

Semaine européenne *Athens* de ParisTech 2014
AgroPT21 *Neurones : des modèles à la conscience*
Lundi 17 novembre 2014

LE NEURONE BIOLOGIQUE ET SA MODÉLISATION

Traitement de l'information par les neurones

Jean-Pierre Rospars

Institut d'Ecologie et des Sciences de l'Environnement (iEES), INRA Versailles
& Mathématiques et Informatique Appliquées, INRA Jouy

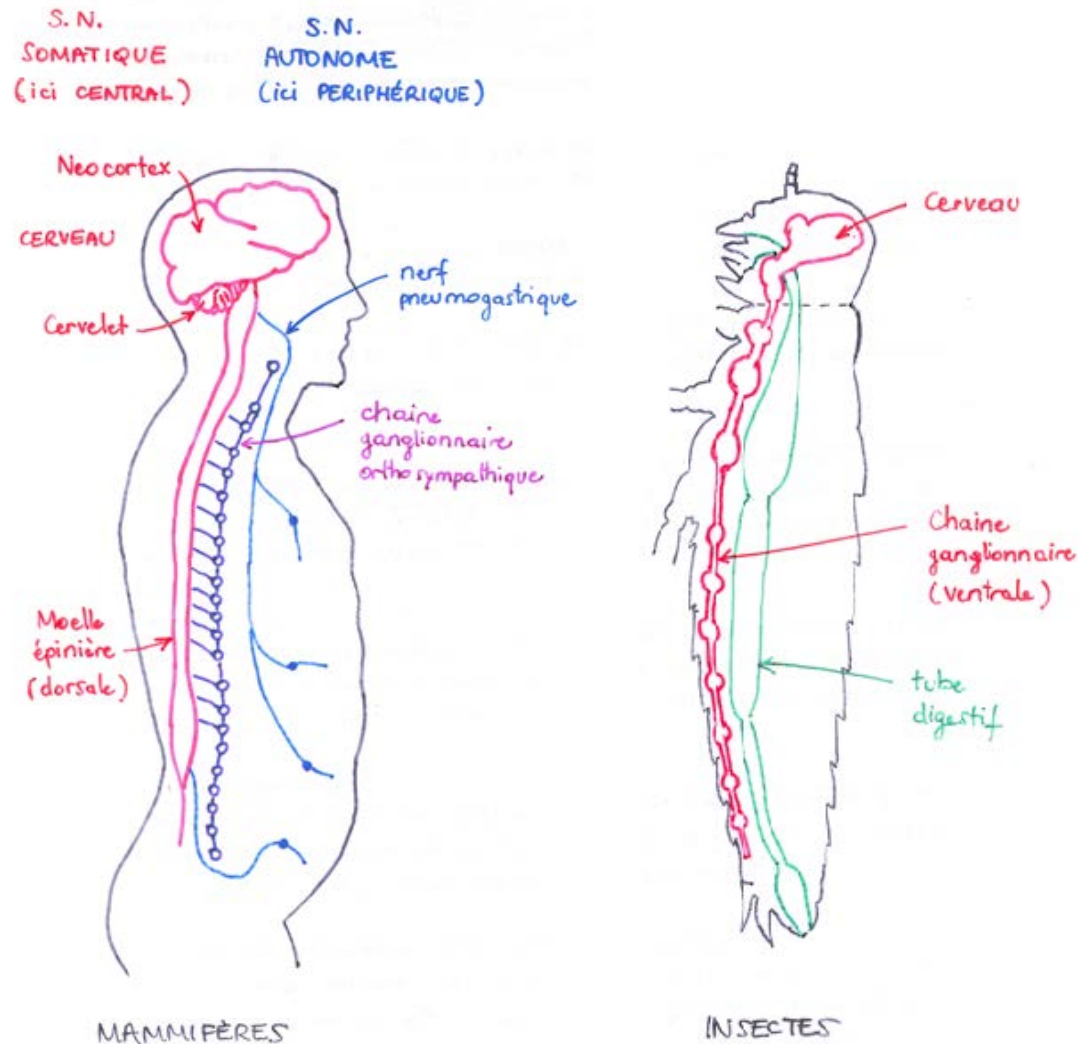
jean-pierre.rospar@versailles.inra.fr



ORGANISATION DES SYSTÈMES NERVEUX

Système nerveux central SNC : encéphale (dont cerveau) et moëlle épinière

Système nerveux périphérique SNP : somatique et viscéral (ou autonome)



EVOLUTION DES ETRES VIVANTS

Dates en Ma

-65 K/T

-220 Mammifères

-230 Dinsaures

-340 Reptiles

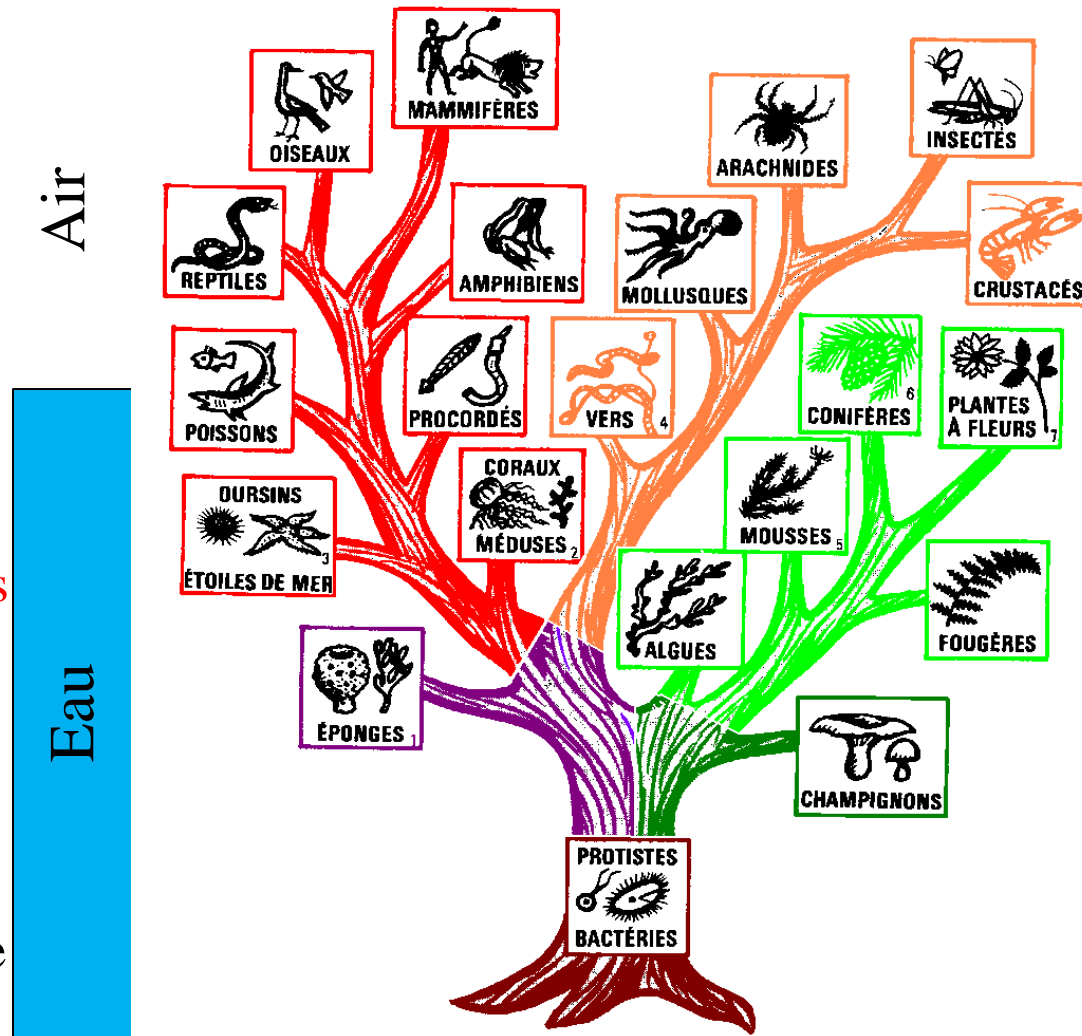
-415 Eau → terre

-530 Vertébrés

-750 Deutérostomes
& Protostomes

-1000 Métazoaires

-3800 Apparition vie



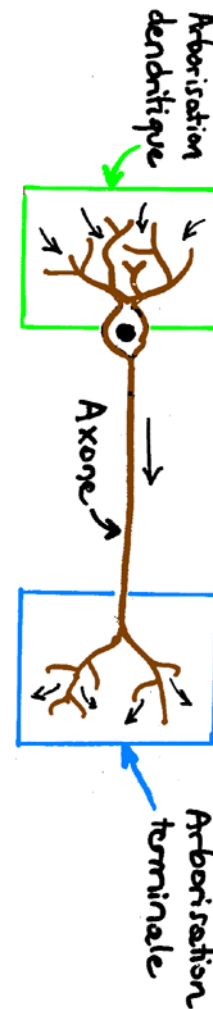
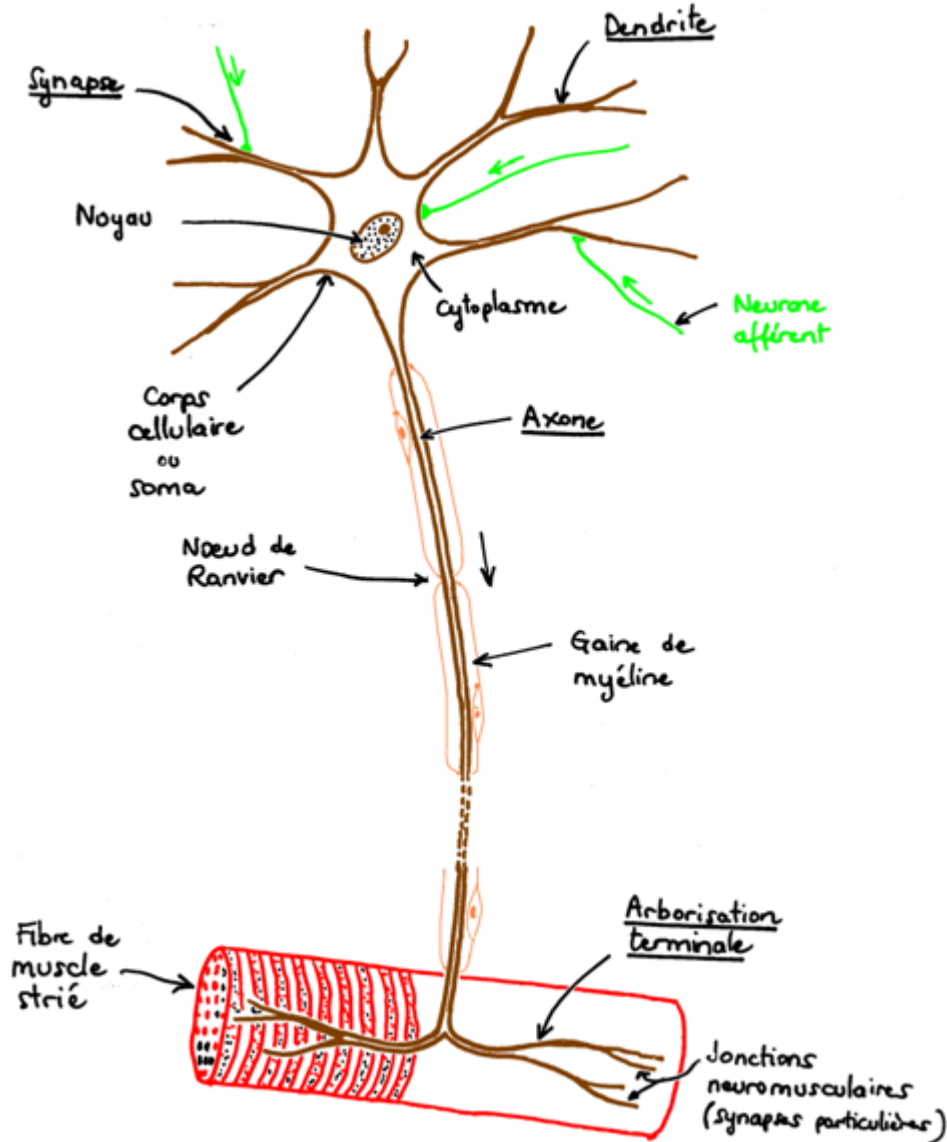
1. Spongiaires
2. Coelentérés
3. Échinodermes

4. Plathelminthes (vers plats)
- Nématodes (vers ronds)
- Annélides (vers segmentés)

5. Bryophytes
6. Gymnospermes
7. Angiospermes

ORGANISATION DU NEURONE

Exemple du motoneurone



S.R. y Cajal (1852-1934)



C. Golgi (1843-1926)

1

Conduction axonique

LE POTENTIEL D'ACTION (30 diapos)

2

Transmission synaptique

LES POTENTIELS POSTSYNAPTIQUES (18 diapos)

3

Système nerveux

CODAGE ET TRAITEMENT DE L'INFORMATION (14 diapos)

