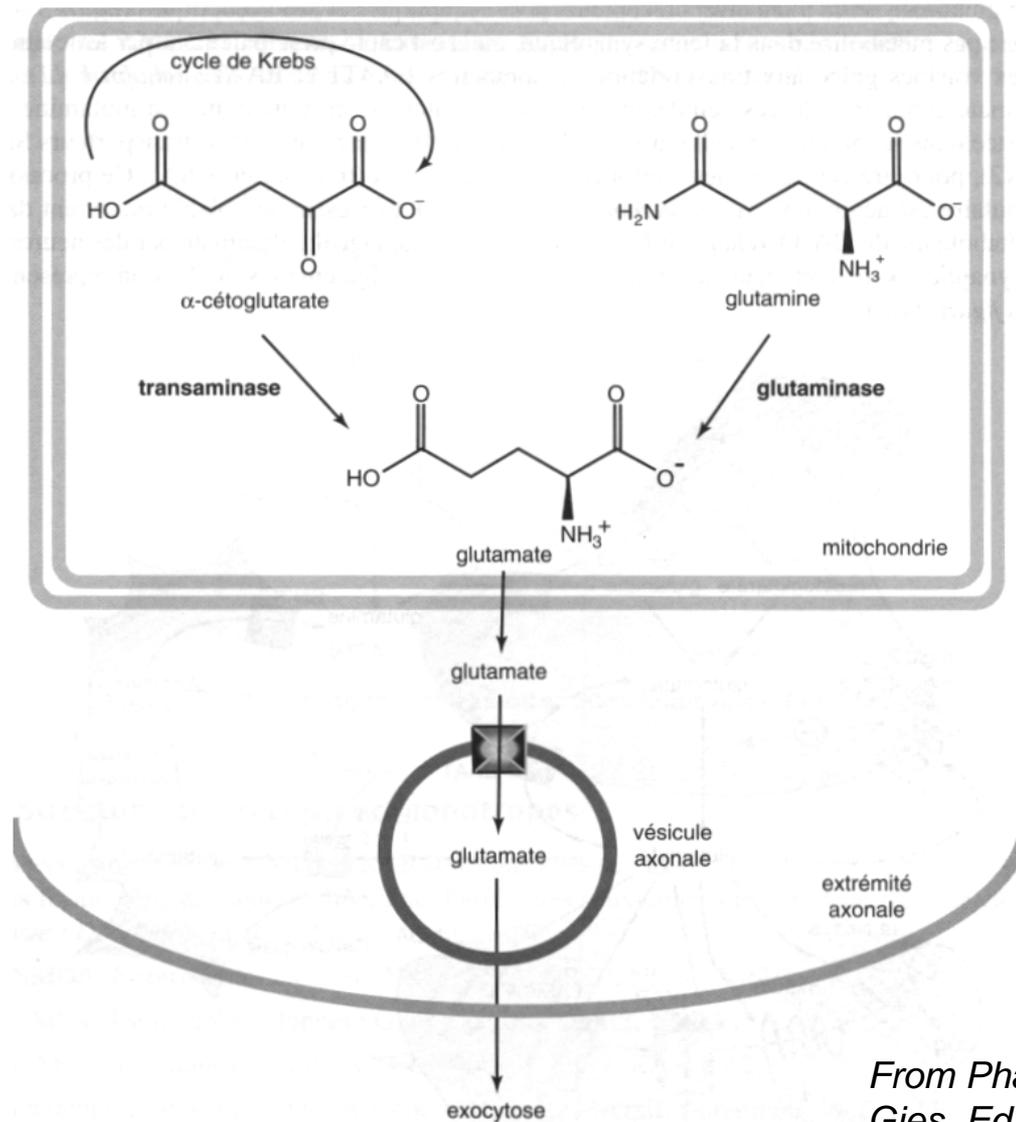
- des cellules thalamocorticales
- des cellules pyramidales
- des cellules corticostriées
- de l'hippocampe

Glutamate: origine, synapse et récepteurs



From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2009); Pg 376

Glutamate: synthèse et stockage



From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2009); Pg 375

Récepteurs au glutamate

Table 10.1 Structural and Functional Properties of Excitatory Amino Acid Receptors

Receptor subtype	Properties			
	Superfamily	Genes	Cation selectivity	Second messengers
AMPA	Ligand-gated channel	<i>GluR1–GluR4</i>	Na ⁺ , K ⁺	
Kainate	Ligand-gated channel	<i>GluR5–GluR7, KA1, KA2</i>	Na ⁺ , K ⁺	
NMDA	Ligand-gated channel	<i>NR1, NR2A–NR2D</i>	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺	
Metabotropic	G protein-coupled receptor	<i>mGluR1–mGluR7</i>		IP ₃ , DAG, cAMP

Analogues synthétiques

NMDA: N-méthyl-D-aspartate

AMPA: acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique

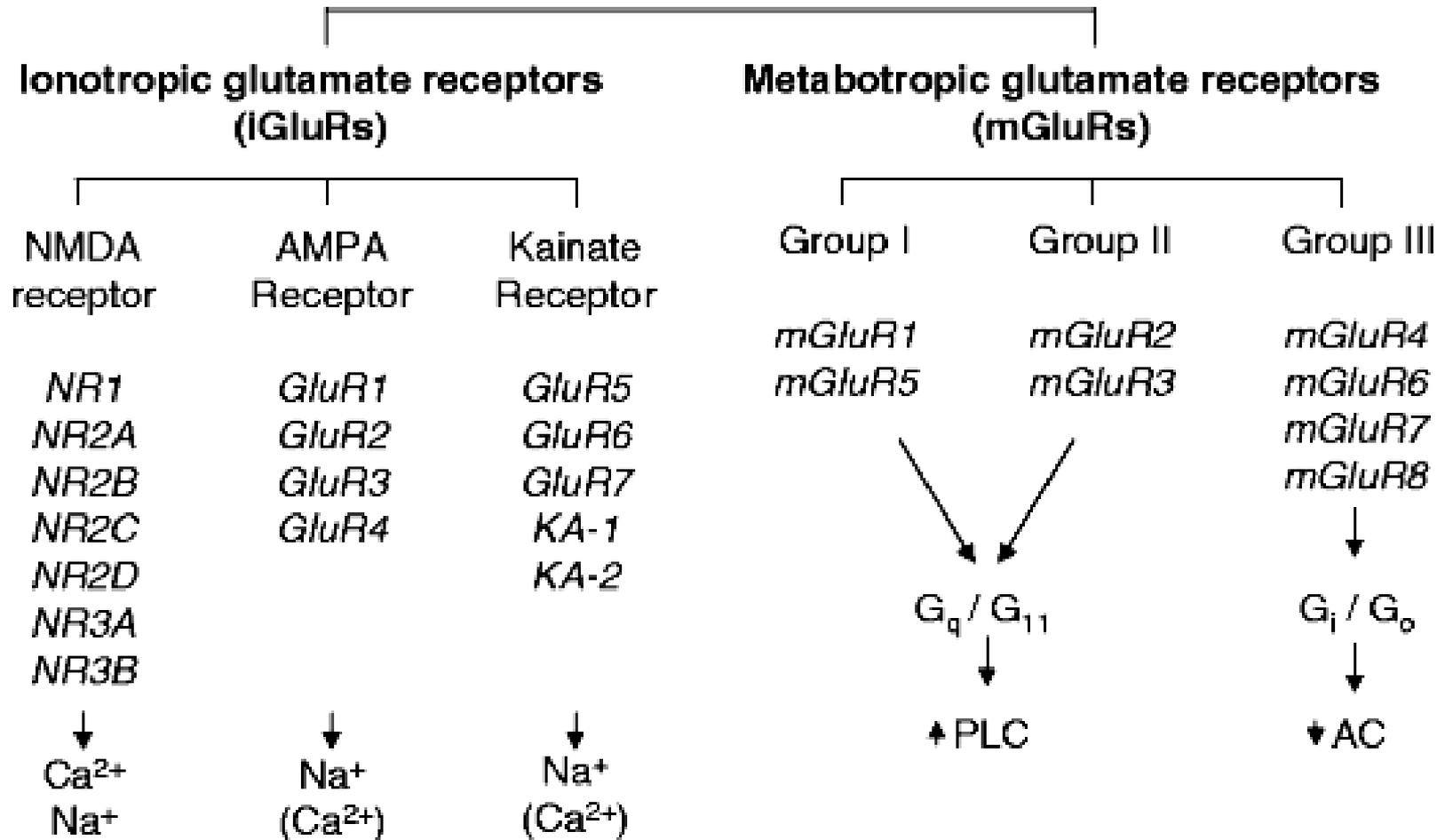
Natural compound isolated from seaweed *Digena simplex*

Kainic acid

Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer Ed.
Sinauer Associates Inc. 1997 - pp

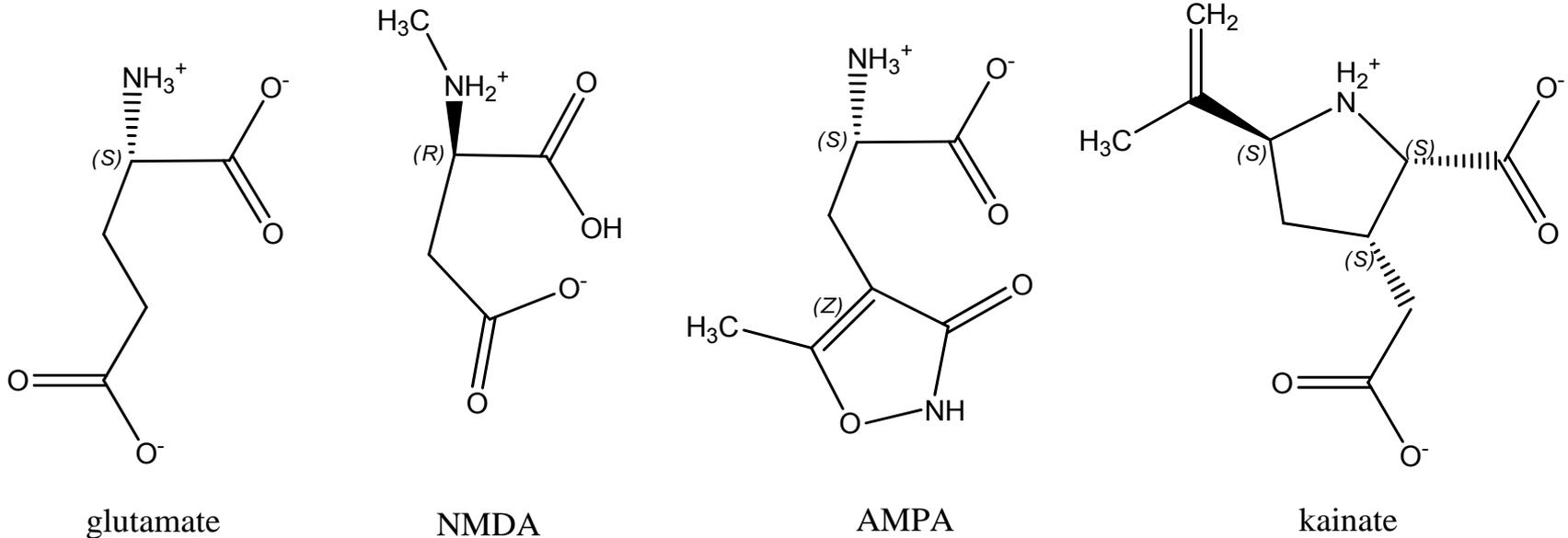
Récepteurs au glutamate

GLUTAMATE



Kew and Kemp, Psychopharmacology, 2005, 179: 4-29

Agonistes de récepteurs ionotropiques

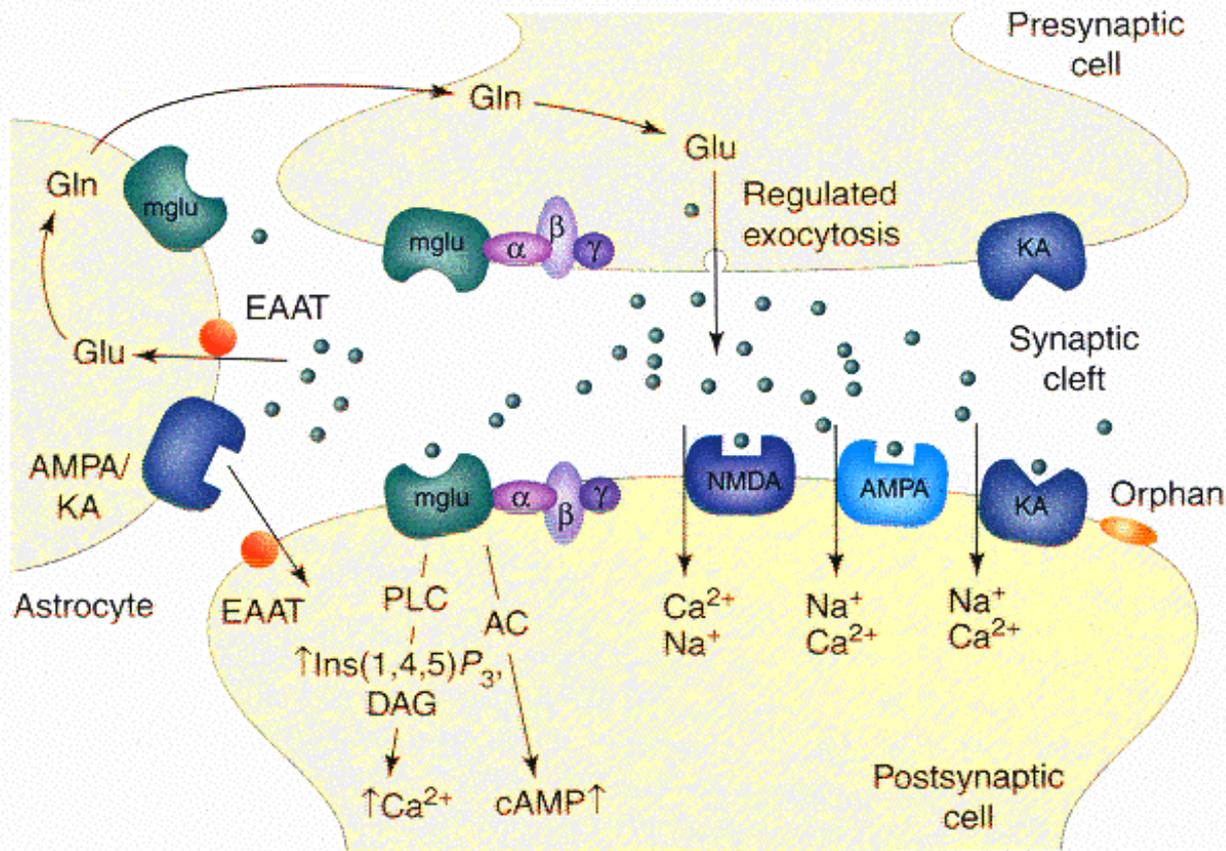


NMDA: N-méthyl-D-aspartate

AMPA: acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique

Kainate: carboxy-méthylethényl-pyrrolidine acétique

Glutamate et transduction du signal

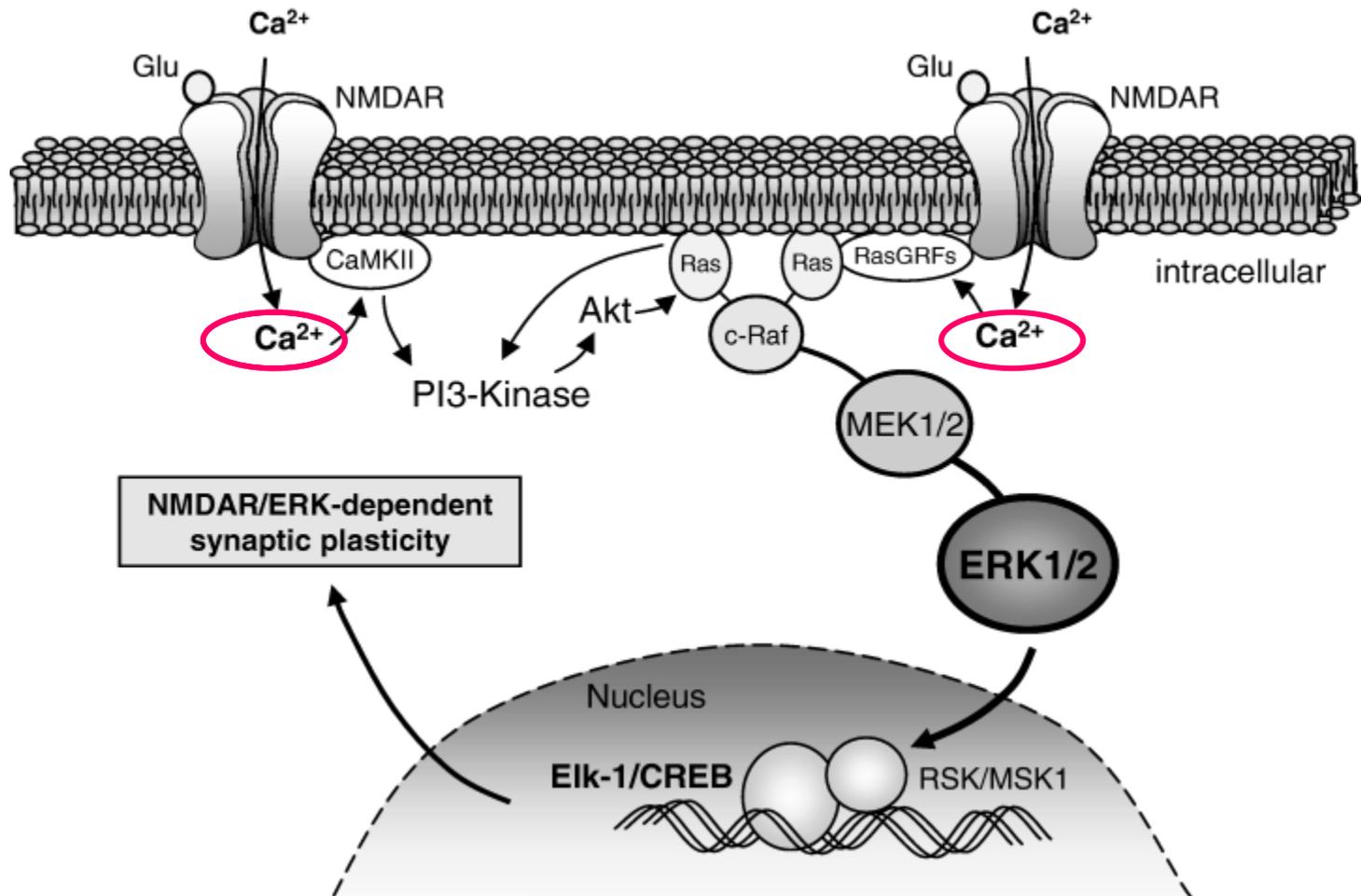


La stimulation des mécanismes de signalisation entraîne des modifications de la transmission synaptique à long terme qui pourrait jouer un rôle dans les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation

Metabotropic			Ionotropic			
Group I	Group II	Group III	NR1	GluR1	GluR5	δ1
mglu ₁	mglu ₂	mglu ₄	NR2A	GluR2	GluR6	δ2
mglu ₅	mglu ₃	mglu ₆	NR2B	GluR3	GluR7	
		mglu ₇	NR2C	GluR4	KA1	
		mglu ₈	NR2D		KA2	
			NR3A			

Skerry and Genever *TiPS* (2001) 22: 174-181

Récepteur NMDA et action à long terme

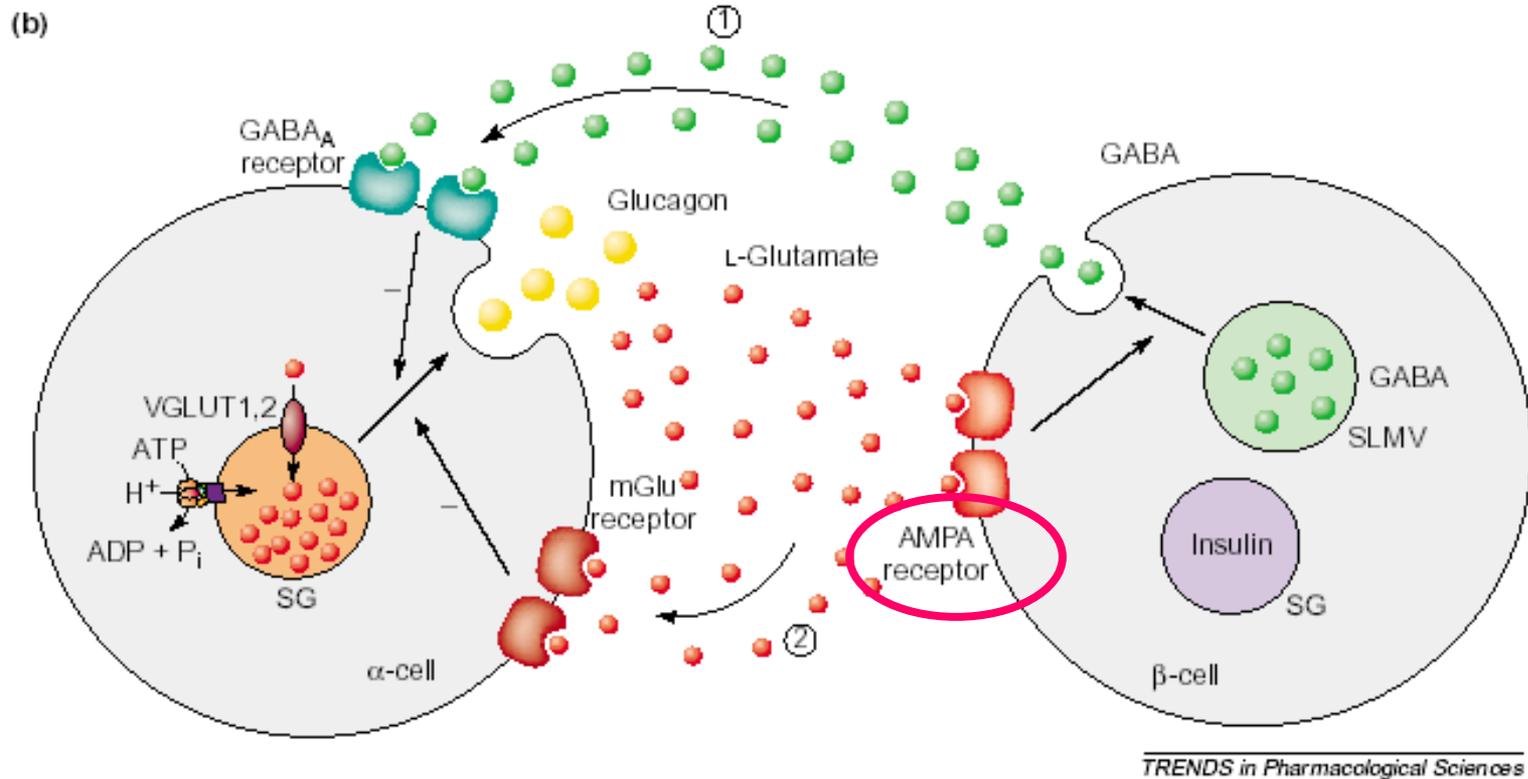


Wang et al, (2007) *J. Neurochem.* 100:1-11

RECEPTEURS AMPA - ROLES

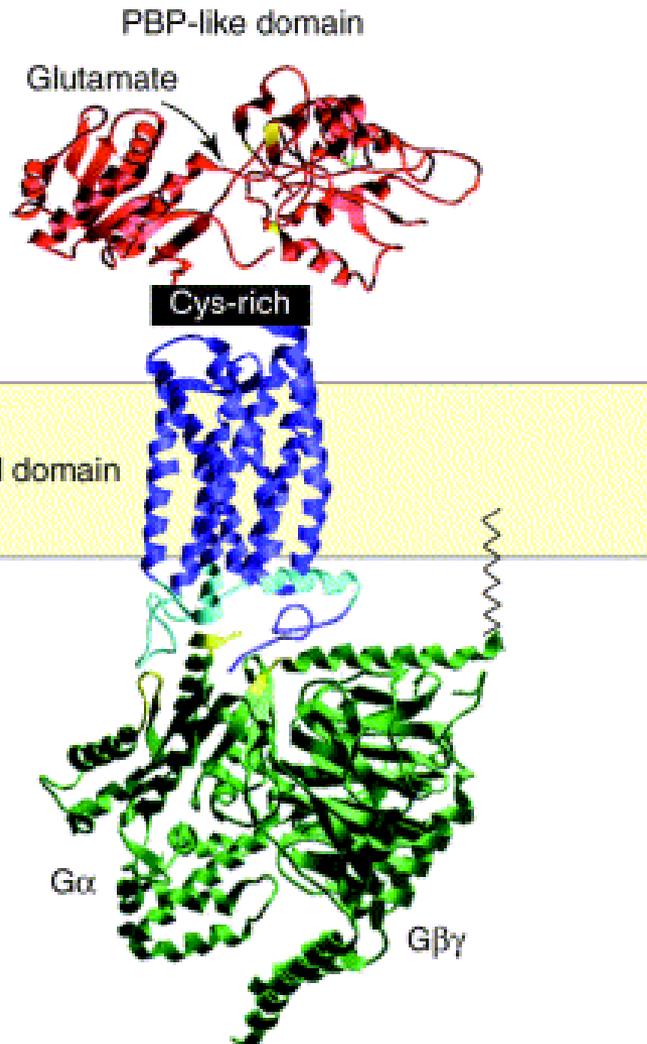
- **Neuronal firing**
- **Recruitment of voltage-gated ion channel and NMDA receptor activity**
- **Development and expression of long-term synaptic activity**
- **Induction of neurotrophic (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) → antidepressor effect**
- **Participation to glucagon secretion
→ treatment of hyperglycemia**

Récepteurs AMPA: participation à la sécrétion de glucagon



Moriyama and Hayashi (2003) *Trends Pharmacol Sc.* 24: 511-517

Récepteurs métabotropiques au glutamate



Ligand binding domain

Receptor large extracellular domain consists of two globular lobes separated by a cleft where the ligands bind.

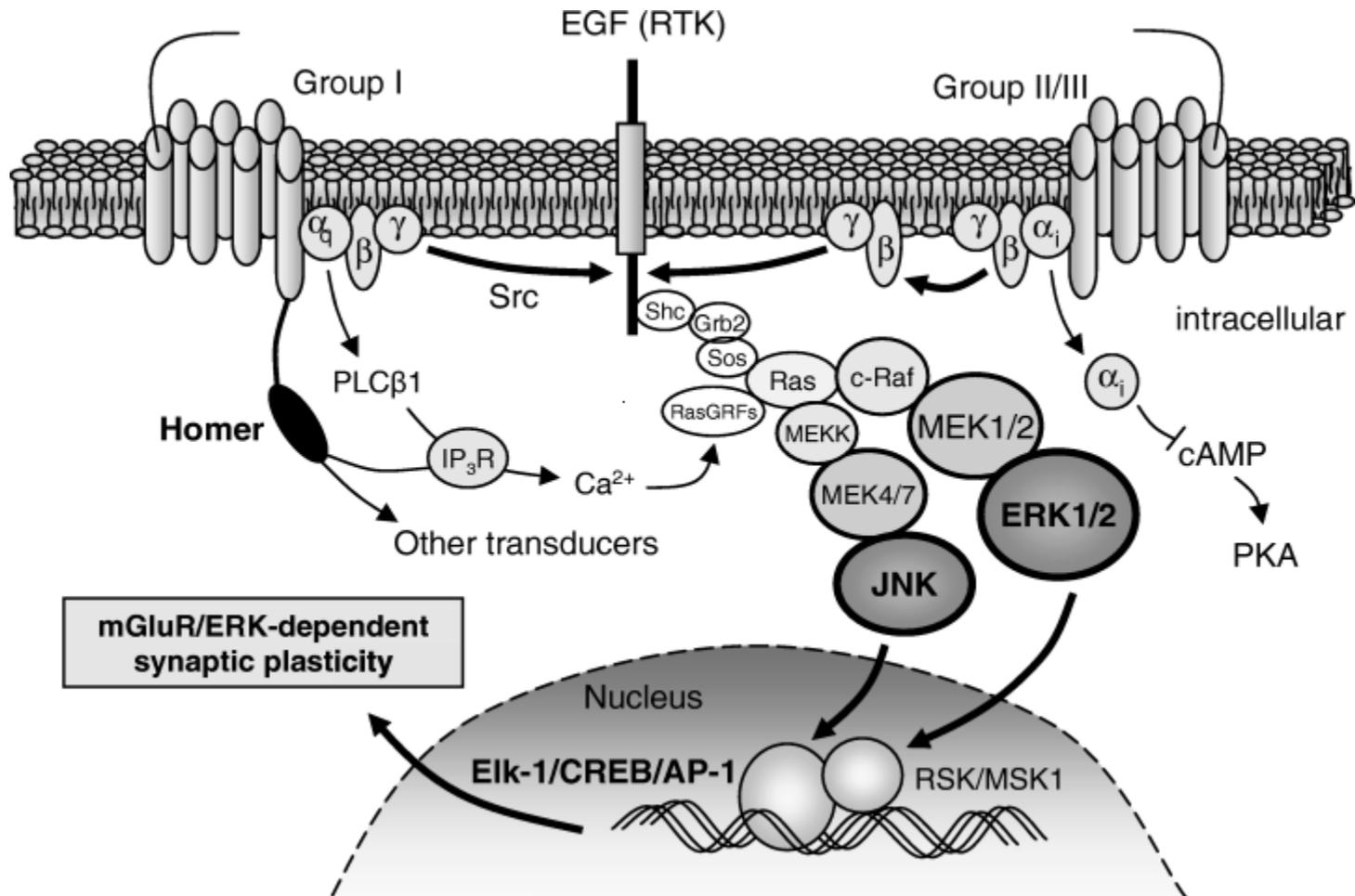
~ like bacterial periplasmic proteins

Binding sites for non competitive antagonists

G-protein coupled

De Blasi et al., (2001) 22: 114-120

Récepteurs metabotropiques au glutamate – types and couplage



Wang et al, (2007) *J. Neurochem.* 100:1-11

Roles of metabotropic glutamate receptors types, localization and roles

Group I: mglu 1 & mglu 5

- regulation of synaptic plasticity
- role in motor learning and coordination
- implication in neurodegenerative processes (antagonists are protective against excitotoxic neuronal death)