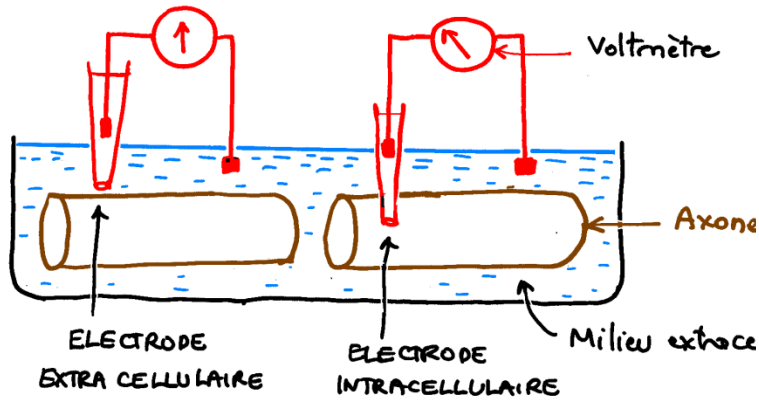
I

Conduction axonique

LE POTENTIEL D'ACTION

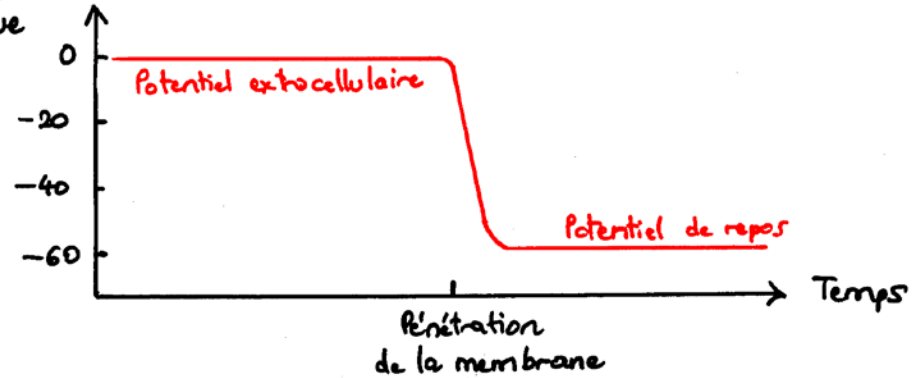
1. Potentiels de membrane
2. Membrane au repos
3. Membrane durant le potentiel d'action
4. Bases moléculaires : canaux ioniques
5. Modélisation des potentiels de membrane

POTENTIELS DE MEMBRANE



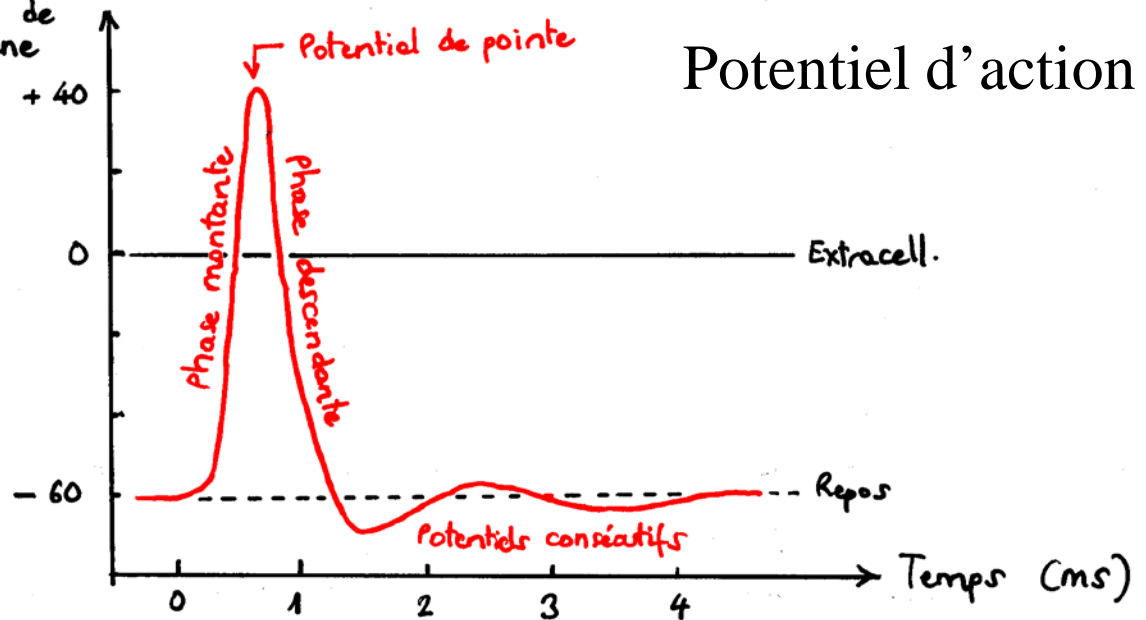
Potentiel électrique mV

Potentiel de repos

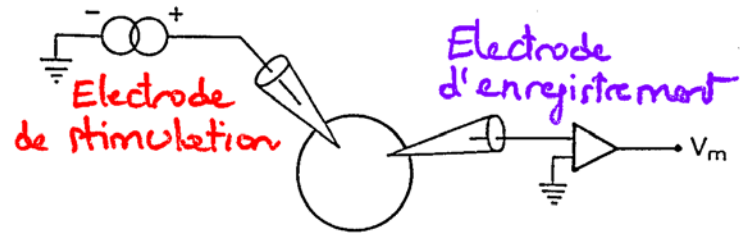


Potentiel de membrane mV

Potentiel d'action

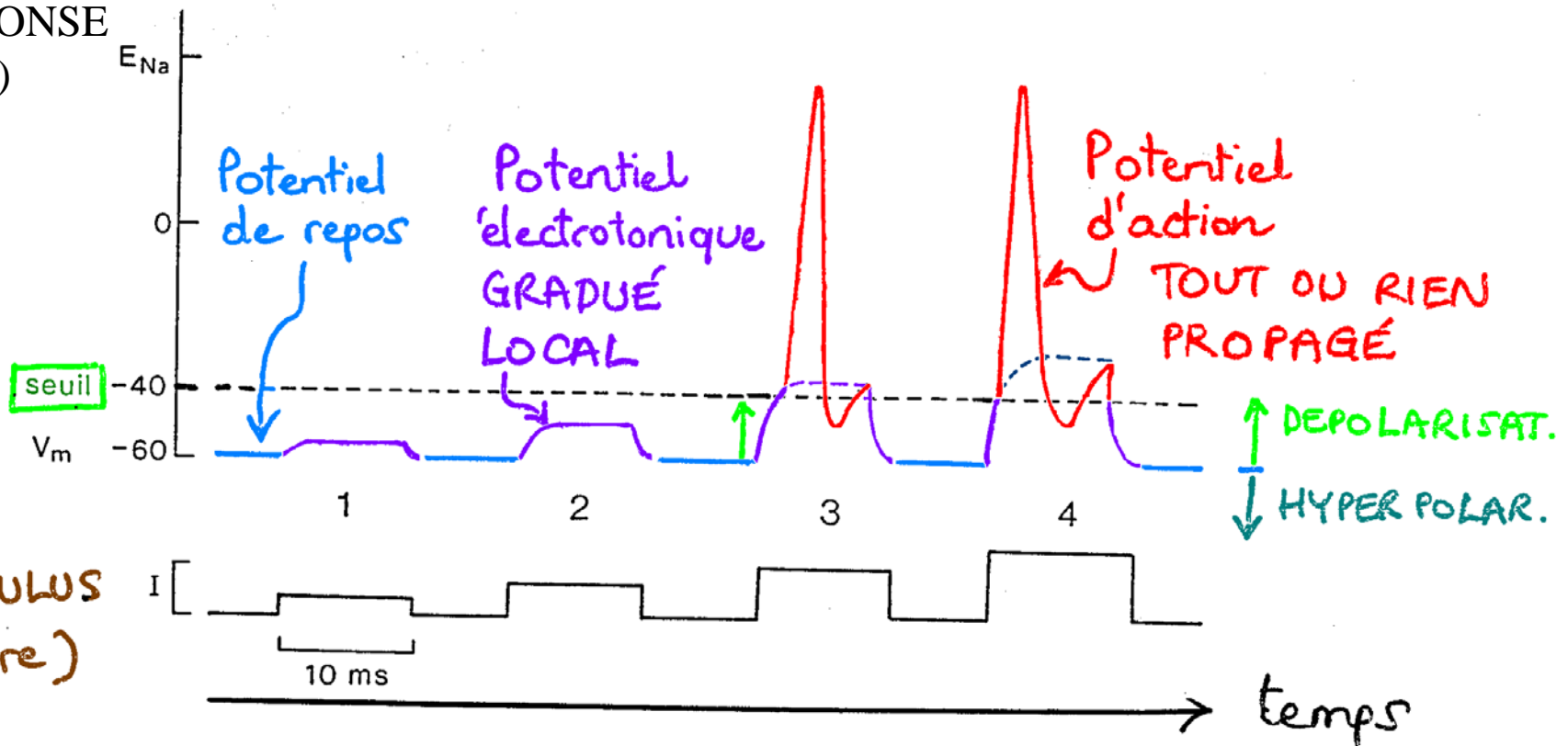


LE POTENTIEL D'ACTION EST DÉCLENCHÉ PAR UNE DÉPOLARISATION SUPRALIMINAIRE DE LA MEMBRANE



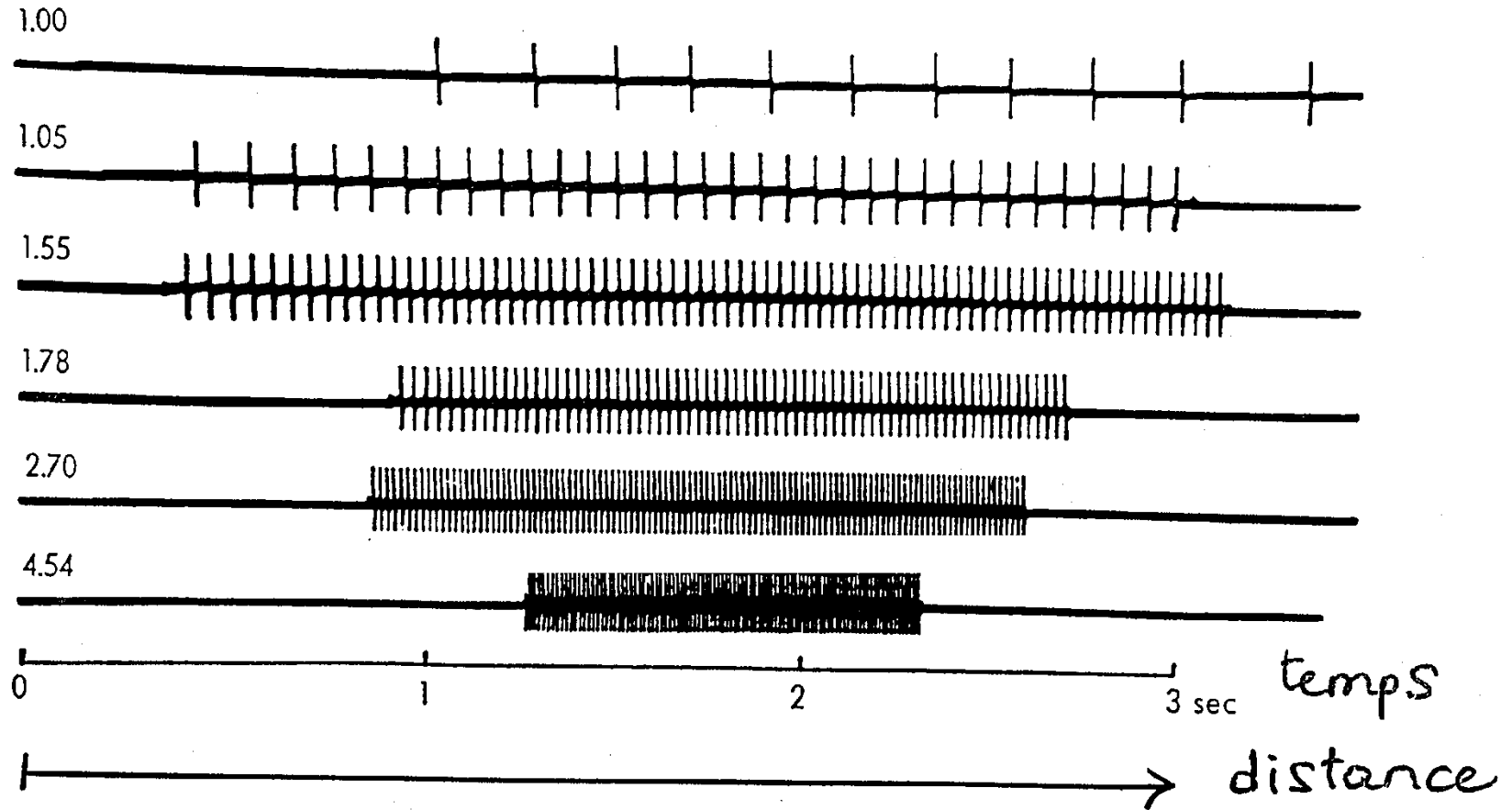
Stimulation brève
(10 ms)

RÉPONSE
(volt)



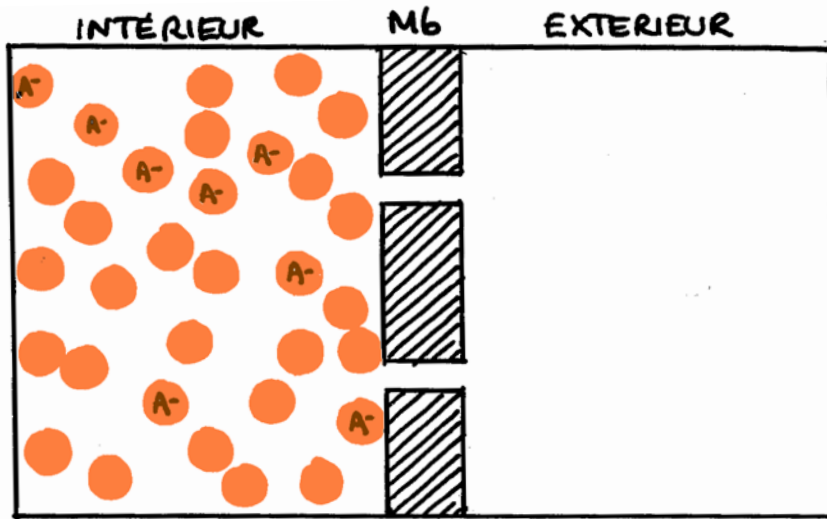
Stimulation longue (> 1 s)