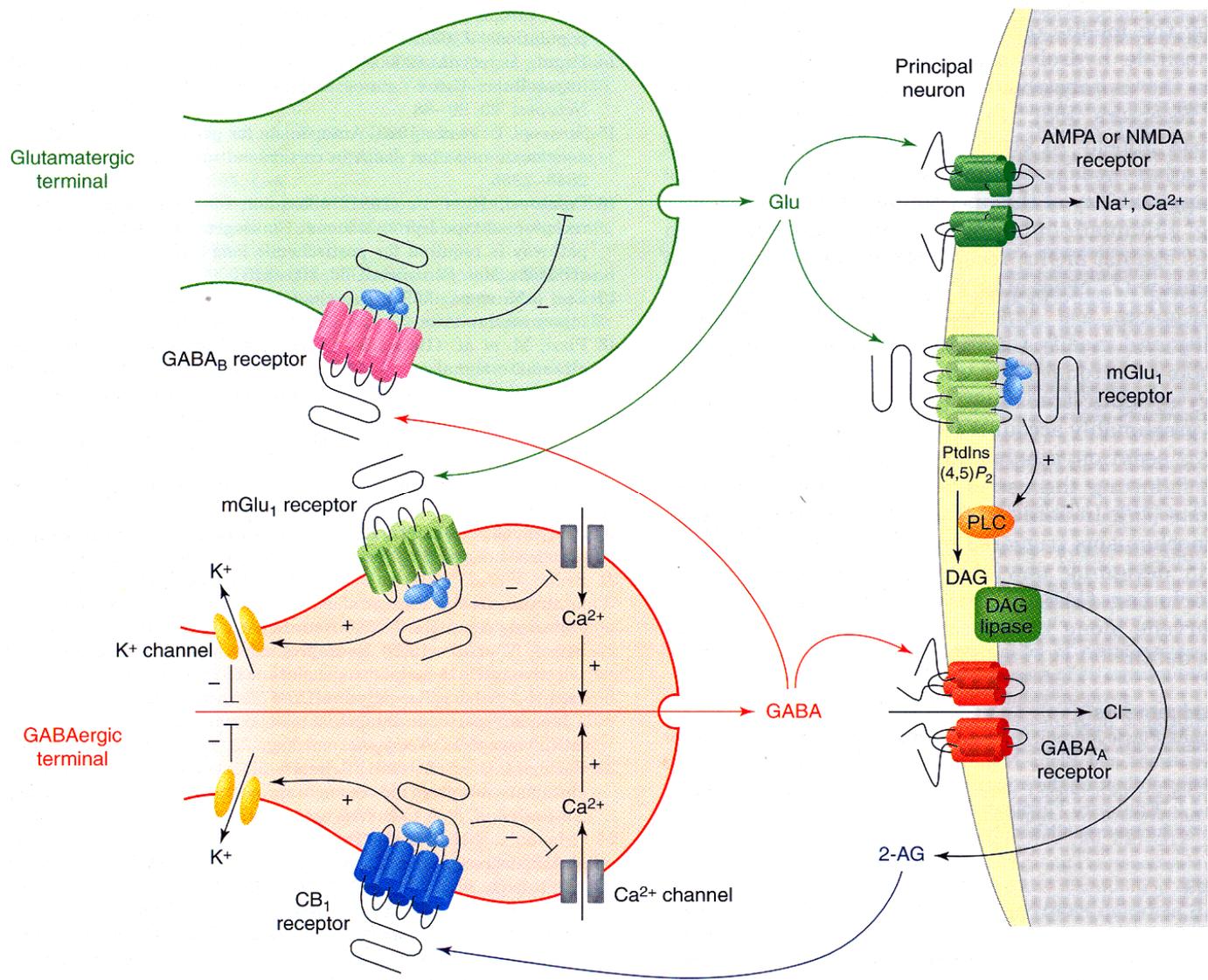
Group II : mglu 2 & mglu3

- regulation (negative) of glutamate release
- neuroprotective effect

Group III: mglu 4/7/8 & mglu 6

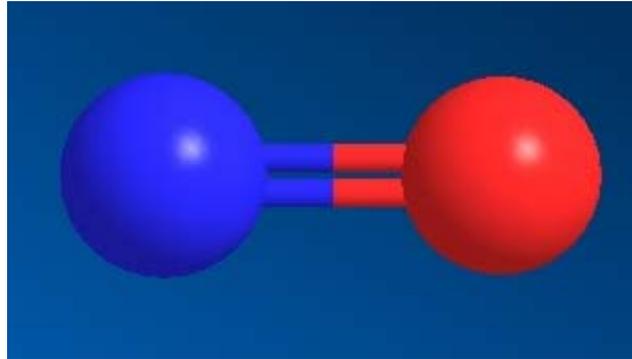
- inhibit the release of glutamate or GABA
- amplify visual inputs (mglu6)

Glutamate – GABA interactions



Pelligrini-Giampietro et al, *TiPS* (2003) 24 461-470

NO



- composé chimique formé d'un atome d'oxygène et d'un atome d'azote
- gaz dans les conditions normales de pression et de température.
- important neurotransmetteur chez les mammifères et le seul neurotransmetteur gazeux connu.
- Ne pas confondre avec d'autres oxydes d'azote, tel le protoxyde d'azote N_2O , que l'on appelle « gaz hilarant », et qui est un anesthésique général, ou encore tel le dioxyde d'azote NO_2 , gaz rouge-brun extrêmement irritant et nocif, qui se forme par oxydation rapide de NO par l'oxygène de l'air.
- grande réactivité vis-à-vis des composés radicalaires comme l'oxygène et temps de demi-vie est estimé entre 1 et 30 secondes

NO

Les ouvriers des usines de dynamite souffraient de maux de tête et d'hypotension....

→ Dynamite = forme stabilisée de nitroglycérine

Le traitement d'urgence de la crise d'angine de poitrine s'accompagne parfois de maux de tête et de chute....

→ Nitroglycérine

Les céphalées font partie des effets indésirables connus du Viagra[®], l'abus peut entraîner des hypotensions graves

→ Inhibiteur de la phosphodiesterase 5



Un peu d'histoire...

Jan-Baptista Van Helmont
1580-1644

- 1620 : Synthétisé pour la première fois par J-B Van Helmont
$$\text{Cu} + \text{HNO}_3 \rightarrow \text{Cu}^{2+} + \text{NO} + \text{H}_2\text{O}$$
- 1847 : Synthèse de la nitroglycérine par Sobrero.
- 1867 : Le nitrite d'amyle permet de diminuer la pression sanguine
- Fin du 19^e siècle à nos jours : La nitroglycérine devient/reste un traitement accepté pour soulager la douleur de l'angine de poitrine.
- 1992 : Le NO est déclaré « Molécule de l'année » par le magazine scientifique « Science »
- 1998 : Le Prix Nobel est attribué aux Prs Furchgott, Ignarro et Murad



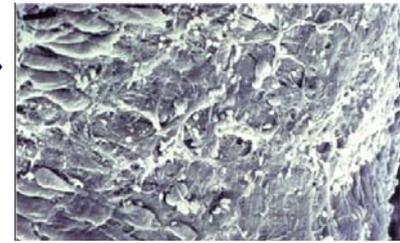
1998

Nobel Prize for Physiology and Medicine
"For key discoveries regarding NO as a signal molecule in the cardiovascular system"



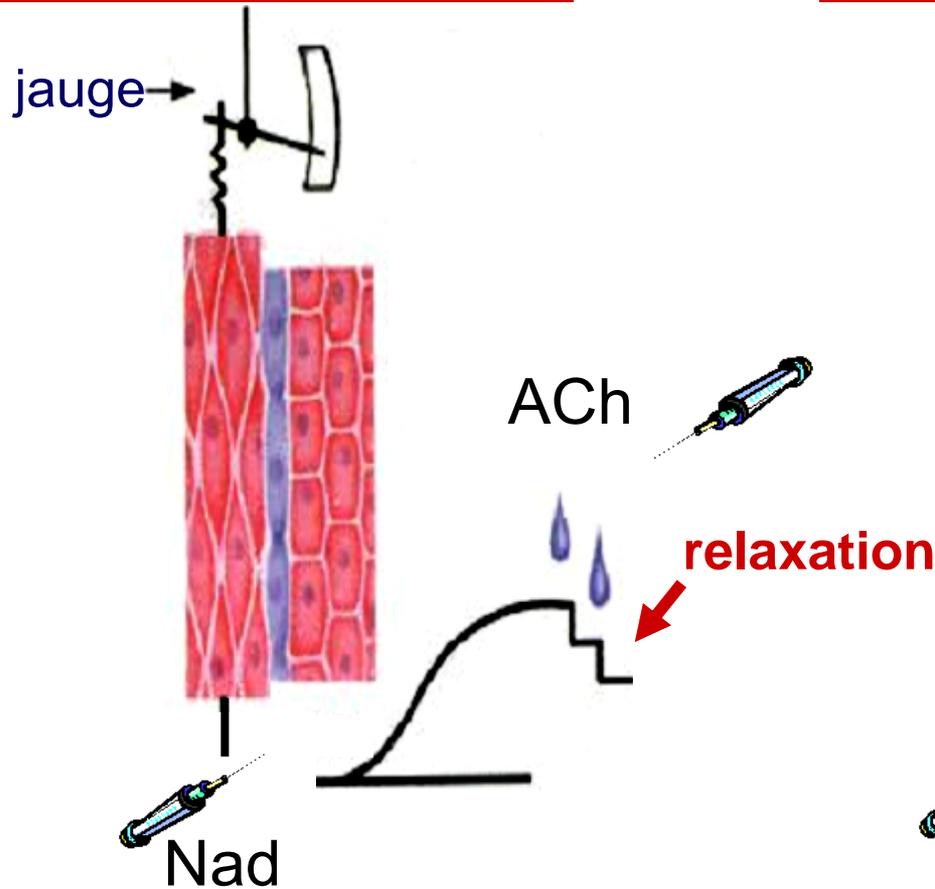
Furchgott's sandwich :

« endothélium »

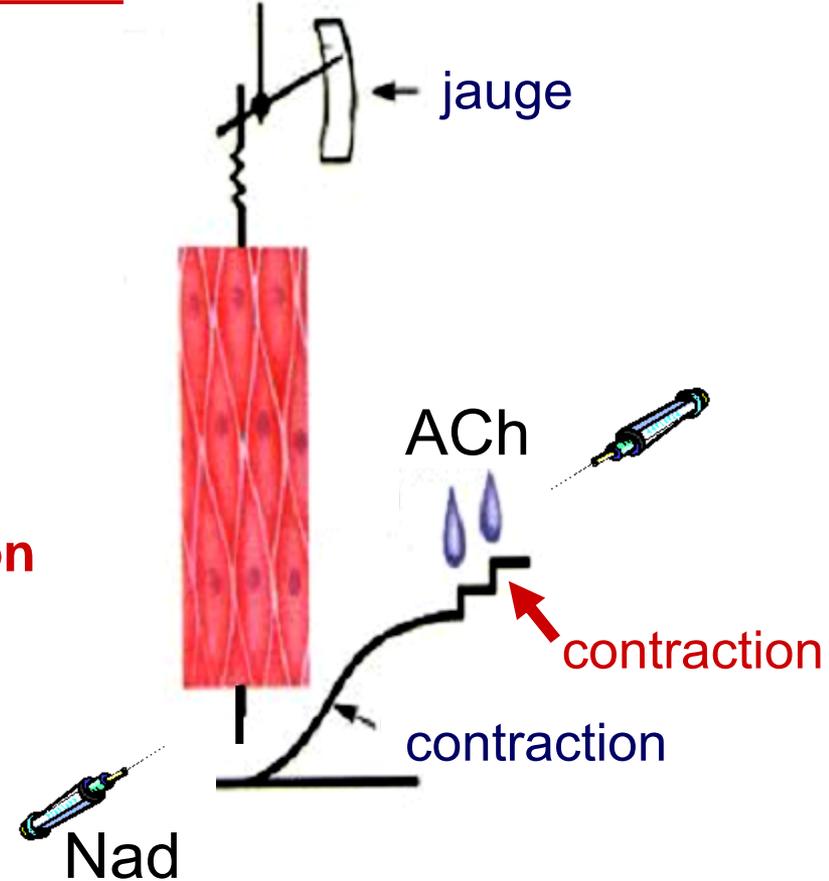


- découverte d'un facteur relaxant libéré par l'endothélium: l'**EDRF**

Aorte avec endothélium intact

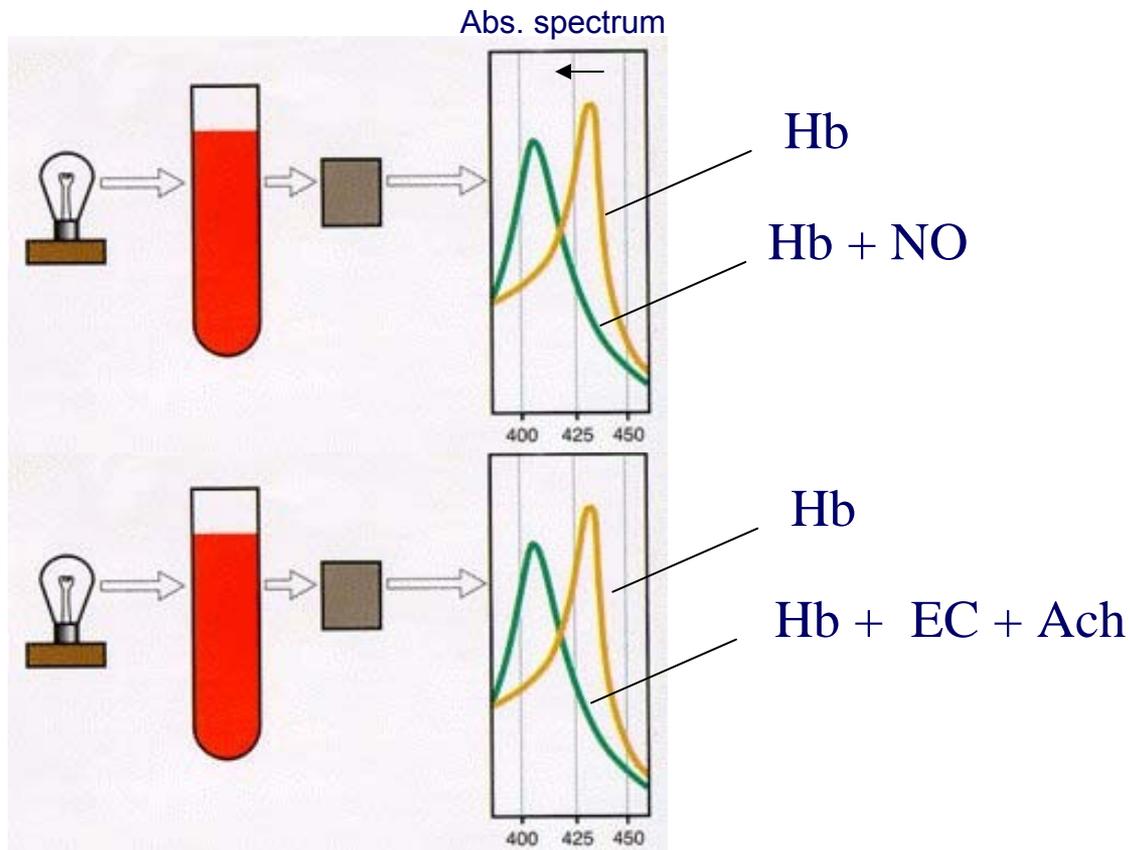


Aorte sans endothélium

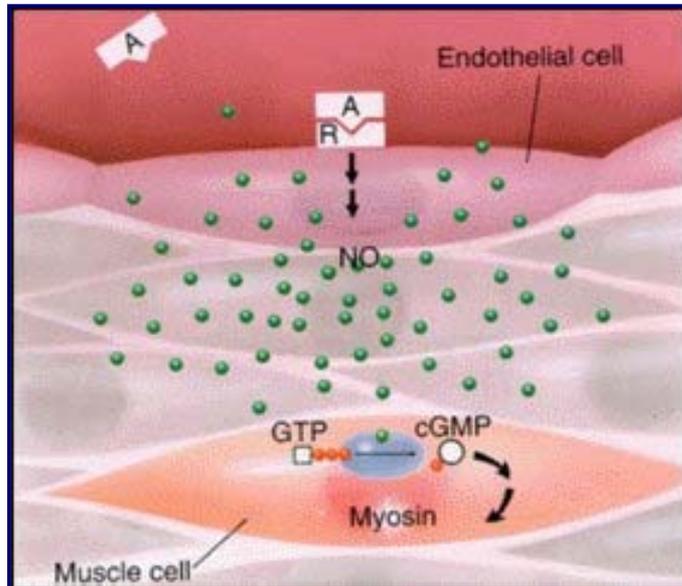
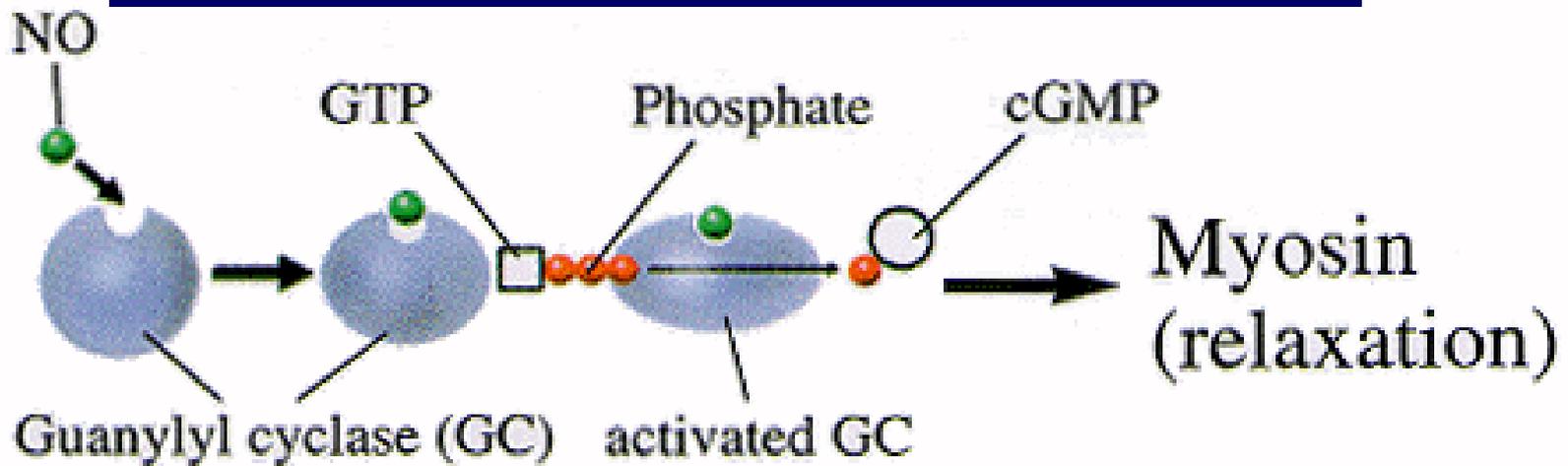


Ignarro's spectral analysis

- découverte de l'identité chimique de l'EDRF : le NO



Murad's enzyme activation

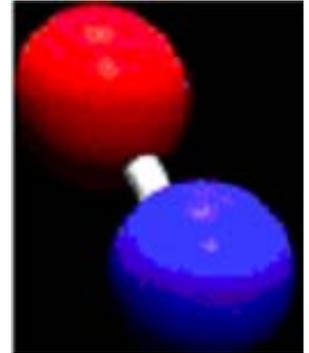


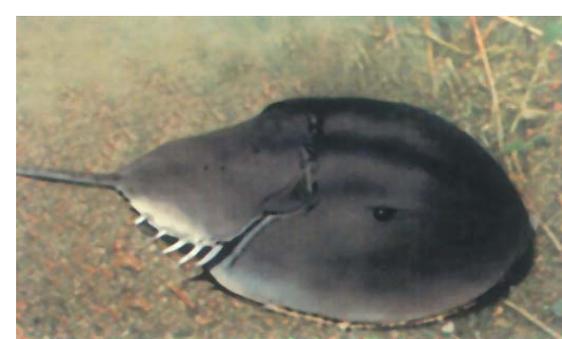
- découverte du mode d'action de l'EDRF/NO:

l'activation de la guanylate cyclase

NO·: Propriétés physico-chimiques

- NO : monoxyde d'azote
- Le NO est un gaz (liquide à -152°C , solide à -164°C)
- Le NO est un radical (nombre impair d'électrons : $11e^{-}$ >< O_2 :12), relativement instable (demi-vie : 1-3 sec)
- Faible solubilité dans l'eau (~ 2 mmol/l à T° ambiante, comparable à la solubilité du CO et de l'oxygène moléculaire).
- Composé lipophile : passage aisé à travers les membranes, hautement diffusible





Limulus polyphemus
Haemocytes aggregation

Radomski et al. 1991



Drosophila melanogaster
Organ size during development
Synaptogenesis in the developing visual system

Gibbs and Truman 1998

Hypoxia

Wingrove and O'Farrel, 1999

Immune response

Nappi et al. 2000, Silverman 2003

Fluid transport regulation in Malpighian tubule

Dow et al. 1994

Rhodnius prolixus
Blood sucking



Locusta migratoria
Neuronal migration

Haase and Bicker 2003

Photuris
Bioluminescence

Trimmer et al. 2001

Anopheles stephensi

Defense

Luckhart et al. 1998

Rôles du NO dans le monde animal

Manduca sexta
Olfaction

Nighorn et al. 1998



Bombyx mori
Immunity

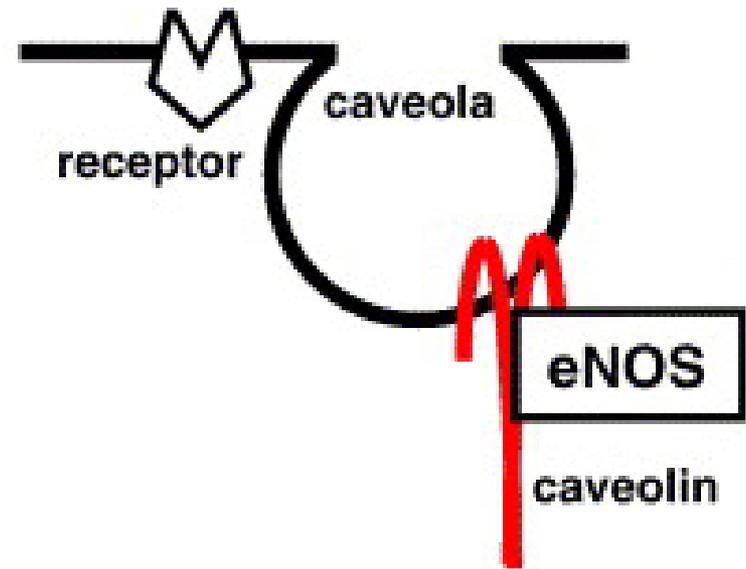
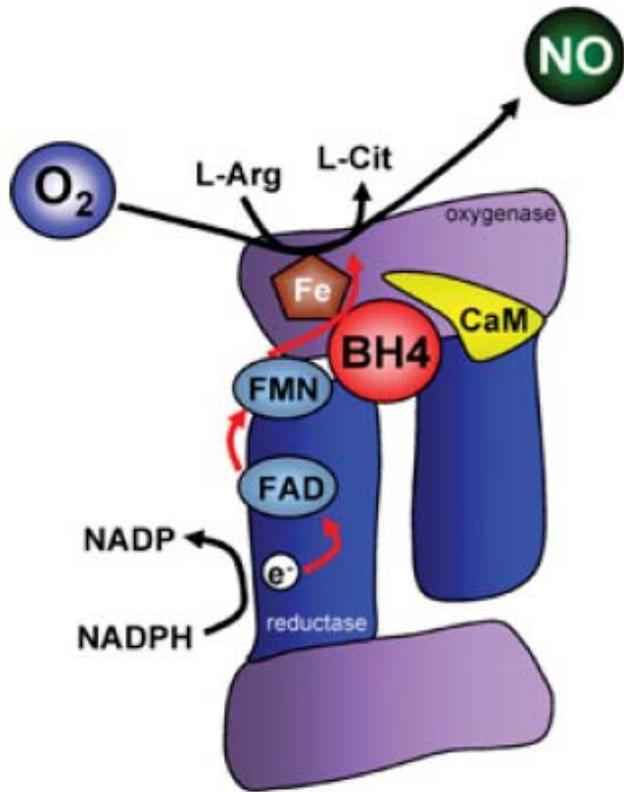
Choi et al. 1995