Un **train** de PA se propage le long de l'axone dont la **fréquence** dépend de l'**intensité** du courant de stimulation

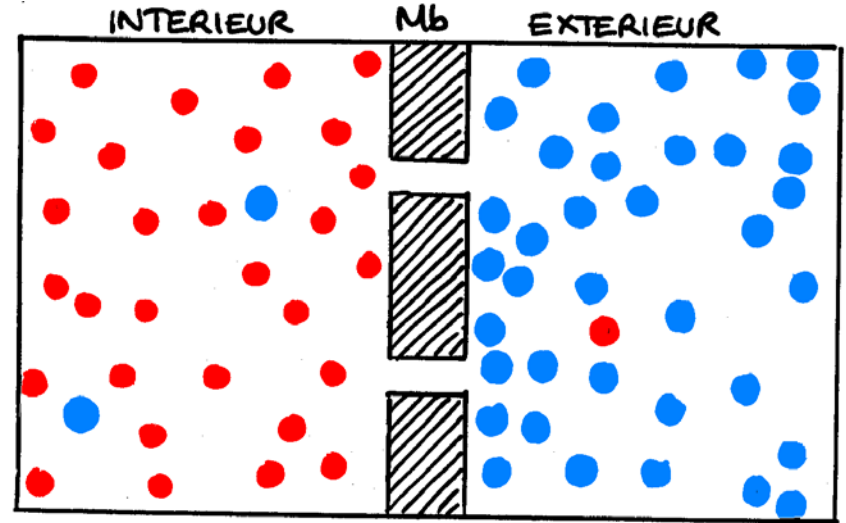


ORIGINE DES POTENTIELS DE MEMBRANE

POTENTIEL DE REPOS
s'explique par un excès de
charges négatives (anions)
à l'intérieur du neurone



POTENTIEL D'ACTION
s'explique par des mouvements de
charges positives (cations) portées
par les ions K^+ et les ions Na^+



K^+	20-100	:	1
Na^+	1	:	5-15
Cl^-	1	:	20-100

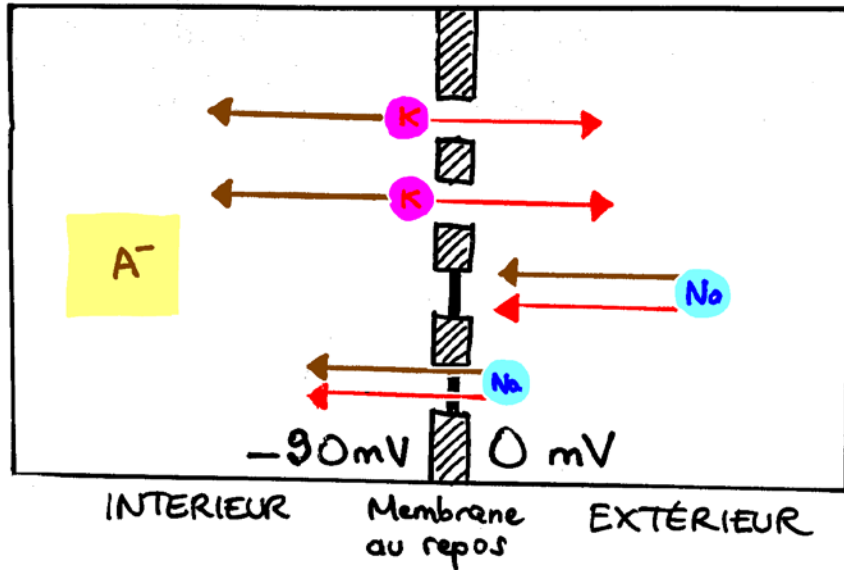


« L'intérieur et l'extérieur d'une cellule
sont composés d'électrolytes
de différentes concentrations
séparés par une membrane perméable »
(1902)

Julius Bernstein (1839-1917)

ORIGINE DU POTENTIEL D'ACTION

1. Forces s'exerçant sur Na^+ et K^+ au repos



- ← Forces ÉLECTRIQUES résultant de la différence des potentiels électriques entre les deux faces de la membrane
- ← Forces OSMOTIQUES résultant des différences de concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane

Ion	Forces	Perméabilité	Cause de l'équilibre
K^+	presque équilibrées	bonne	Force résultante ≈ 0
Na^+	non équilibrées	presque nulle	Perméabilité ≈ 0

MODÉLISATION : RELATION DE NERNST

Différence de potentiel correspondant à une différence de concentration

$$E = \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_{\text{ext}}}{C_{\text{int}}}$$

W. Nernst (1864-1941)
Nobel 1920



$R = 8,314$ joules/mole/K

$F = 96\,500$ coulombs

$z =$ valence de l'ion = +1 pour Na et K

$T =$ température absolue = $273 + ^\circ\text{C}$

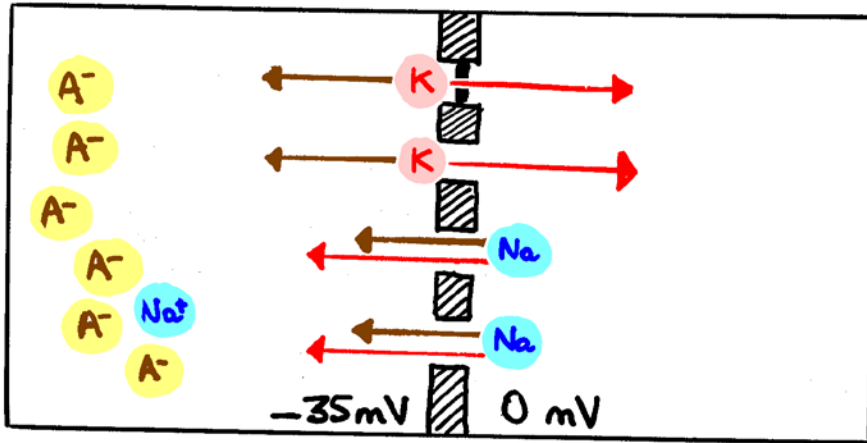
à 37°C , $RT/zF = 26,71 \times 10^{-3}$ pour K et Na

Ion	C_{int}	C_{ext}	$C_{\text{ext}}/C_{\text{int}}$	$\ln C_{\text{ext}}/C_{\text{int}}$	E	E_r	$E - E_r$
K ⁺	155	4	0,03	-3,66	-98 mV	-90	-8 mV
Na ⁺	12	145	12,08	+2,49	+67 mV	-90	+157 mV

ORIGINE DU POTENTIEL D'ACTION

2. Forces s'exerçant sur Na^+ et K^+ durant le PA

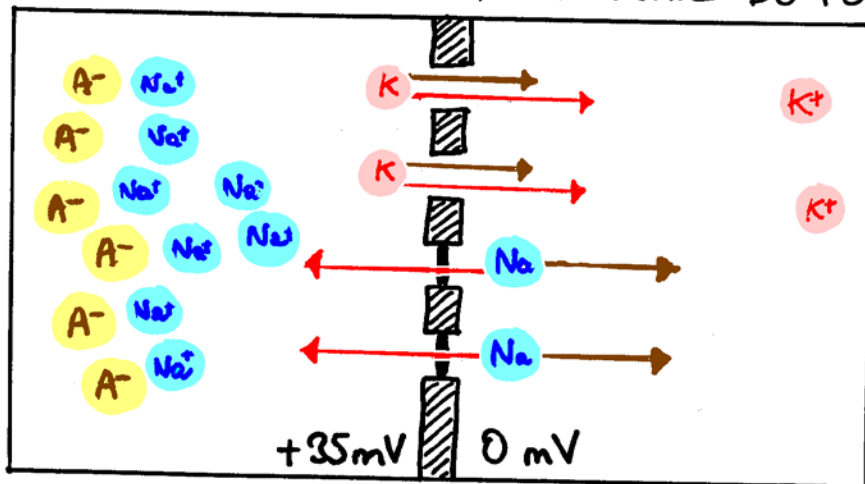
PHASE MONTANTE AU VOISINAGE DU SEUIL



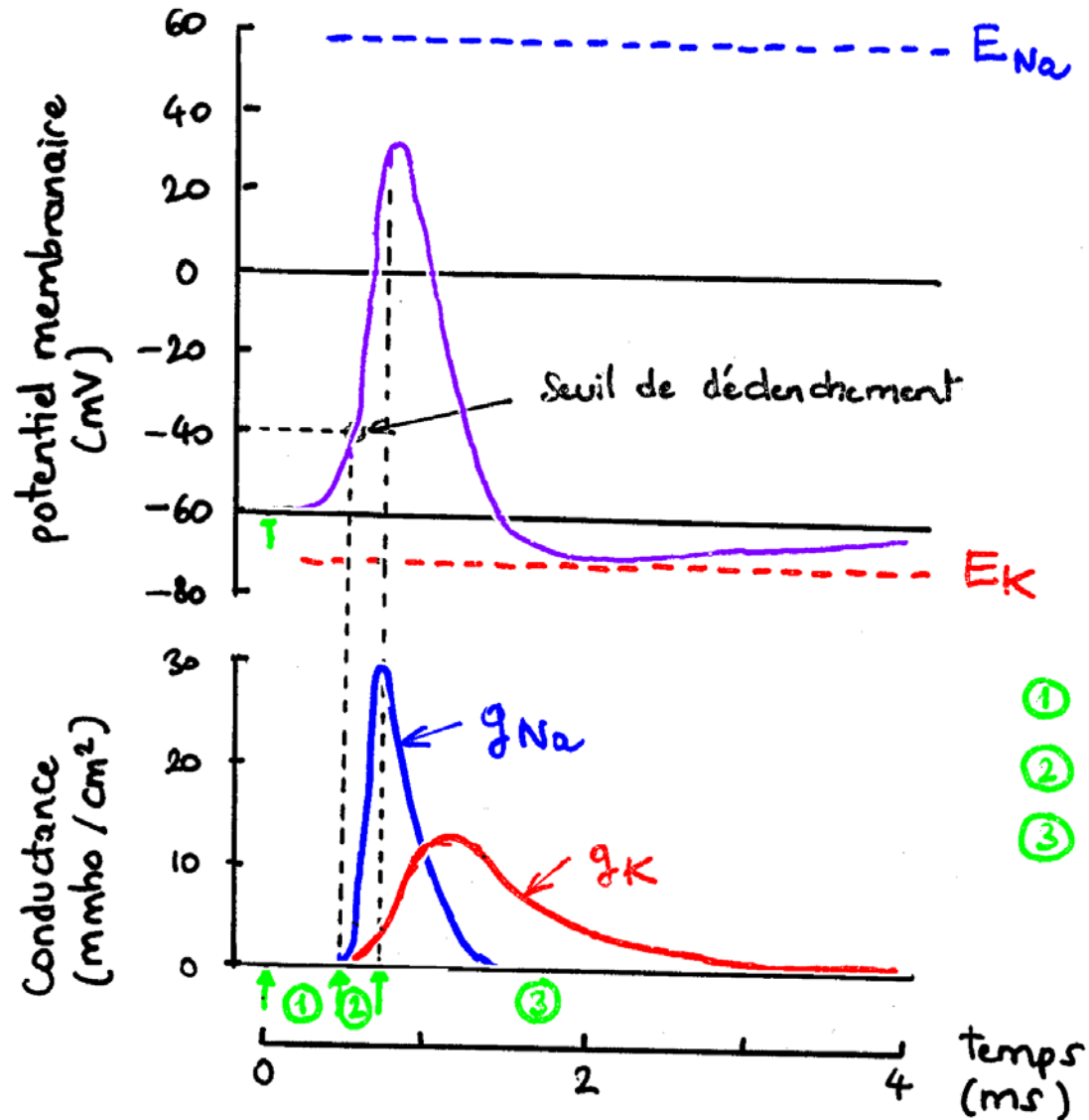
← Force **ÉLECTRIQUE variable**
car elle dépend du potentiel
de membrane

← Force **OSMOTIQUE constantes**
car les entrées et sorties d'ions ne
modifient pratiquement pas les
concentrations ($<1/1000^e$ pour Na)