Les NO synthases

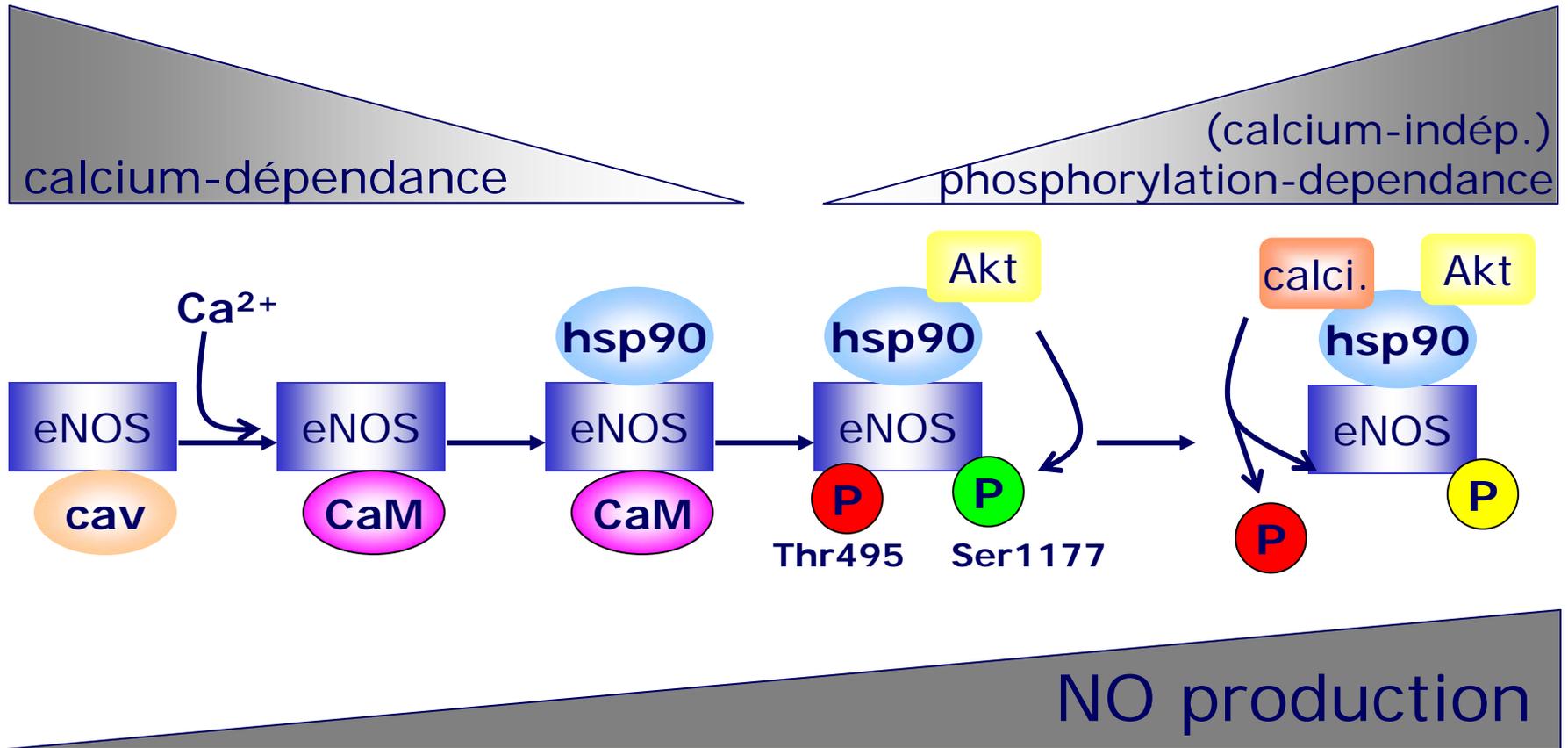
- eNOS** : NO synthase **endothéliale** ou NOS3
- constitutive,
 - activée par le Ca^{2+} et/ou par phosphorylations
 - principalement dans l'endothélium vasculaire mais aussi dans les myocytes cardiaques, les cellules mésangiales rénales, les plaquettes,.....
- nNOS** : NO synthase **neuronale** ou NOS1
- constitutive, activée par le Ca^{2+}
 - principalement dans le système nerveux et le muscle squelet.
- iNOS** : NO synthase **inductible** ou macrophagique ou NOS2
- inductible par des agents proinflammatoires et des endotoxines (LPS, interferon γ , ($\text{IL1}\beta$, $\text{TNF}\alpha$, ...))
 - principalement dans les macrophages et les cellules musculaires lisses,....)
 - constitutivement active

NO synthase et cavéoles

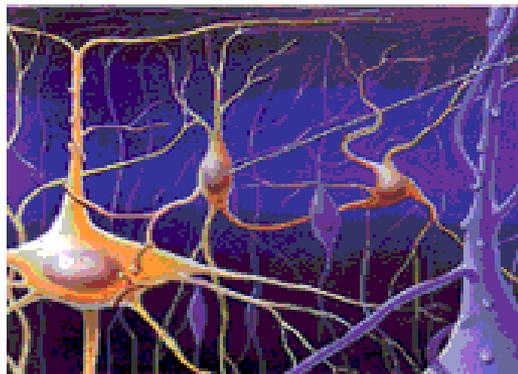


1. Signalosome
2. Inhibition tonique

Activation de eNOS



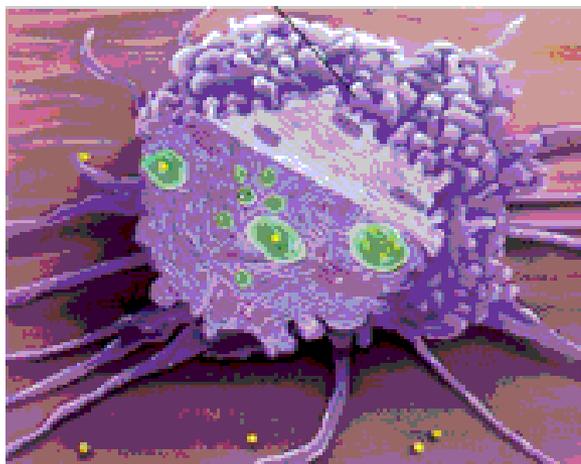
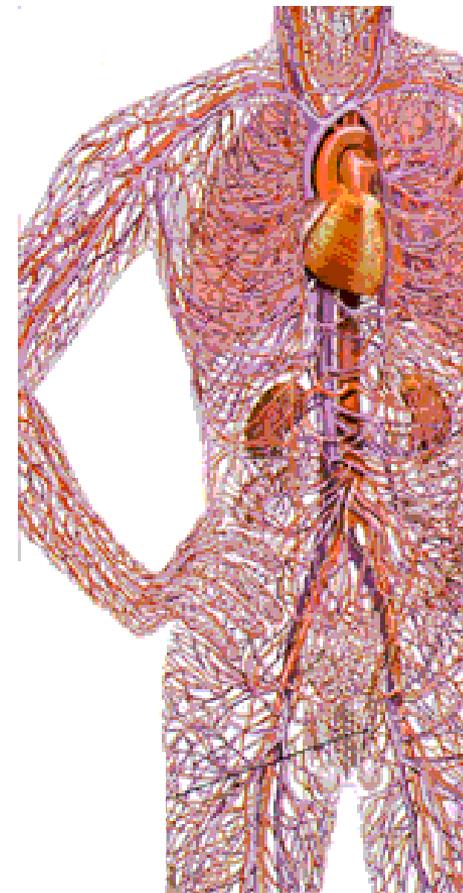
Principales fonctions du NO chez l'homme



Neurones



Systeme cardiovasculaire

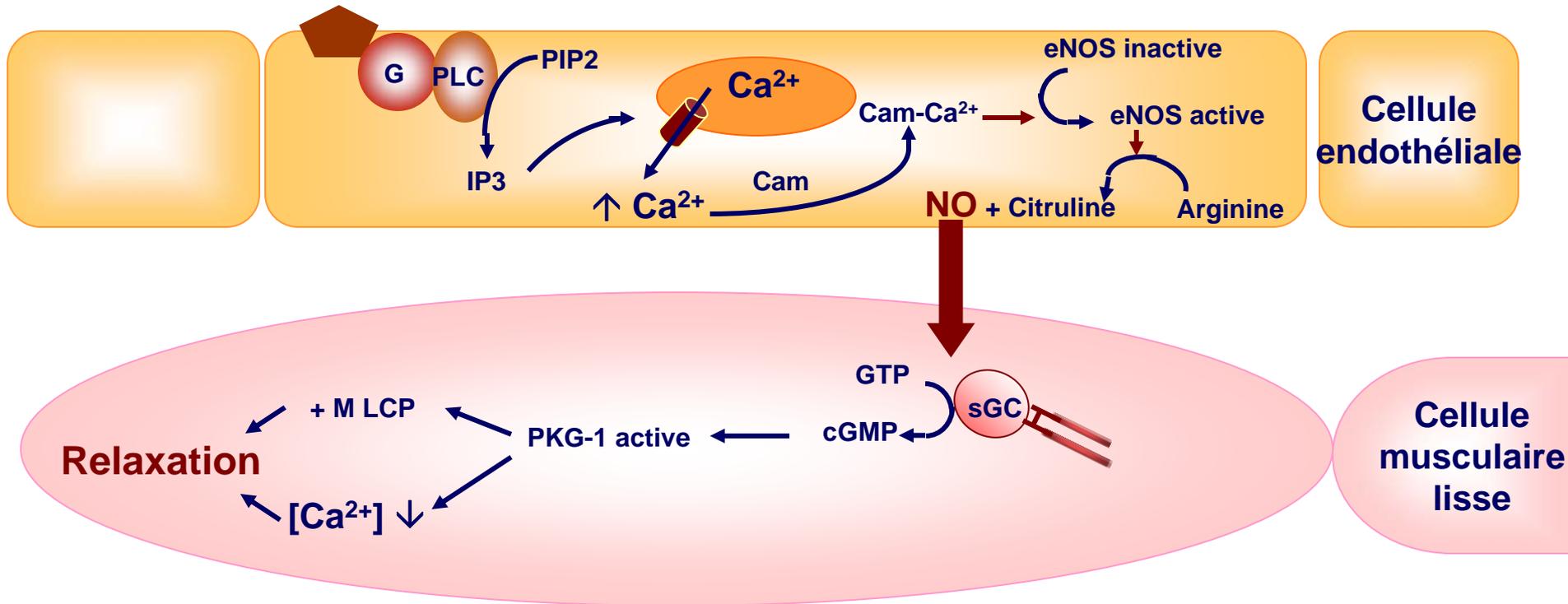


Macrophages



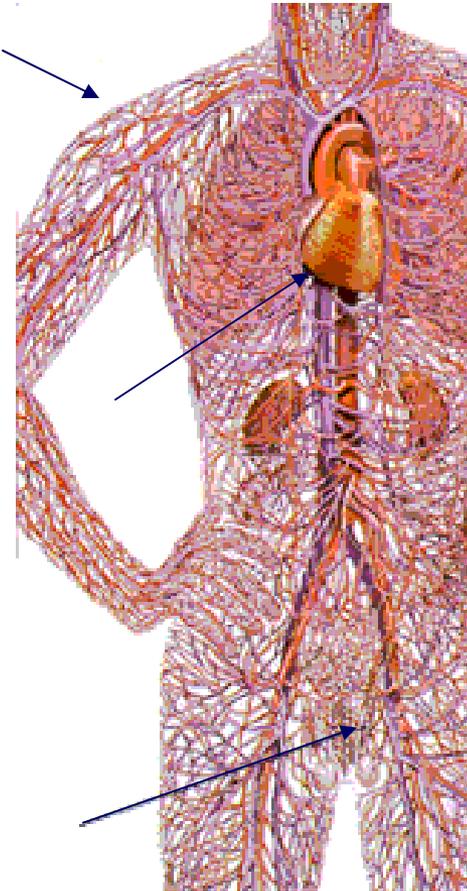
Effets cardiovasculaires du NO : vasodilatation

β 3-AC, rec muscariniques, ...

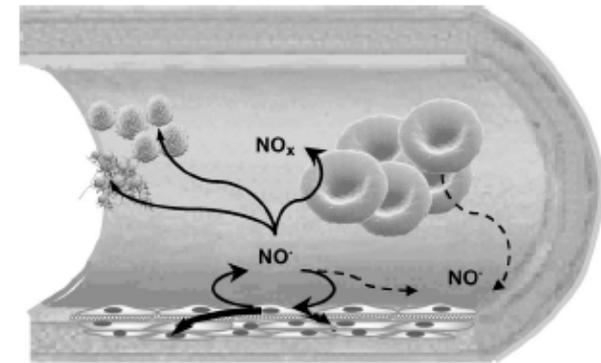


→ Cfr. expérience de Furchgott

Effets cardiovasculaires du NO

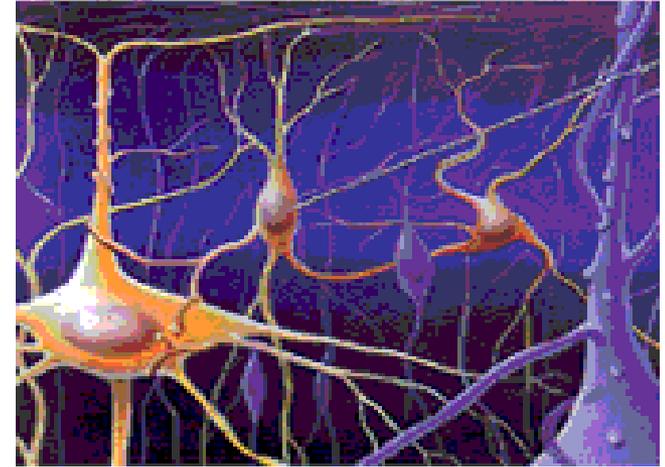


- Vasodilatation
- Inhibition de l'adhésion plaquettaire
- Inhibition de l'adhésion leucocytaire
- Effet inotrope négatif
- ↓ prolifération cellulaire
- ↑ Angiogenèse



- Contrôle de la pression sanguine
- Prévention de l'athérogenèse
- Prévention de la thrombogenèse

NO et système nerveux



- NO produit par **nNOS**
- NO : neurotransmetteur de type NANC
- Ne répond pas aux caractéristiques des NT classiques : (c-a-d machinerie de synthèse et stockage, libération par exocytose, action via récepteurs membranaires spécifiques, existence de mécanismes d'inactivation).
- Localisation : SN central et périphérique
nNOS est présente dans ~2% des neurones, nNOS est localisée dans les corps cellulaires, dendrites, axones
⇒ la libération du NO n'est pas restreinte aux zones conventionnelles de libération des NT.

NO et système nerveux

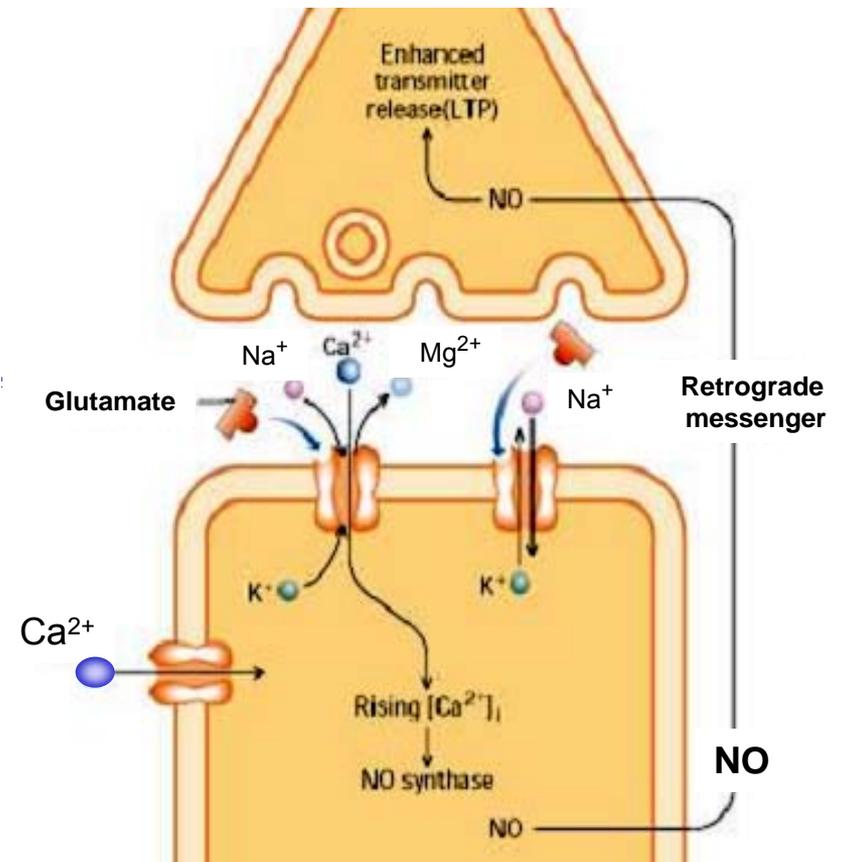
➤ 2 voies de signalisation :

❖ Activation de la guanylate cyclase (neurotransmission ou action « physiologique »).

❖ Formation de peroxy-nitrites (neurotoxicité: hyperstimulation des récepteurs NMDA par le glutamate -cf. ischémie cérébrale, maladie de Huntington, démence sénile).

➤ **Effets centraux** : neurotransmission, Potentialisation à long terme – messenger rétrograde - Plasticité (mémoire, appétit, nociception).

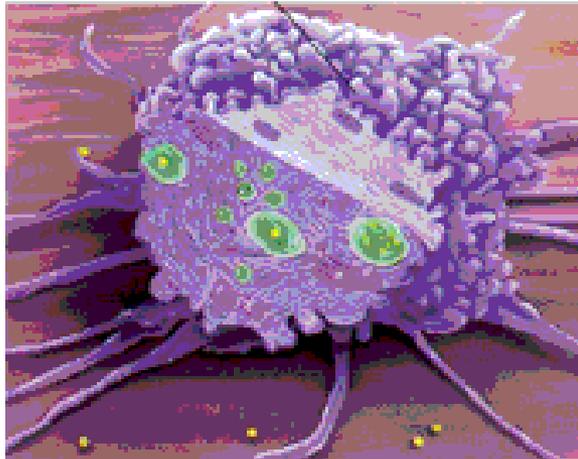
➤ **Effets périphériques** : neurotransmission (vidange gastrique, érection).



NO et mécanismes de défenses

L'expression de **iNOS** est induite notamment dans:

- les cellules participant à la réaction inflammatoire
- l'épithélium bronchique (si asthme)
- la muqueuse du colon (si colite ulcéreuse)
- les synoviocytes (si maladie inflammatoire articulaire)



Production de NO ↗ ↗ ↗

Effets pro-inflammatoires:

- vasodilatation / ↗ perméabilité vasculaire
- production de prostaglandines
- effets cytotoxiques/ cytotostatiques contre bactéries, champignons, virus,....

Effets délétères si production en excès: choc septique, effets cytotoxiques sur les cellules de l'hôte.

NO et pathophysiologie

↘ NO

- « dysfonction endothéliale »
hypercholestérolémie
diabète
...
- sténose hypertrophique du
pylore du nouveau-né

↗ NO

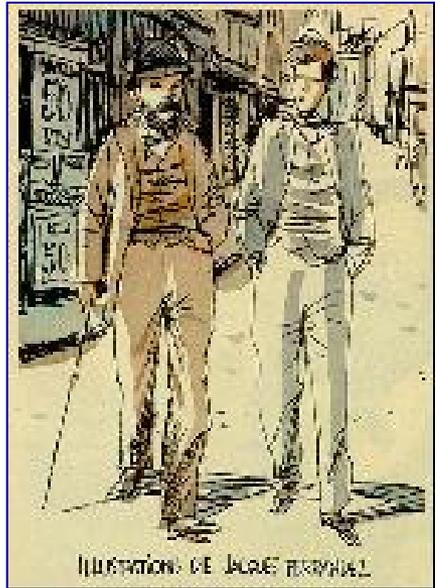
- maladies neurodégénératives
- choc septique
- maladies inflammatoires

Approches des cibles thérapeutiques



- **NO : forme gazeuse**

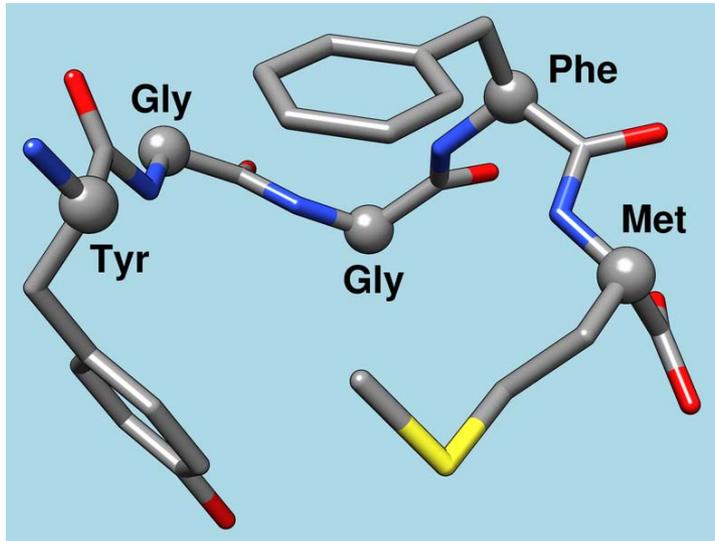
- Syndrome de détresse respiratoire, hypertension pulmonaire chez le prématuré



- **Donneurs de NO : dérivés nitrés**

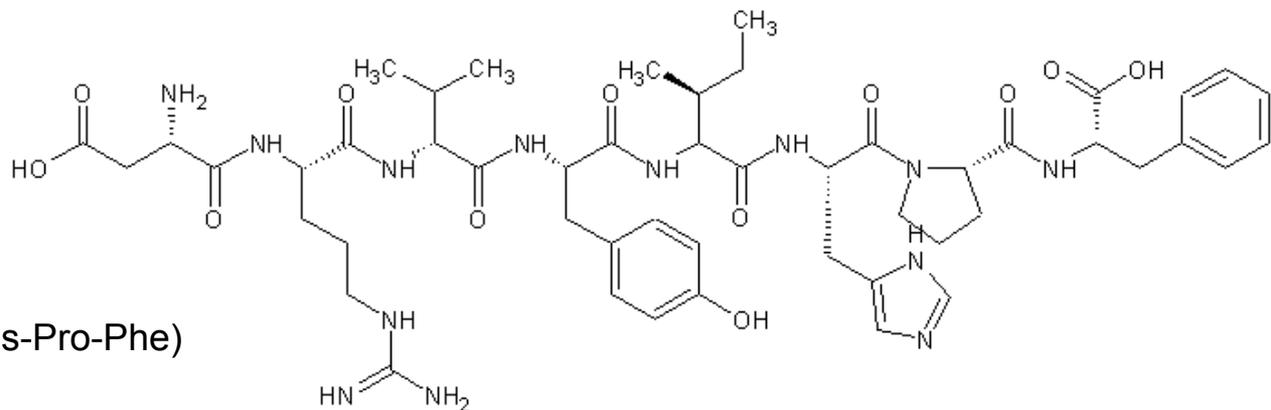
- Maladie coronarienne (anti-angoreux)
 - Traitement de la crise
 - Traitement chronique
- Crise hypertensive aiguë

Peptides



Met-enkephaline (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met)

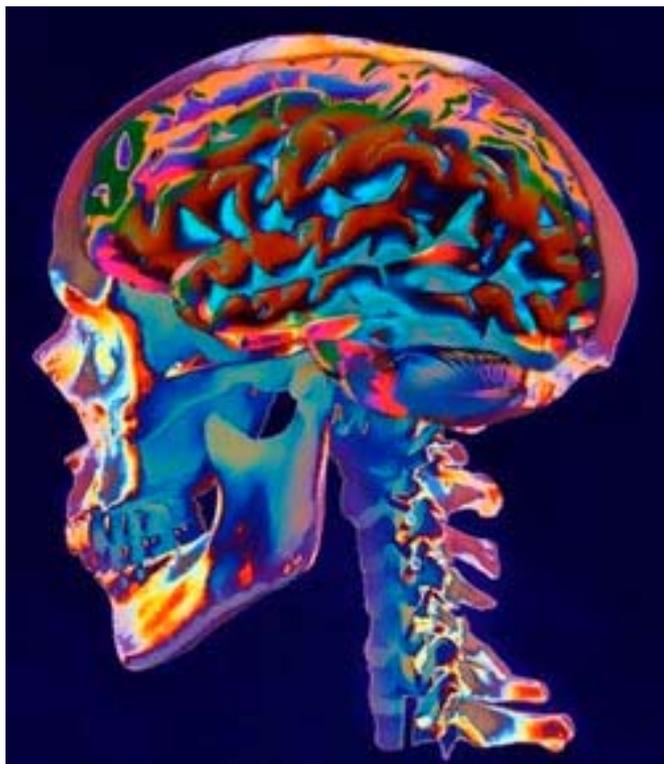
angiotensine II
(Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe)



Transduction peptidergique

- Introduction
- Récepteurs / Transduction du signal
- Synthèse
- Deux courts exemples :
 - neuropeptides et nociception
 - ❖ Les endorphines/enképhalines
 - neuropeptides et système cardiovasculaire
 - ❖ Le système rénine/angiotensine

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 :

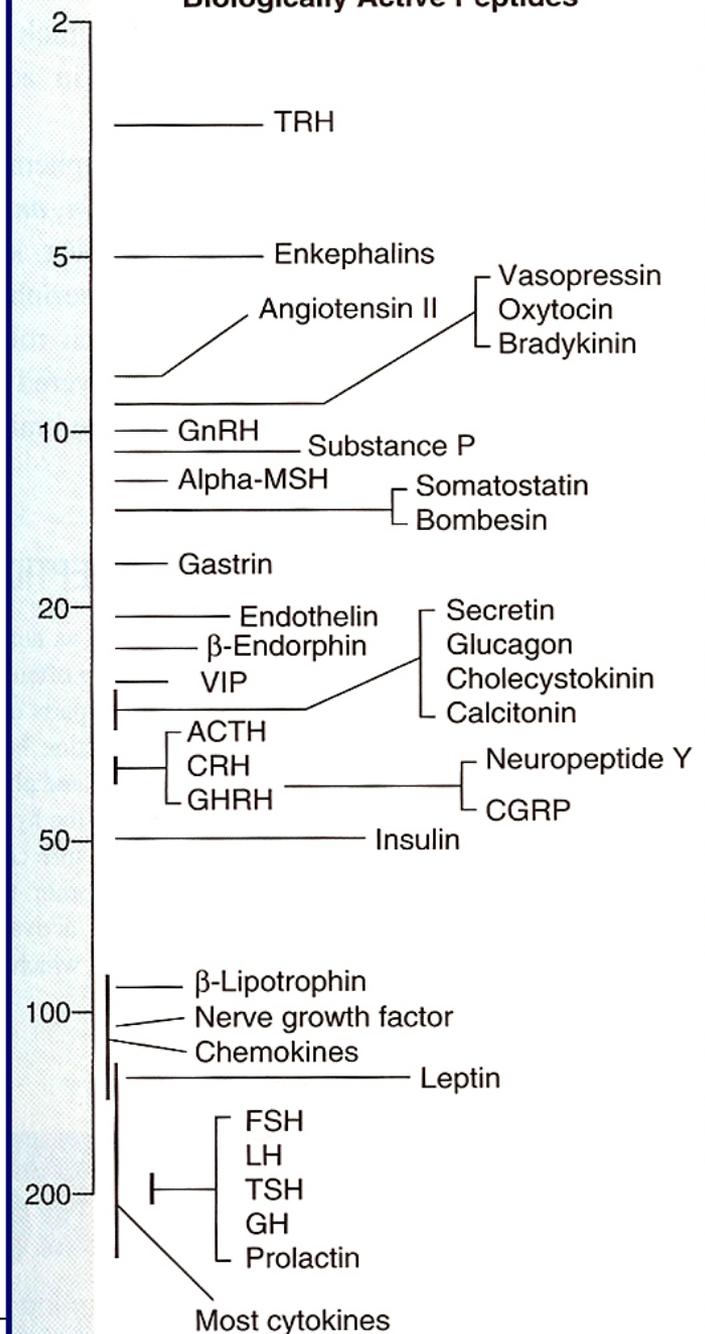
- neurotransmetteurs,
→ médiateurs des voies neuroendocrines
- hormones d'origine « non »-neuronale
→ angiotensine, insuline, leptine,
- facteurs de croissance
- médiateurs du système immunitaire
→ cytokines, chemokines

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



Introduction

➤ Séquence :

Les séquences sont directement dérivées du génome

- identification de « nouveaux » peptides par clonage du gène.
- identification de « familles » de peptides (à action proche ou pas)

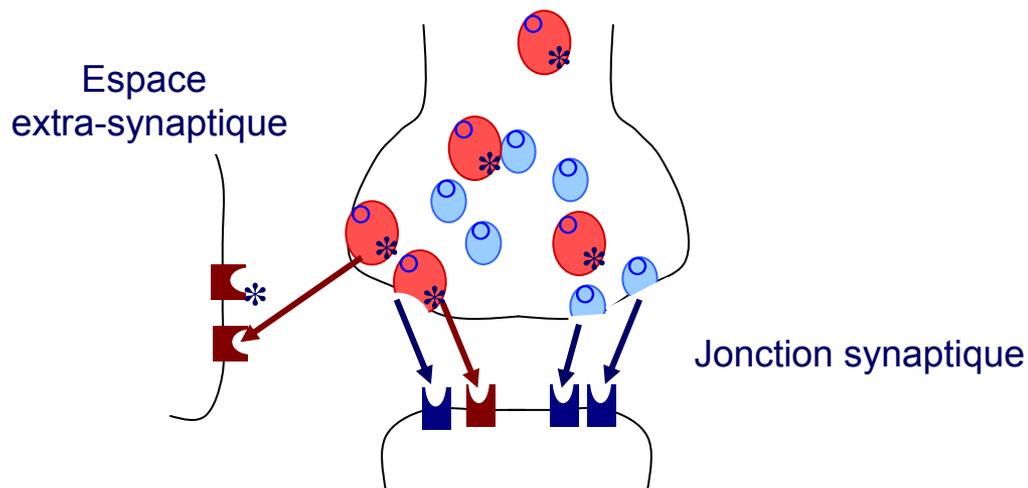
Au delà de la séquence :

- conformation : ponts disulfures, conformation « cyclique »
- nombreuses modifications post-translationnelles (amidation, glycosylation, phosphorylation, ...)