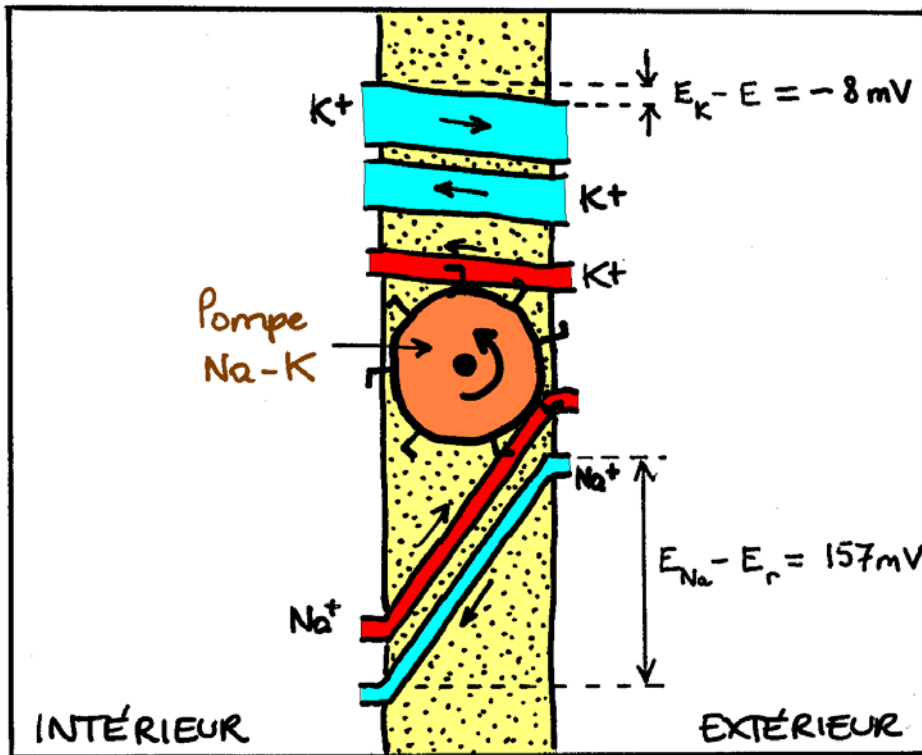
PHASE DESCENDANTE AU VOISINAGE DU POTEN



LE PA : UNE OSCILLATION TRANSITOIRE DU POTENTIEL DE MEMBRANE ENTRE E_K ET E_{Na}



BILAN DES MOUVEMENTS IONIQUES AU REPOS

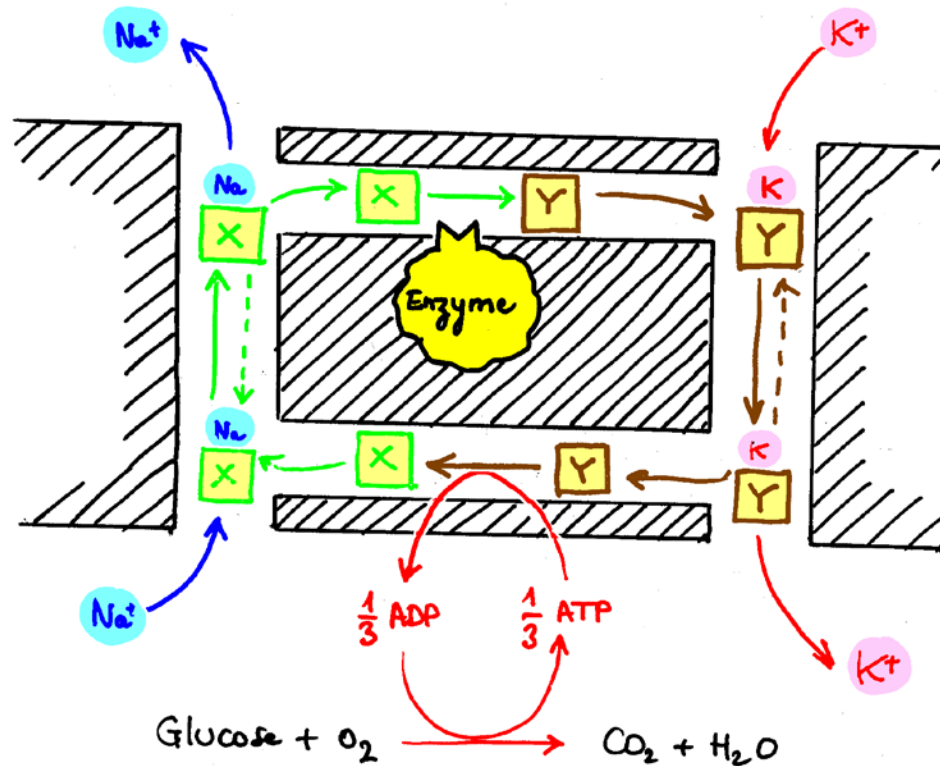


En bleu,
mouvements passifs

En rouge,
mouvements actifs

Les faibles mouvements résiduels au repos sont exactement compensés par un mécanisme de **transport actif**, la pompe Na/K qui injecte K⁺ et expulse Na⁺

LA POMPE SODIUM-POTASSIUM



Cerveau = 2% du poids du corps

MAIS **20%** de la consommation d'oxygène du corps au repos

Pompe ionique Na/K : consommation **prépondérante**

COMPOSITION IONIQUE

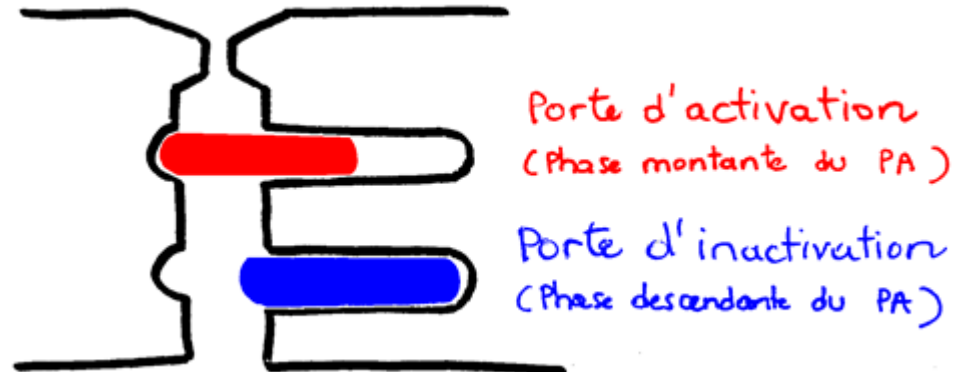
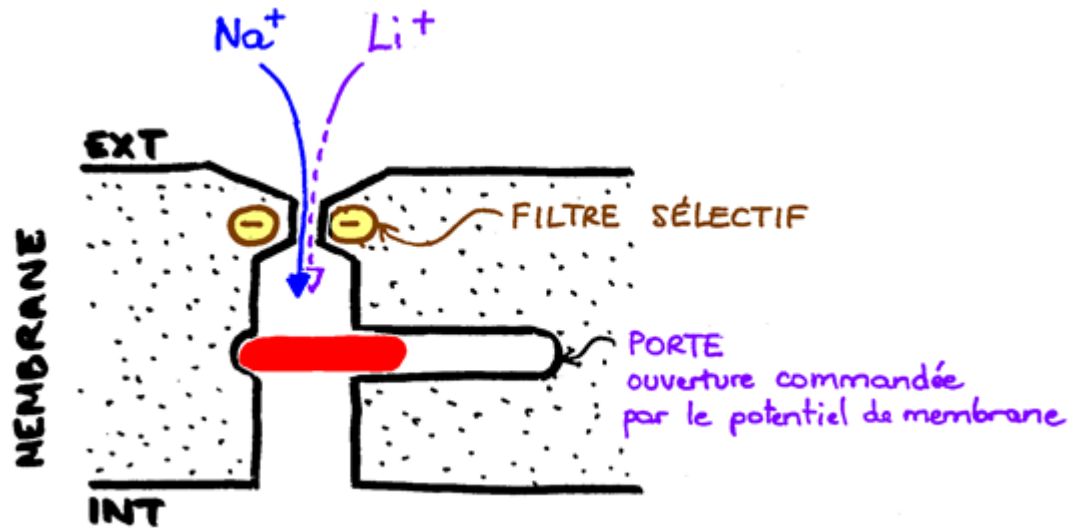
Cellule musculaire de mammifère (mmole/L)

Ions		INTRA	EXTRA	$\frac{[e^-]}{[i^-]}$	Equilibre
Cations $z=+1$	Na^+	12	145	12	+67
	K^+	155	4	0,03	-99
	autres	-	5	0	-
Anions $z=-1$	Cl^-	4	120	30	-92
	HCO_3^-	8	27	3,4	-33
	A^-	155	-	∞	-

Comparaison sérum sanguin - eau de mer (en %)

Ions		SERUM	MER
Cations	Na^+	39	31
	K^+	2,7	1,1
	Ca^{++}	1	1,2
	Mg^{++}	0,4	3,8
Anions	Cl^-	45	55
	HCO_3^-	12	0,2
	SO_4^{--}	-	8
	Br^-	-	0,2
		100	100

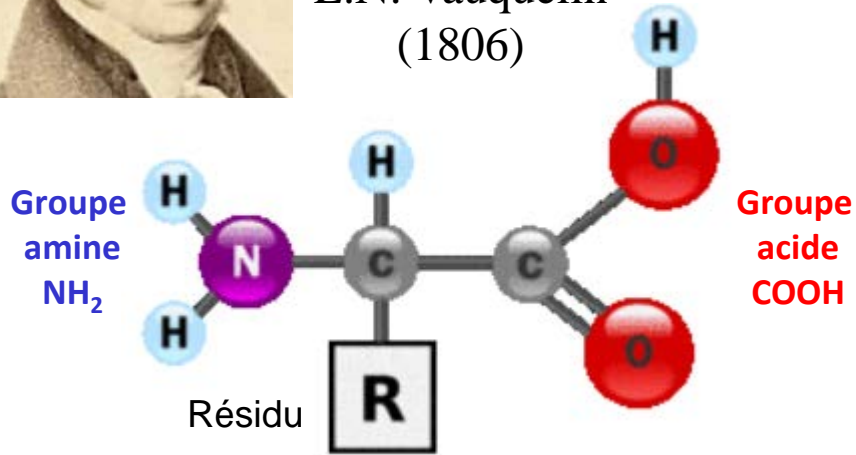
LE CANAL SODIQUE





INTERMÈDE : LES ACIDES AMINÉS

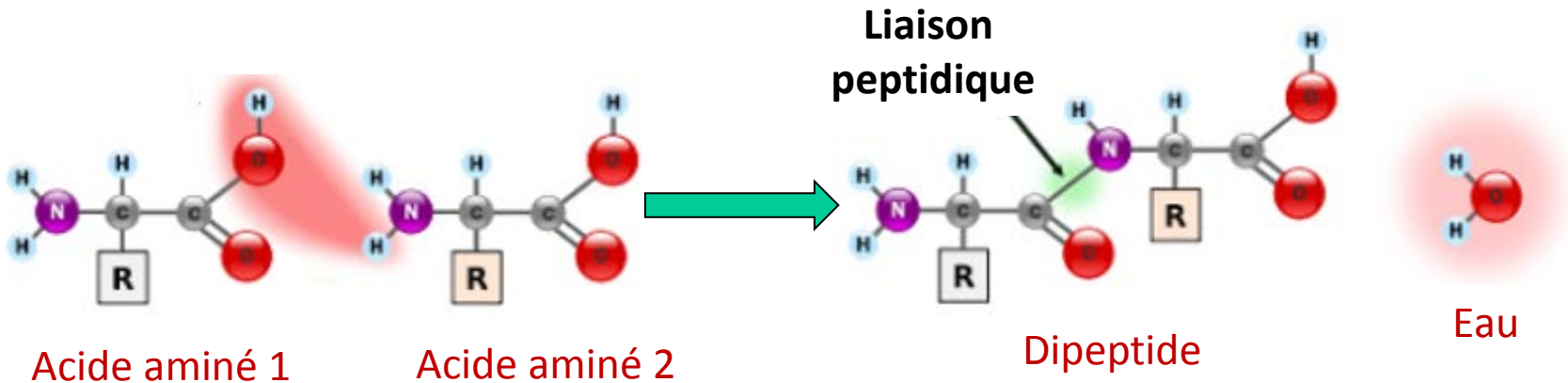
P.J. Robiquet
L.N. Vauquelin
(1806)



- $\text{R} = \text{H}$ **Glycine**
- $\text{R} = \text{CH}_3$ **Alanine**
- $\text{R} = \text{CH}_2\text{-OH}$ **Sérine**
- $\text{R} = \text{CH}_2\text{-SH}$ **Cystéine**
- $\text{R} = \text{CH}_2\text{-COOH}$ **Acide aspartique**
- $\text{R} = \text{CH}_2$ - **Phénylalanine**

6 exemples
parmi **20**
75 à 209 Da

Dipeptide ... Tripeptide ... Oligopeptide ... Polypeptide ... Protéine

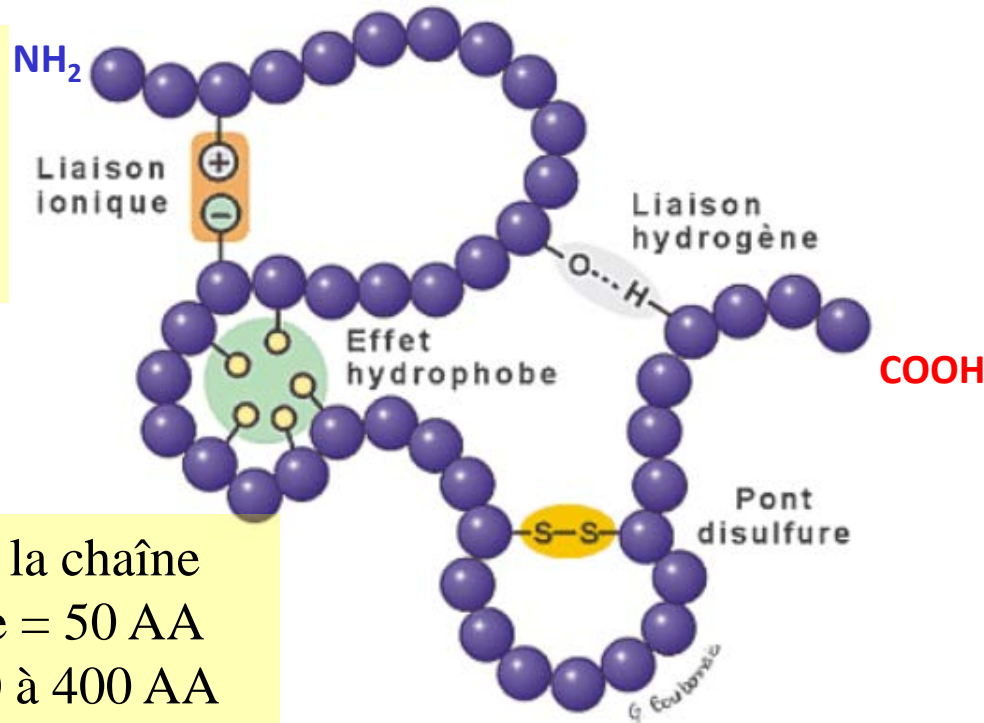


Liaison peptidique = Fisher & Hofmeister, 1902

INTERMÈDE : LES PROTÉINES

Longues chaînes d'AA repliées en 3D

Ordre des AA déterminé par les gènes (ADN)