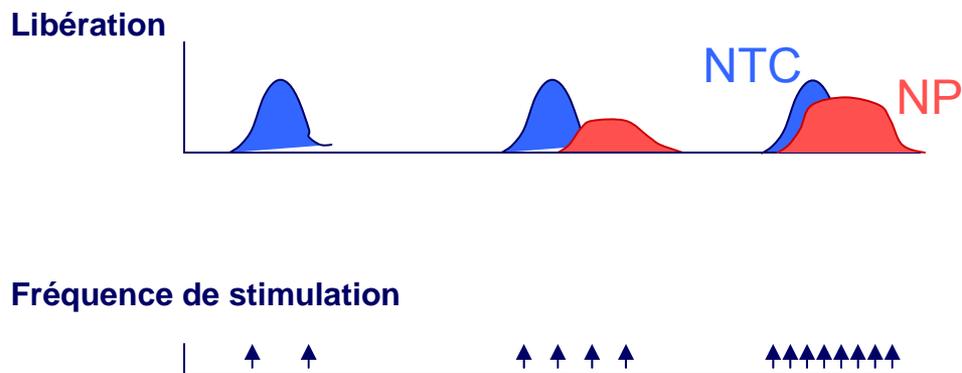
➤ Le nombre de médiateurs peptidergiques dépasse de loin le nombre de neurotransmetteurs classiques (NTCs).

Plusieurs douzaines de peptides biologiquement actifs sont connus à ce jour. Les peptides peuvent être groupés selon leur structure ou leur fonction. Des peptides très similaires peuvent avoir des fonctions très différentes (ex: vasopressine et oxytocine, 7 a.a. similaires sur 9).

Colocalisation neurotransmetteur/neuropeptide



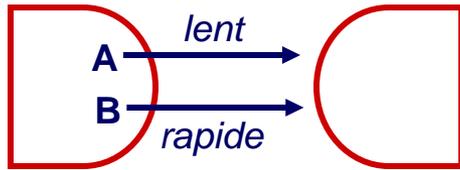
- Petite vésicule à cœur clair:
 - ne contient que le NTC
 - synaptique
 - libérée par une basse fréquence de stimulation
- * Grosse vésicule à cœur dense:
 - contient le NTC et neuropeptide
 - libérée par une haute fréquence de stimulation



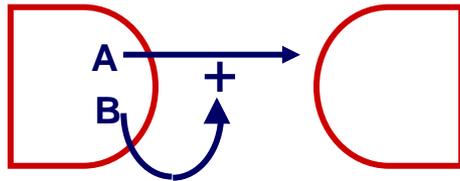
→ Réponse :

- △ cinétique
- △ amplitude
- △ étendue

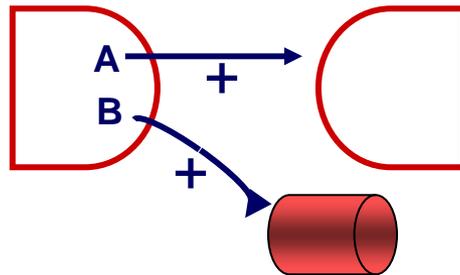
Co-transmission



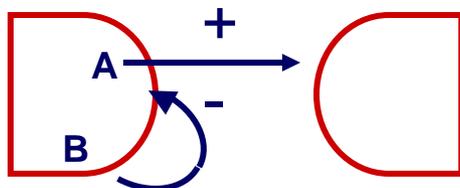
→ Même cellule postsynaptique cible – synergisme (1NT rapide - 1NT à action plus lente) ex : Ach et SP dans ganglion entérique



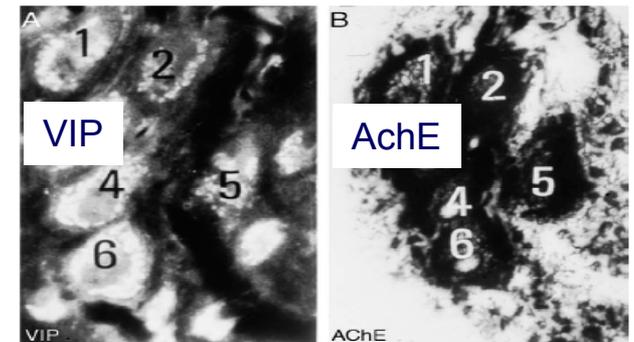
→ Même cellule postsynaptique cible – facilitation - Nad et NPY / vaisseaux).



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



→ récepteurs présynaptiques



Cat submandibular ganglion (Lundberg et al., 1982)

Transduction du signal

Couplage/Récepteurs:

- Petits peptides et chemokines : récepteurs couplés aux G-proteines.
- Cytokines et facteurs de croissance: Récepteurs « tyrosine kinase ».
Pas de peptide couplé à des récepteurs canaux (1 exception: FMRFamide active un canal sodique).

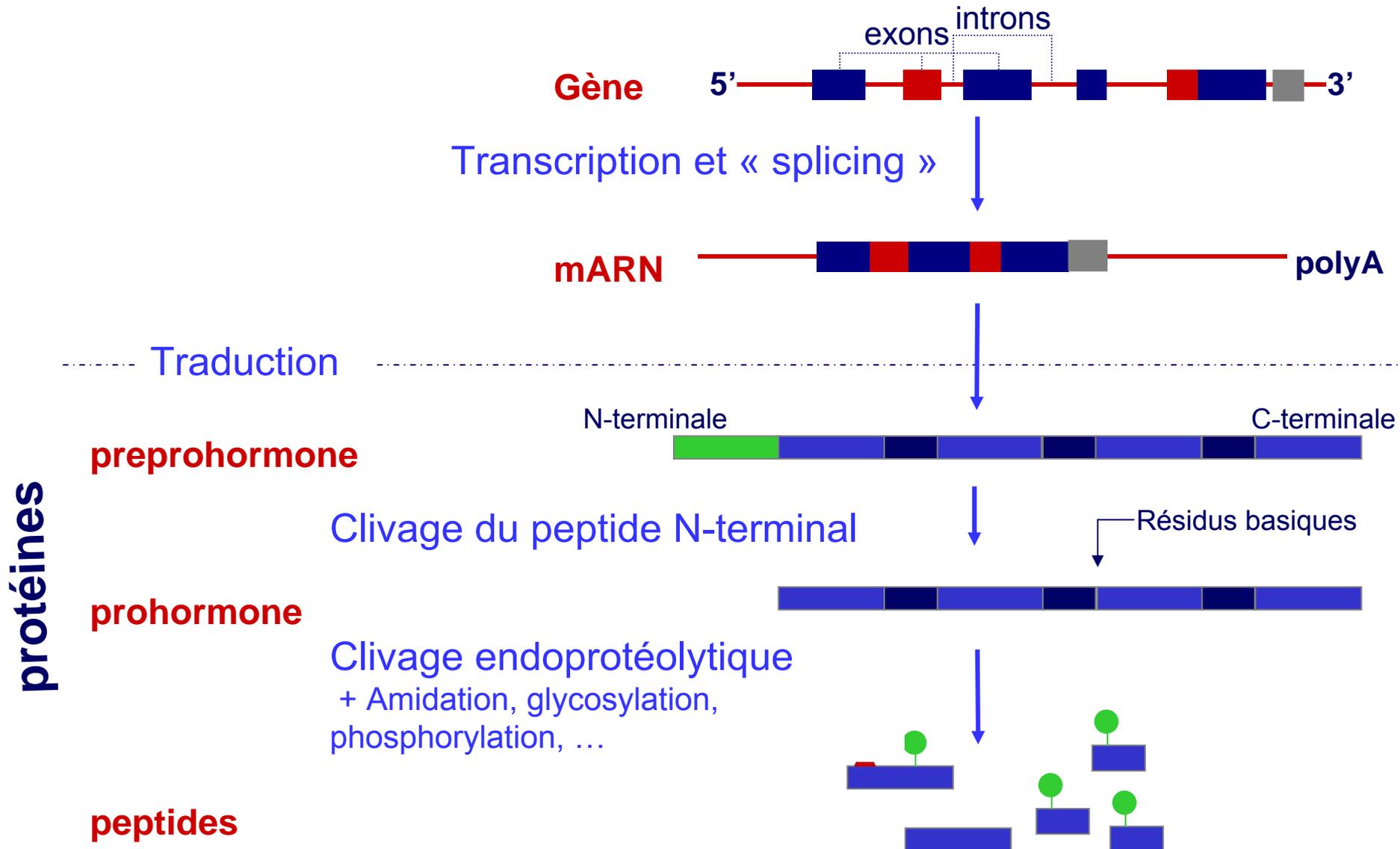
>>>> réponse plus lente que pour les médiateurs non-peptides

Localisation/Fonction:

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

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

Biosynthèse et modifications post-translationnelles



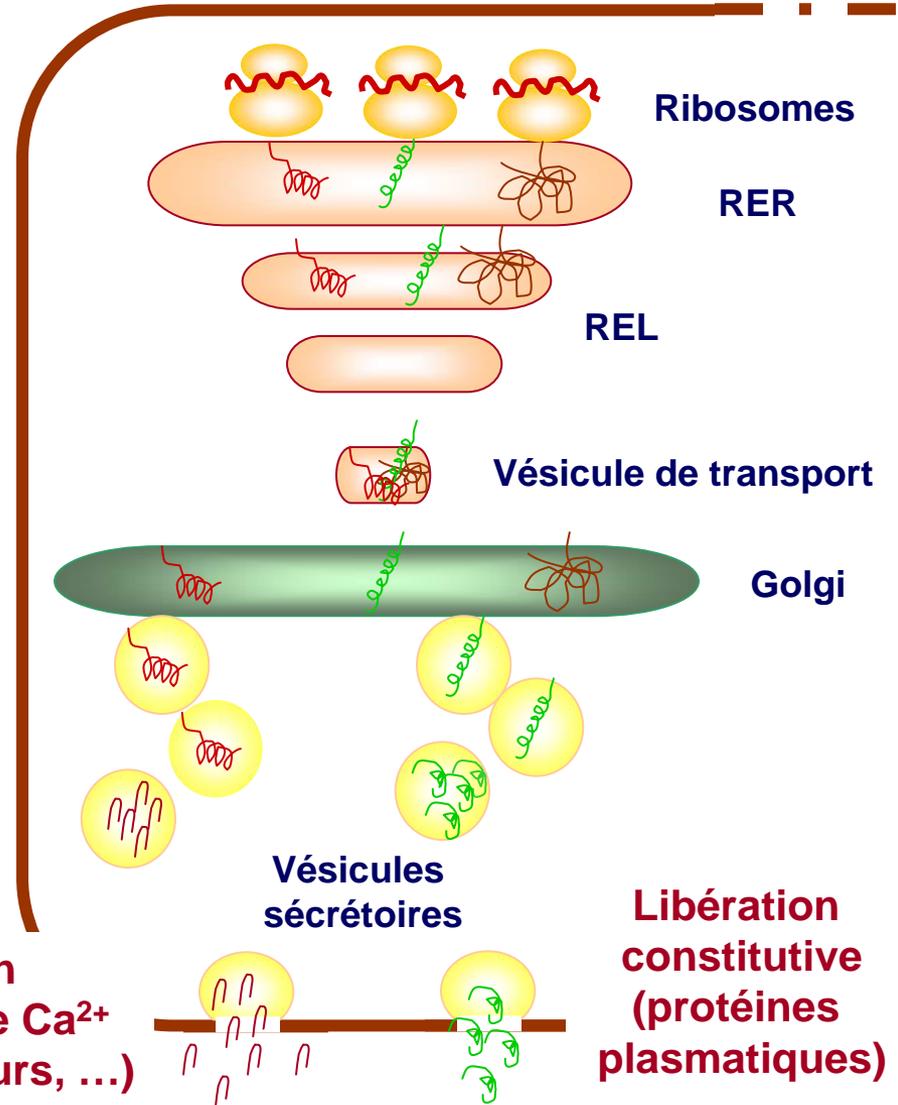
Biosynthèse et triage

Synthèse du précurseur

Triage

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

Sécrétion



Approches thérapeutiques

Peptides/protéines (nombreux)

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

Agonistes/antagonistes peptidiques (rares)

- Peu absorbé quand donné oralement
- Durée de vie très courte (destruction rapide)
- Ne passent pas la barrière hématoencéphalique
- Couteux

Antagonistes non-peptidiques (nombreux)

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

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-Met-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 -neoendorphine

β -neoendorphine

Dynorphine A

Dynorphine B

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

Les endomorphines :