G. J. Mulder (1802-1880)
Kendrew & Perutz (1957)

Longueur de la chaîne
la plus courte = 50 AA
typique = 100 à 400 AA
la plus longue = 26 926 AA
(**titine**)

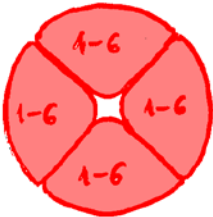
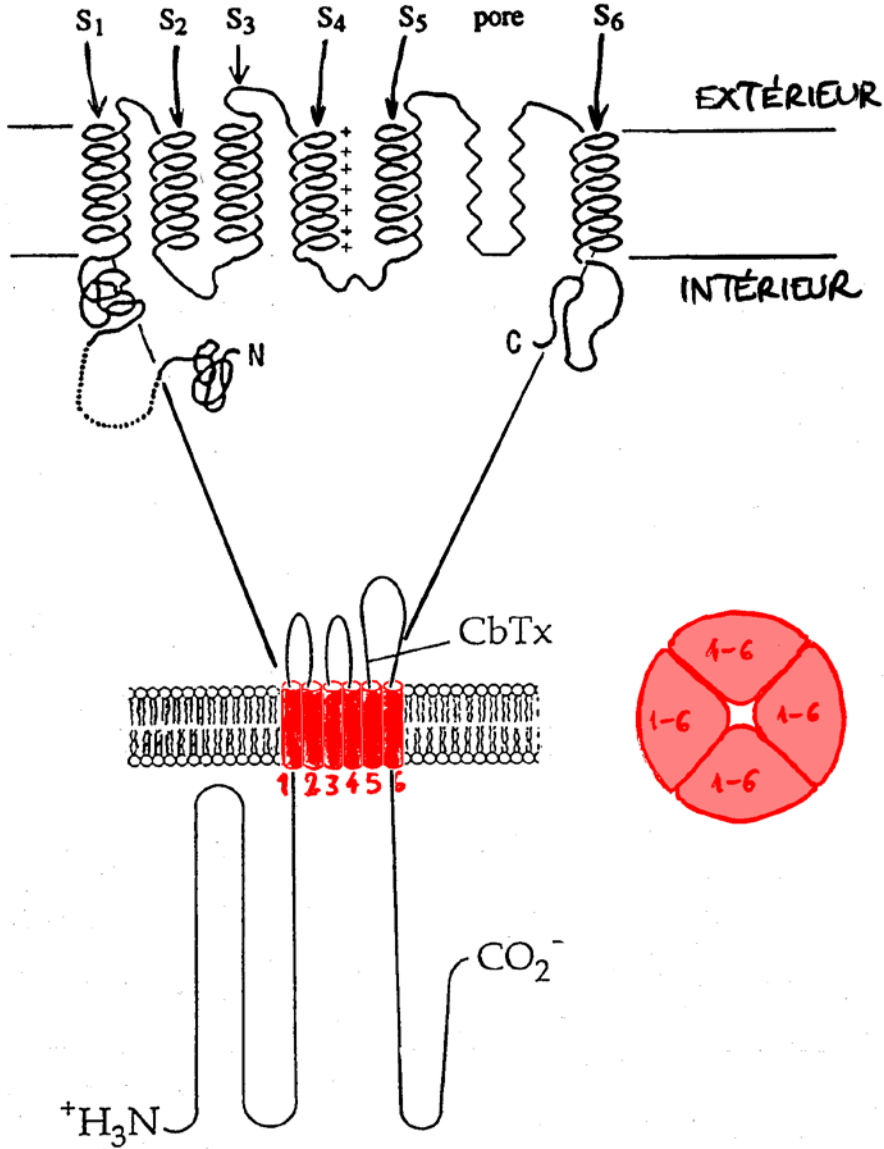
Canaux
Enzymes
Récepteurs
Moteurs
Fils
etc.

Nombre de protéines

Connues $> 10^6$; dans le corps humain $> 2 \times 10^6$ (pour 2×10^4 gènes) ;
dans la nature $> 10^7$? ; possibles avec chaîne de N AA : 20^N

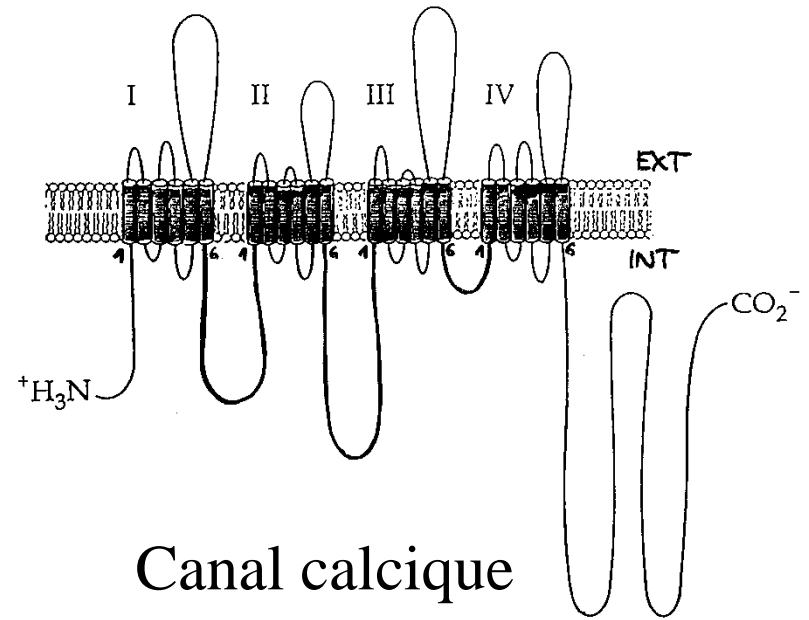
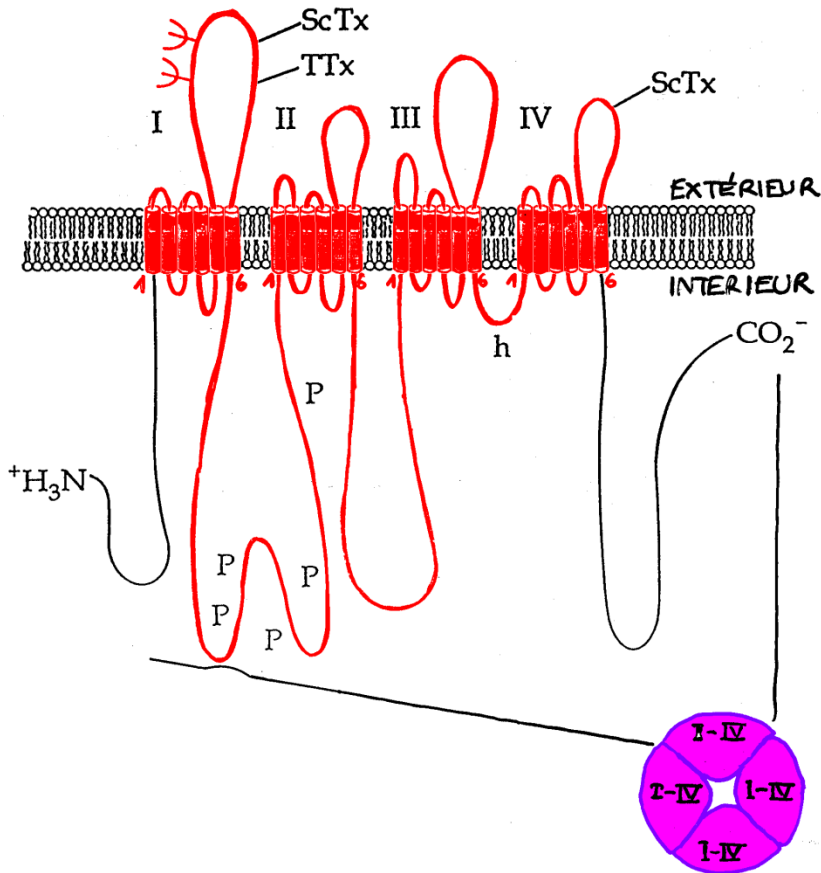
Pour $N = 250$, nb de protéines = $20^{250} = 10^{325} > 10^{80}$ nb de nucléons ds univers

LE CANAL POTASSIQUE

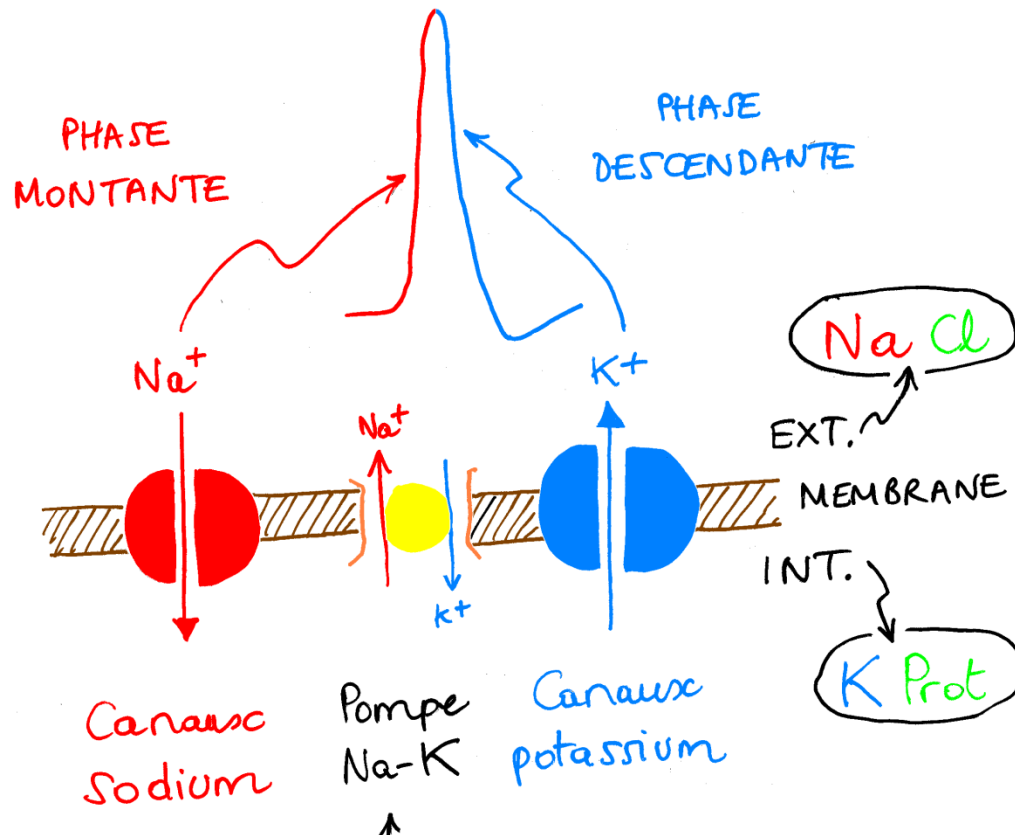


> 600 AA

LES CANAUX SODIQUE ET CALCIQUE

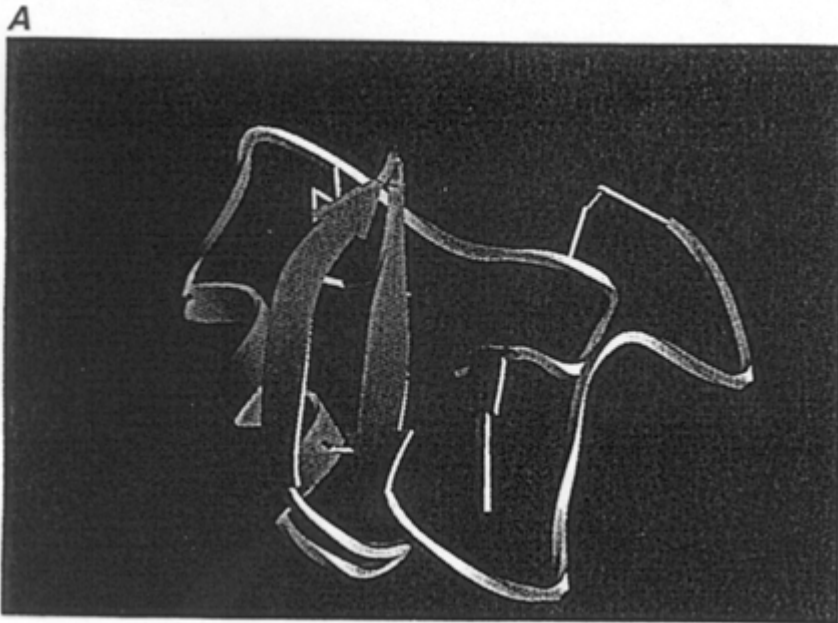


LE POTENTIEL D'ACTION EN BREF



Le PA s'explique par des mouvements purement **passifs** des ions Na et K au long de leurs gradients électrochimiques. Ces mvts sont simplement autorisés ou interdits par l'ouverture et la fermeture de **canaux sélectifs** au Na et au K.