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

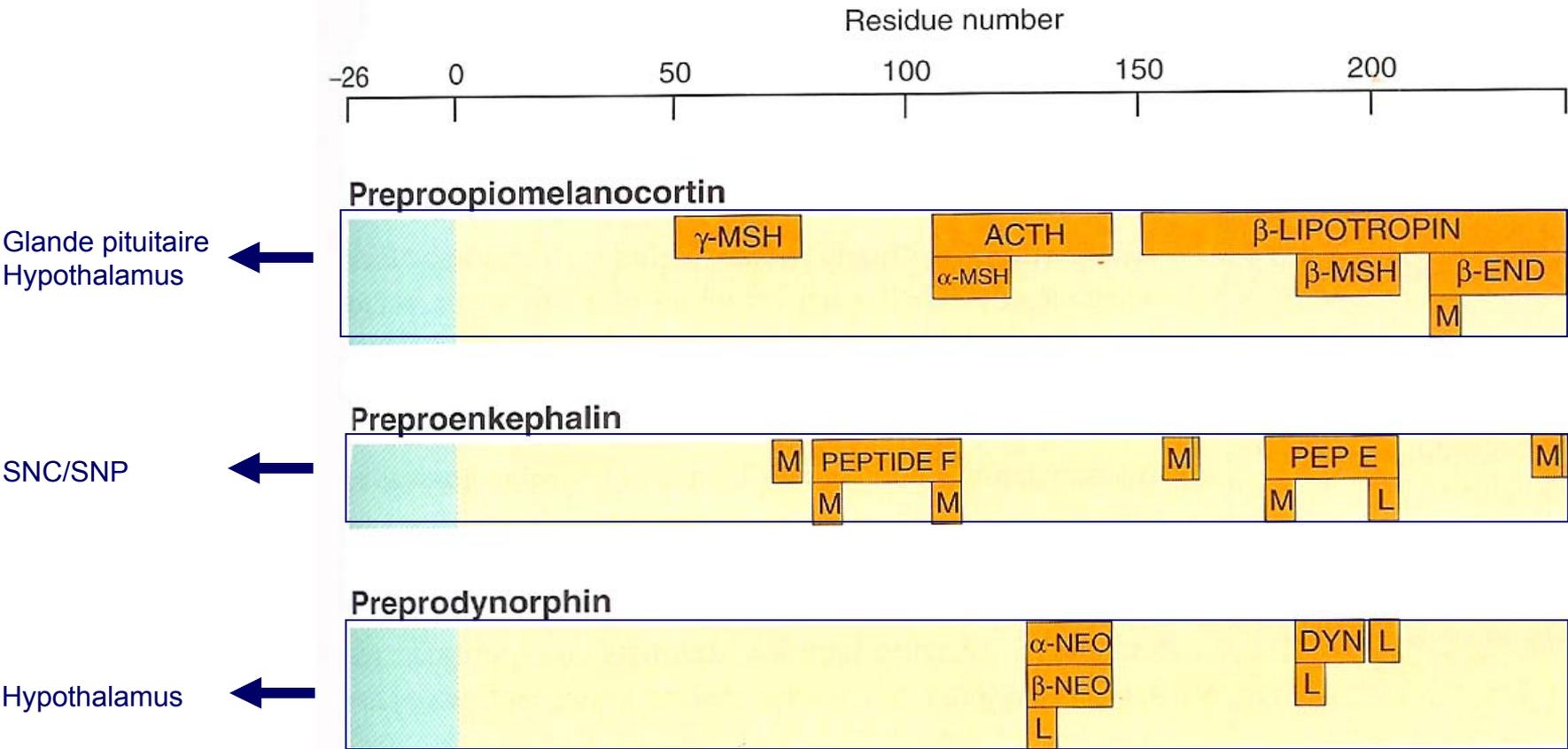
Endomorphine-2 : Tyr – Pro – Phe – Phe –NH₂

La nociceptine :

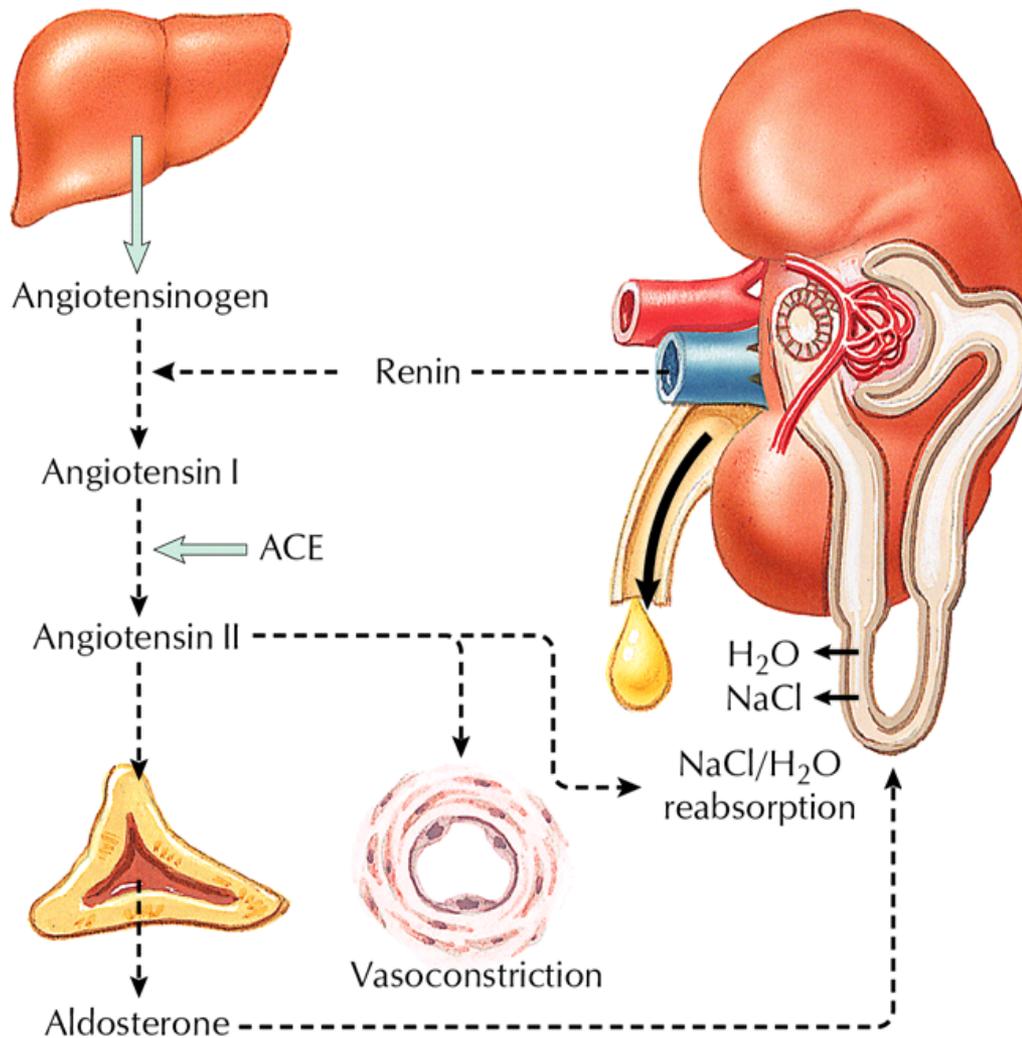
Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg- Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln

Enképhalines – endorphines - dynorphines

3 précurseurs peptidiques:



Le système rénine-angiotensine



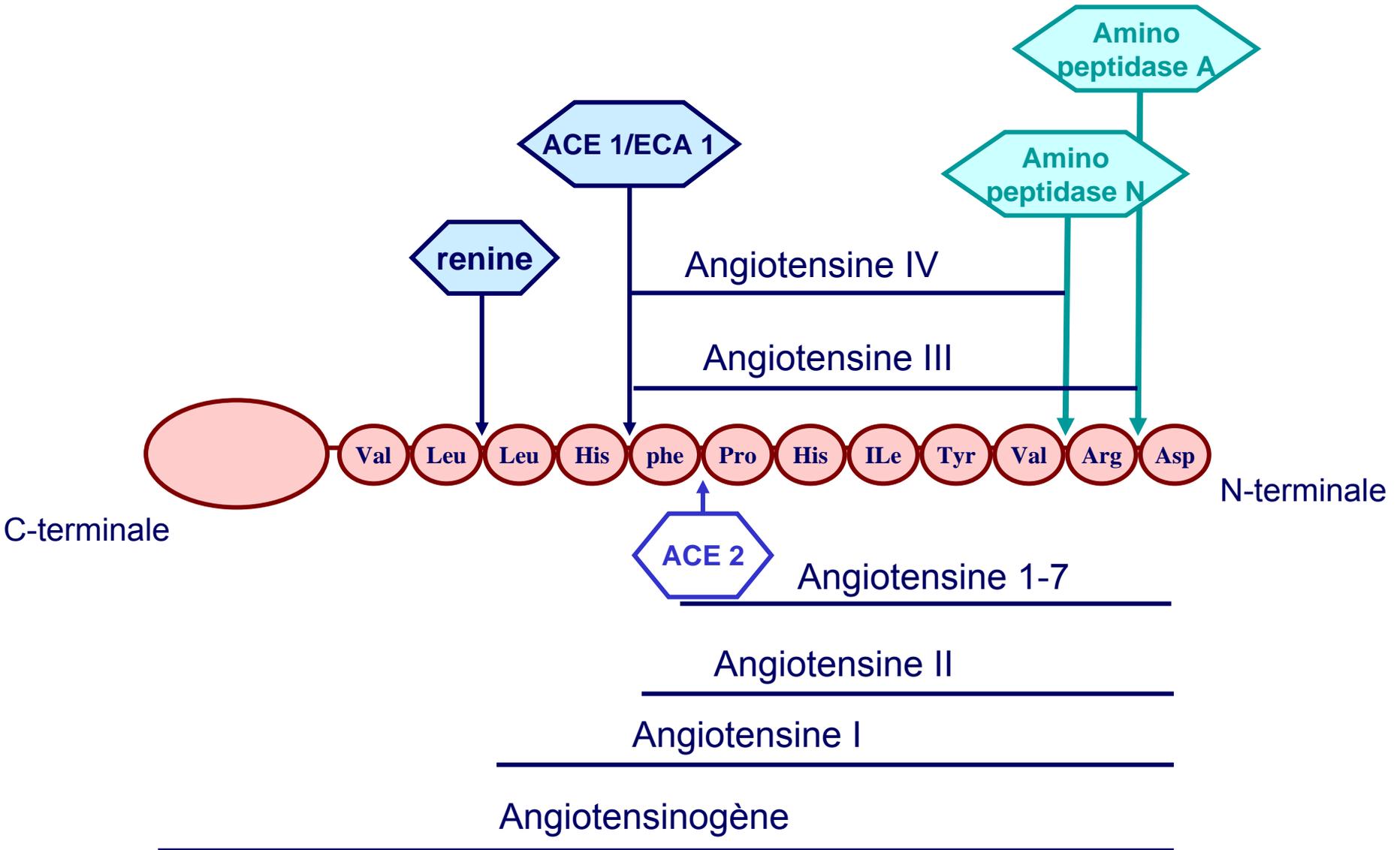
Le système RAA

- précurseur protéique
- enzymes
- hormones essentielles

Participe à la régulation

- des fonctions cardio-vasculaires
 - des fonctions rénales
- par la régulation :
- des équilibres hydrique/électrolytique
 - de la pression artérielle

Le système rénine-angiotensine

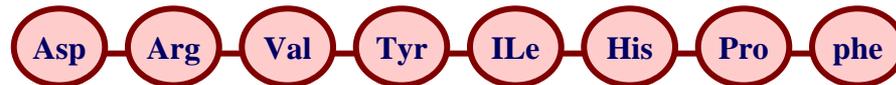


L'angiotensine

Angiotensine I: décapeptide

- Protéine inactive
- Substrat de l'ACE
- Produit des chymases (intracellulaires ou libérées par les mastocytes)

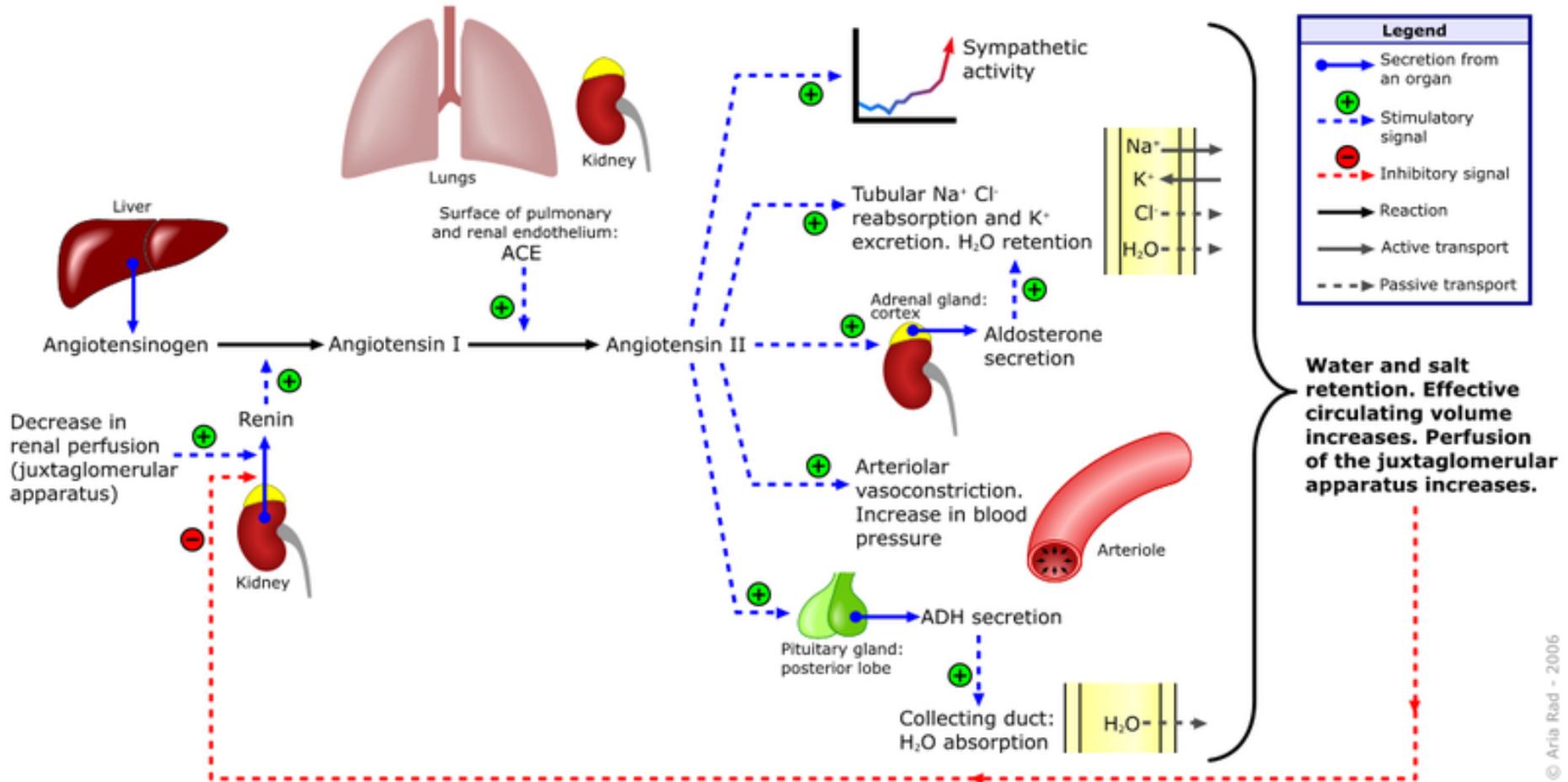
Angiotensine II :



- Octopeptide (hormone circulante et production locale)
- Actions via récepteurs AT1 et AT2
 - AT1: effet vasoconstricteur (et autres effets hypertenseurs)
 - AT2: effet vasodilatateur et anti-trophique

Actions hypertensives de l'angiotensine II

Renin-angiotensin-aldosterone system



Cibles thérapeutiques pour lutter contre l'hypertension