TOXINES POLYPEPTIDIQUES DE VENIN DE SCORPIONS

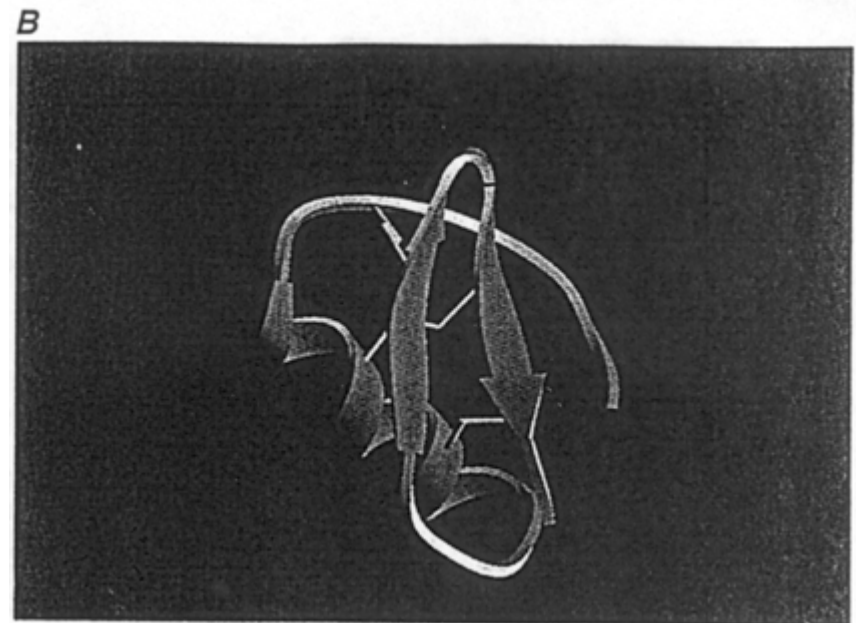


Structure A

60-70 AA, 4 ponts S-S

Canal Na⁺

- Toxines alpha (africains)
 bloque inactivation
- Toxines beta (américains)
 bloque activation



Structure B (charybdotoxine)

37 AA, 3 ponts S-S

Canal K⁺ (Kdr & K(Ca⁺⁺))

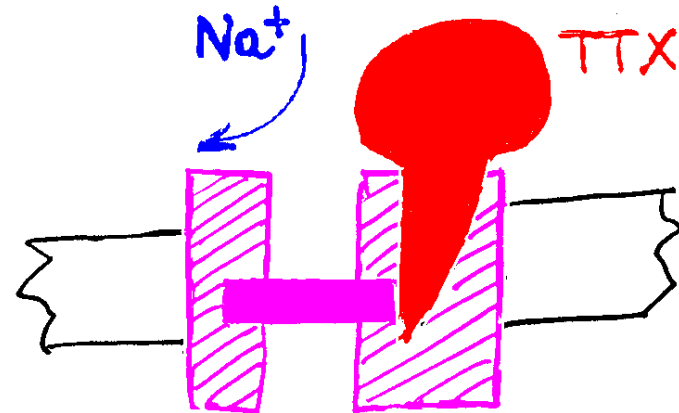
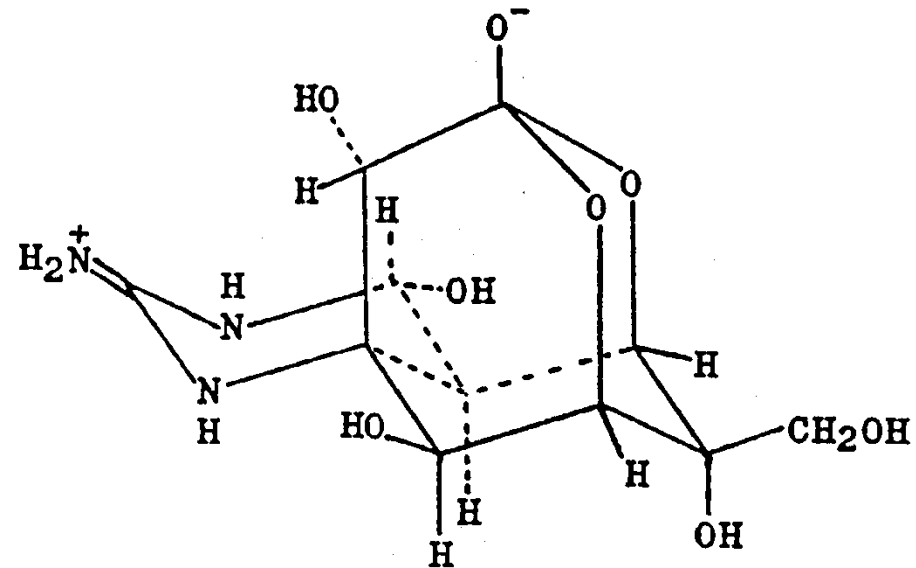
- Canaux rectification
 retardée (pot. d'action)
- Canaux K⁺ sensibles
 -au calcium

Les structures A et B présentent un thème structural unique
 Mais seulement 6 AA identiques en même position dans toutes les toxines

CYS---**CYS** AA AA AA **CYS** --- **GLY** AA **CYS** --- **CYS** AA **CYS** --- ²⁴

ALCALOÏDES ACTIFS SUR CANAL Na⁺

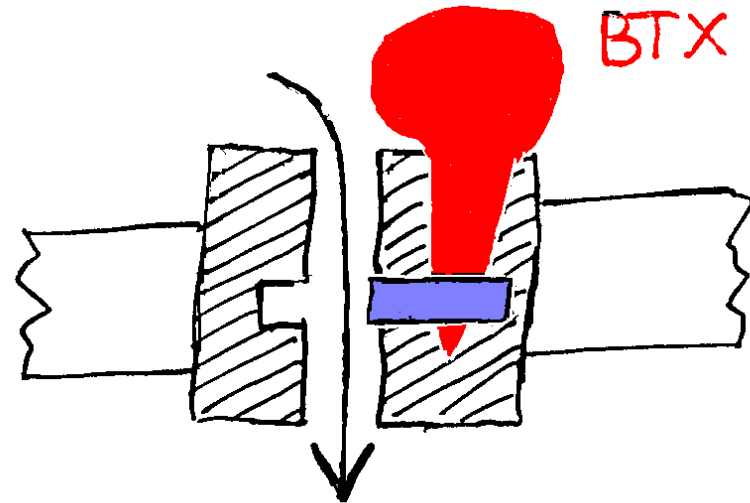
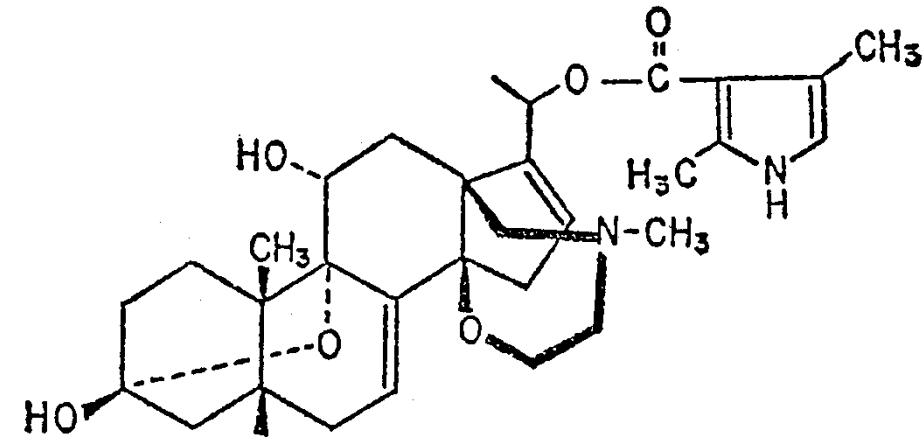
Térodotoxine TTX



TTX : ovaire et foie de poissons
Ordre des Tetraodontiformes
(ex *Spheroides rubripes*)
Japon
DL50 = 10 µg/kg (souris)

Blocage
En position
fermée

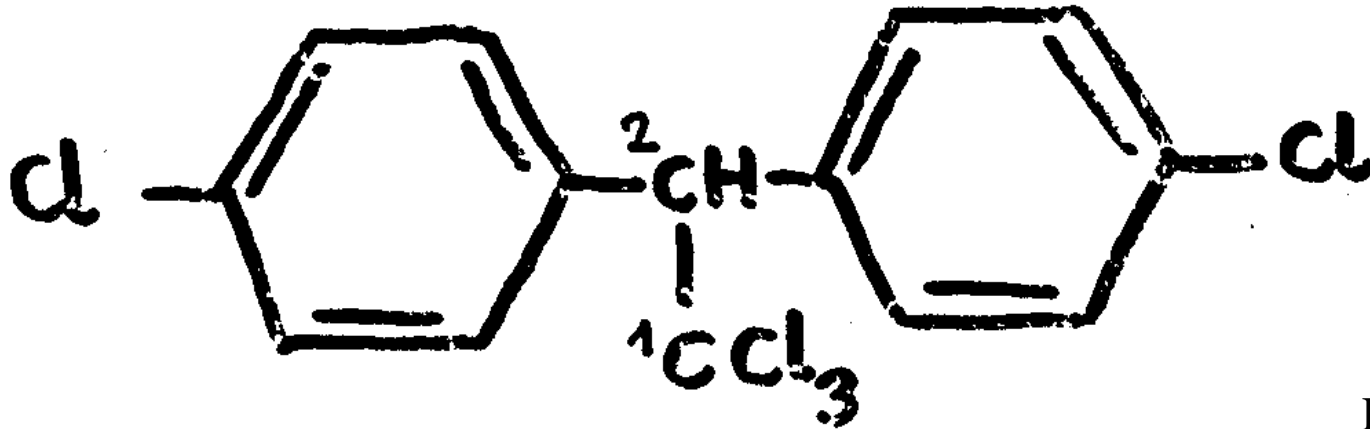
ALCALOÏDES ACTIFS SUR CANAL Na⁺ Batrachotoxine BTX



BTX : peau de grenouille
Phyllobates aurotaenia
Colombie (poison de flèches)
DL50 = 1 µg/kg (souris)

Blocage
en position
ouverte
TTX antagoniste de BTX

INSECTICIDES ACTIFS SUR CANAL Na⁺ DDT



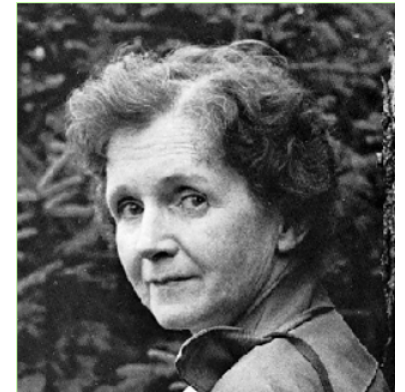
p,p'-dichloro-diphényl-
trichloro-éthane
ou

2,2-bis (p-chlorophenyl)-
1,1,1-trichloroéthane

Synthèse: 1874
Activité : Paul Muller
(GEIGY) en 1939



Paul Muller (1899-1965)
Nobel 1948

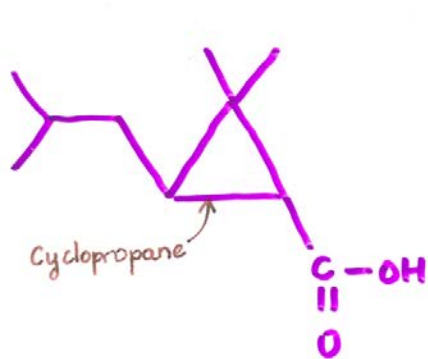


Rachel Carlson (1967-1964)

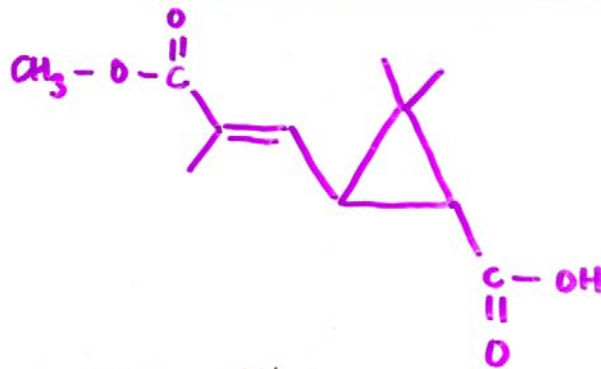
INSECTICIDES ACTIFS SUR CANAL Na⁺

Pyréthrines

Extraits de fleurs séchées de *Chrysanthemum pyrethrum*
 Connues depuis plusieurs siècles (poudre persane, poudre de Dalmatie)
 Production : Kenya, Tanzanie – Quantité insuffisante
 Propriétés insecticides : puissant, non-toxique pour vertébrés, *photolabile*
 Synthèse totale : impossible, 144 stéréoisomères possibles



Acide chrysanthémique



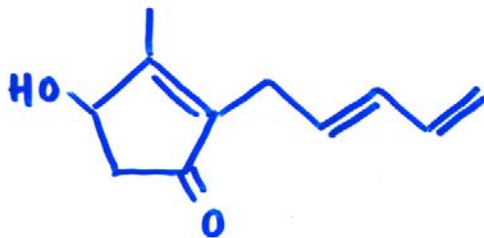
Acide pyréthrique

ACIDE

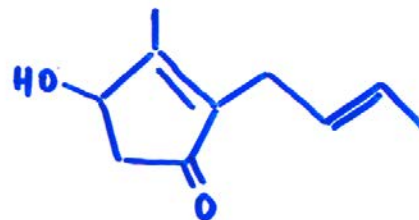
chrysanth. pyrèthr.

PYRETHRINE I	PYRETHRINE II
CINERINE I	CINERINE II

ALCOOL
 Pyrethr.
 Cinerol.



Pyréthrolone



Cinérolone

INSECTICIDES ACTIFS SUR CANAL Na⁺

Pyréthroïdes

ALLETHRINE (1949)

- 8 isomères, *photolabile*

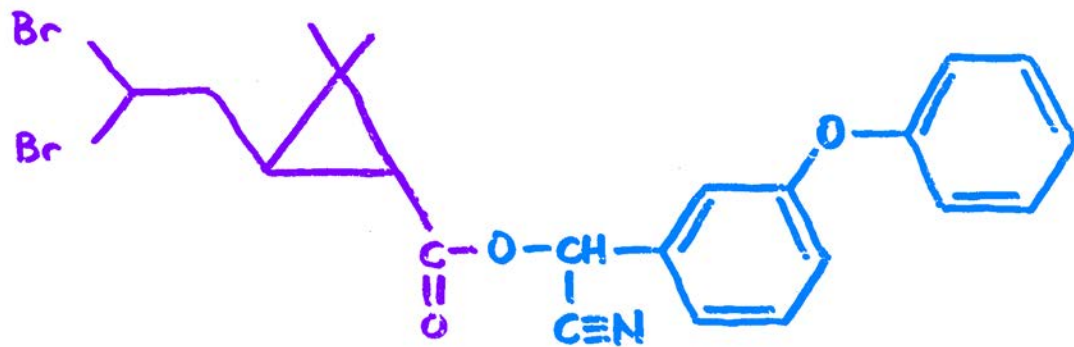
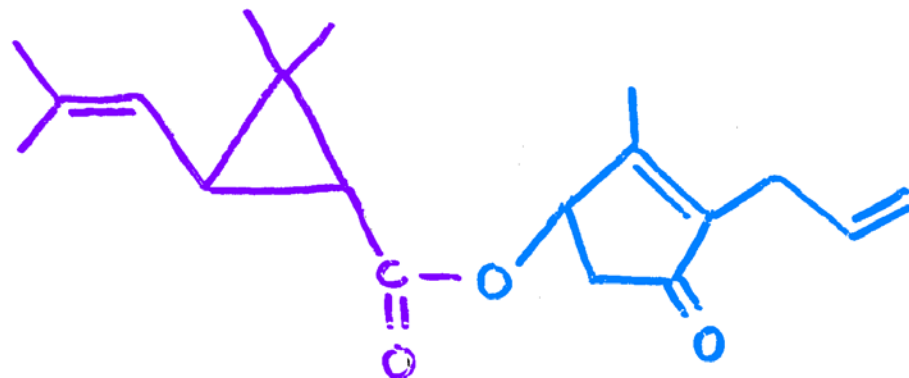
BIOALLETHRINE

- 2 isomères

S.BIOALLETHRINE

- 1 isomère

(seul insecticide sur les 8)



Ac. d-cis dibromo
chrysanthémique

Alcool cyano-phénoxy-
benzylique

ESTERS DU PHENOCYANAOL

Elliot (GB, 1974)

- 8 isomères, *photostable*

DÉCAMÉTRINE

- 1 isomère à propriété

insecticide maximum

(ROUSSEL-UCLAF)

Synthèse stéréosélective industrielle

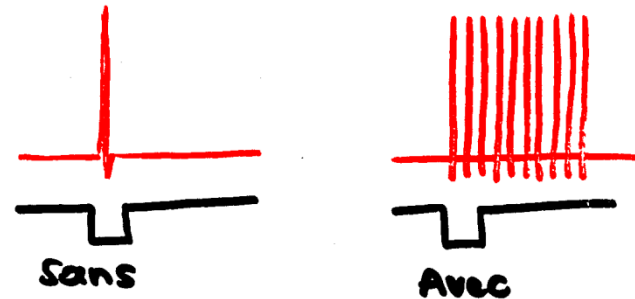
INSECTICIDES ACTIFS SUR CANAL Na⁺

DDT, pyréthrinés, pyréthrinoïdes

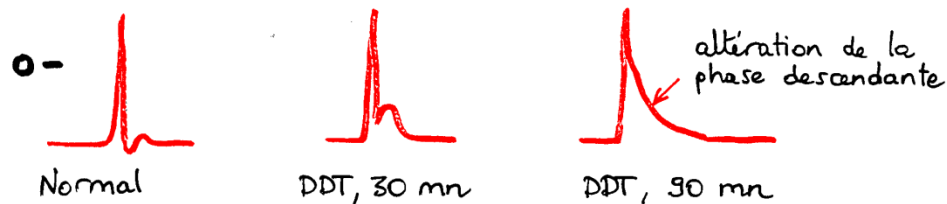
1. EFFETS SUR L'ANIMAL ENTIER

Hyperexcitabilité et tremblements
Convulsions toniques (rigidité)
& cloniques (contraction/relâchement)
Faiblesse & prostration

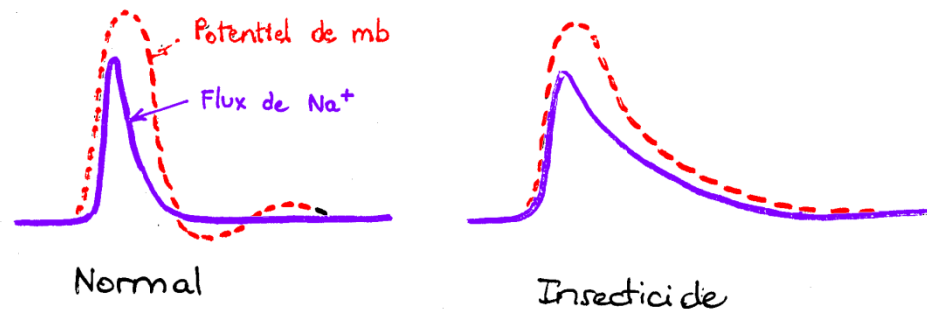
2. EFFETS SUR LE NEURONE



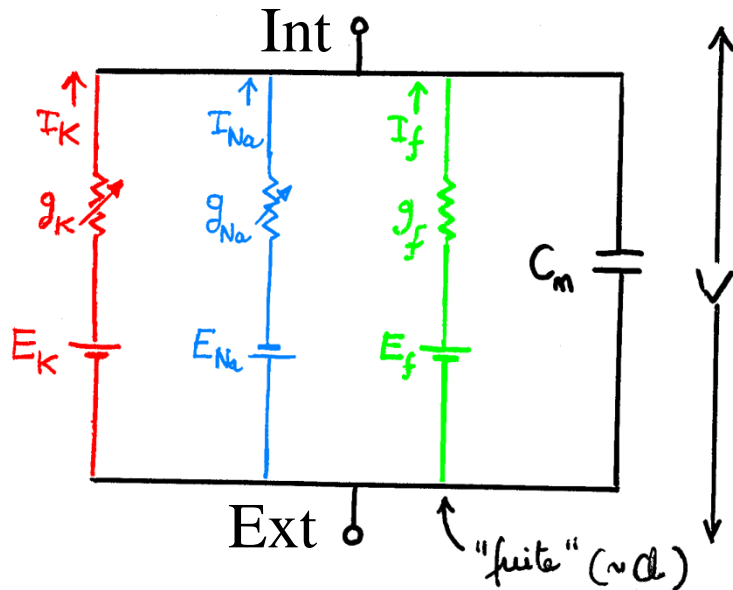
3. EFFET SUR LE POTENTIEL D'ACTION



4. EFFET SUR LE FLUX ENTRANT DE Na⁺



MODÈLE D'UN ÉLÉMENT DE MEMBRANE



$$I = I_K + I_{Na} + I_f + C_m \frac{dV}{dt}$$

PHENOMENE	MODELE	UNITE
Potentiel d'éq.	Pile E_{ion}	Volt
Perméabilité	Conductance $g_{ion} = 1/R_{ion}$	Siemens

Loi d'Ohm $I_{ion} = g_{ion}(V - E_{ion})$ $V - E_{ion}$ gradient électrochimique

$$I_K + I_{Na} = 0 \quad g_K(V - E_K) + g_{Na}(V - E_N) = 0$$

$$V = \frac{g_K E_K + g_{Na} E_{Na}}{g_K + g_{Na}}$$

$$\alpha = \frac{g_K}{g_{Na}} = -\frac{V - E_{Na}}{V - E_K}$$

APPLICATION DU MODÈLE

$$\alpha = \frac{g_K}{g_{Na}} = -\frac{V - E_{Na}}{V - E_K}$$

Les forces osmotiques varient peu $E_{ion} = \textit{constante}$
 $E_K = -90 \text{ mV}$ $E_{Na} = 60 \text{ mV}$ (motoneurone de chat)

AU POTENTIEL DE REPOS $V = E_r = -70 \text{ mV}$

$$\alpha = \frac{g_K}{g_{Na}} = -\frac{-70 - 60}{-70 + 90} = \frac{130}{20} = 6,5$$

$$g_{Na} = 0,15 g_K$$

AU POTENTIEL DE POINTE $V = +40 \text{ mV}$

$$\alpha = \frac{g_K}{g_{Na}} = -\frac{40 - 60}{40 + 90} = \frac{20}{130} = 0,15$$

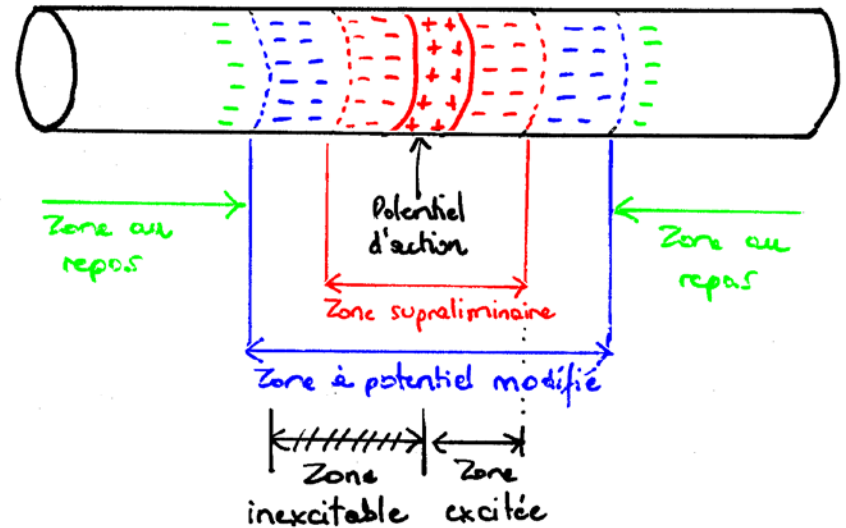
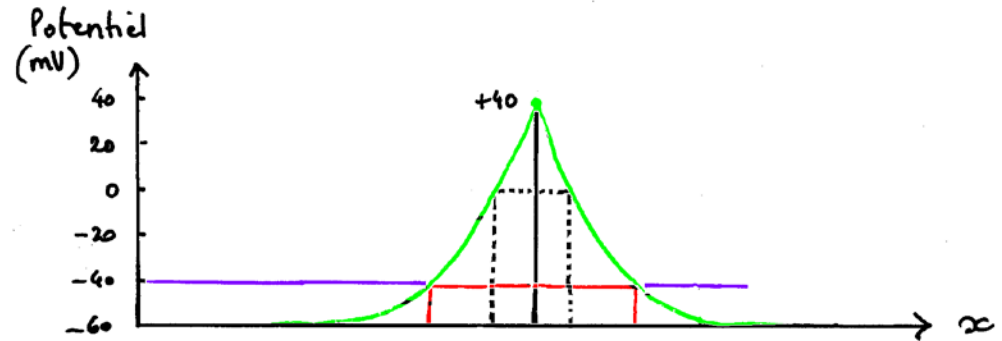
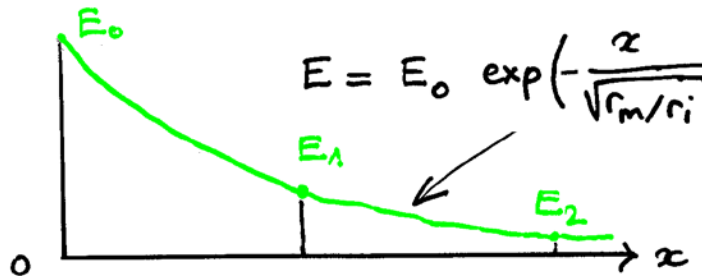
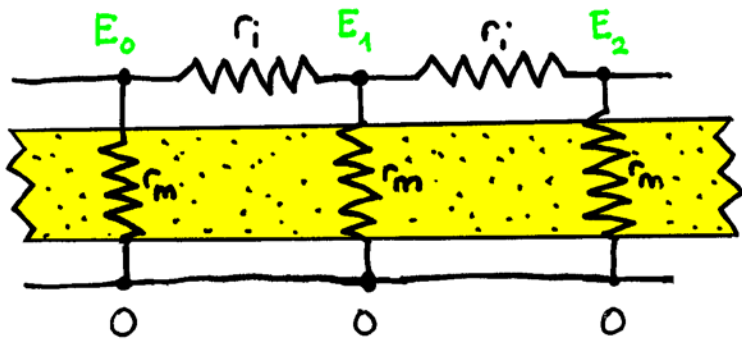
$$g_{Na} = 6,5 g_K$$

Rapport des perméabilités serait 40 fois moindre qu'au repos

PROPAGATION DU POTENTIEL D'ACTION

Modèle du câble

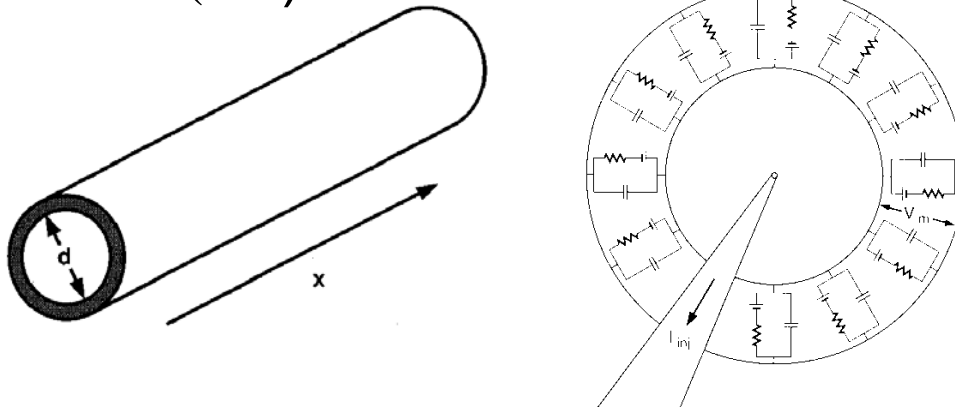
Mb = câble électrique



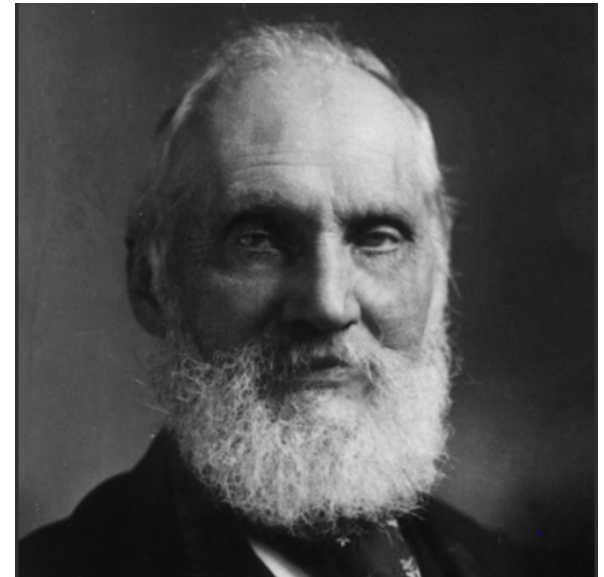
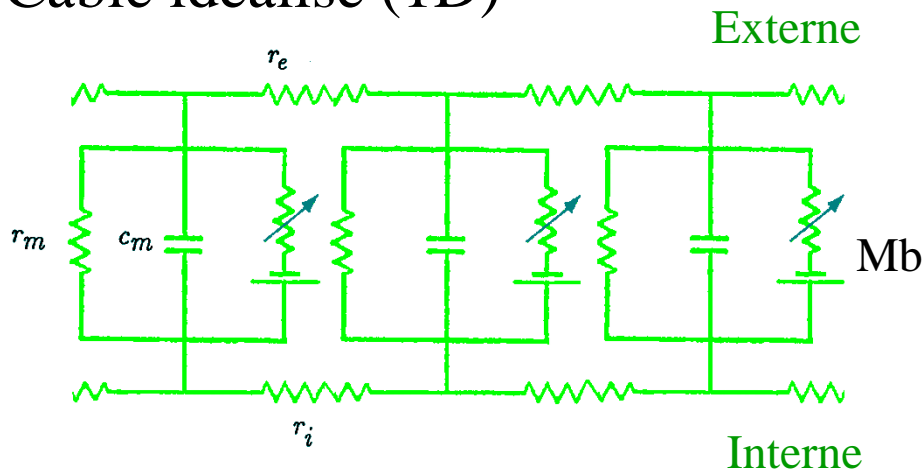
Propagation unidirectionnelle

Quelle différence y a-t-il entre un neurone et un câble transatlantique ?
MEMBRANE = CÂBLE UNIDIMENSIONNEL

Câble réel (3D)



Câble idéalisé (1D)

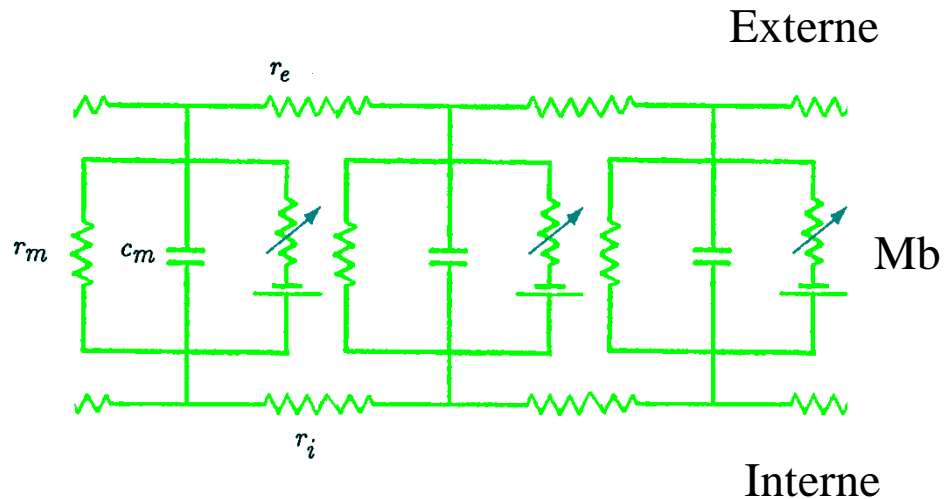


William Thomson, baron Kelvin
 1827-1904
 Câble = 1857-1858

ÉQUATION DU CÂBLE UNIDIMENSIONNEL

Pour calculer le potentiel récepteur V et sa propagation

Temps T (en secondes)
 Abscisse X (en micromètres)
 Voltage $V(X, T)$
 Conductance $g(X, T) = r_m G(X, T)$
 EDO : éq. différentielle ordinaire
 EDP : éq. aux dérivées partielles



$$\text{EDP } x, t \quad -\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{\partial V}{\partial t} + V + g(V - E) = 0$$

EDO x
EDO t

$$x = \frac{X \text{ (en } \mu\text{m)}}{\lambda} \text{ avec constante d'espace} \quad \lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i + r_e}}$$

$$t = \frac{T \text{ (en s)}}{\tau} \text{ avec constante de temps} \quad \tau = r_m C_m$$

ÉQUATIONS DU P.A. DE HODGKIN ET HUXLEY

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + I_K + I_{Na} + I_f$$

En un point
var : t

Courant potassique I_K

$$I_K = g_K (V - E_K) \quad \text{COURANT POTASSIQUE}$$

Conductance
potassique
 $g_K(V, t)$

pot. mb.
 $V(t)$

pot. d'éq.
du K^+
 E_K

$$g_K = g_{Kmax} \cdot p \quad \text{fraction de canaux ouverts (probabilité d'ouverture)} \quad p(V, t)$$

$$p = n^4 \quad n \text{ probabilité d'un "élément" d'être dans un "état permisif"} \quad n(V, t)$$

$0 \leq p \leq 1 \quad 0 \leq n \leq 1$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (1-n) - \beta_n n$$

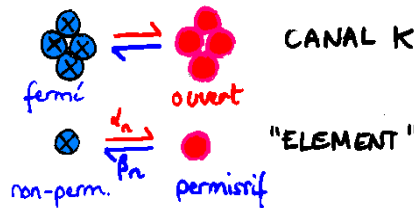
$$\alpha_n = \frac{0,01(V+10)}{\exp\left(\frac{V+10}{10}\right) - 1}$$

$$\beta_n = 0,125 \exp\left(\frac{V}{80}\right)$$

$\alpha_n(V)$ et $\beta_n(V)$: τ_n de vitesse

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \quad \text{avec } n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n} \quad \tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$$

$$n(t) = n_\infty - (n_\infty - n_0) \exp\left(-\frac{t}{\tau_n}\right)$$



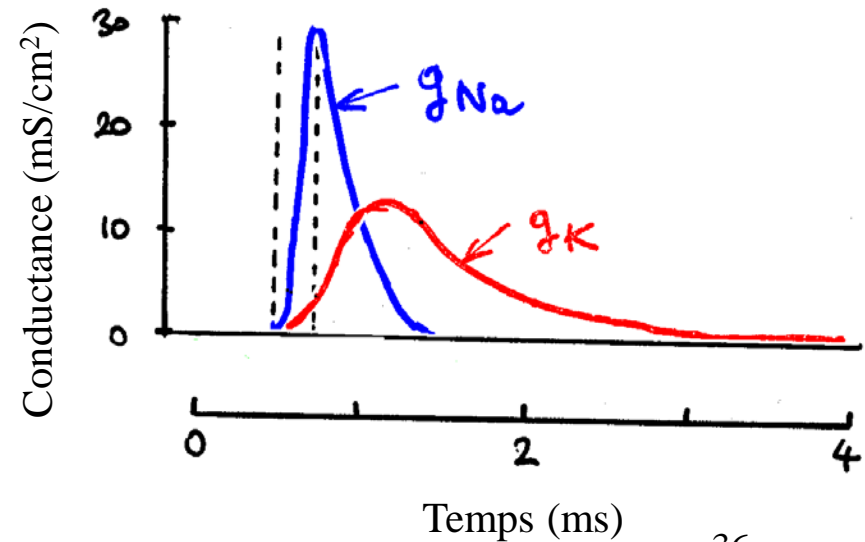
Courant sodique I_{Na}

$$I_{Na} = g_{Na} (V - E_{Na}) \quad \text{COURANT SODIQUE}$$

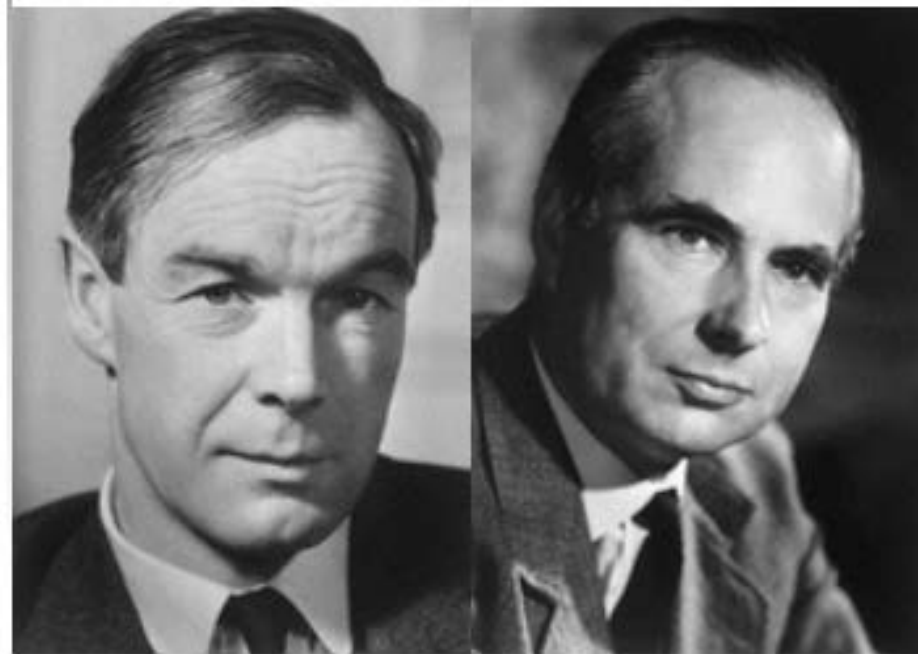
$$g_{Na} = g_{Na,max} \cdot q \cdot h$$

q probabilité d'être activé
h prob. de n'être pas inactivé.

$$q = m^3 \quad \frac{dm}{dt} = \dots \quad \frac{dh}{dt} = \dots$$



ÉQUATIONS DU P.A. DE HODGKIN ET HUXLEY



Alan Hodgkin (1914-1998)

Andrew Huxley (1917-2012)

Prix Nobel 1963

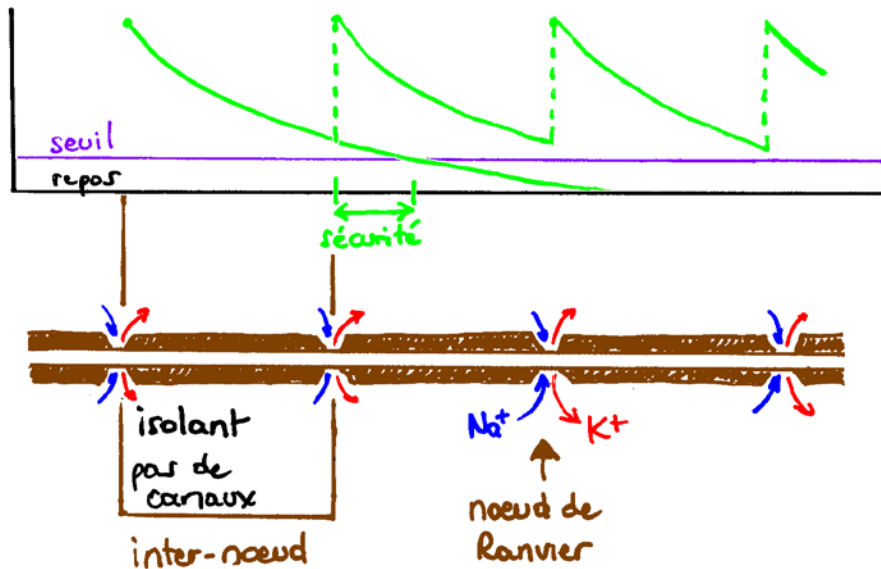
ACCROÎTRE LA VITESSE DE PROPAGATION

En augmentant le **diamètre de l'axone** (certains invertébrés)

$$V = k\sqrt{d}$$

Espèce	Diamètre	Vitesse
Crabe	30 μm	5 m/s
Calmar	500 μm	20 m/s
	x16	x4

En augmentant la **résistance membranaire** (vertébrés et crevette rose)



Conduction saltatoire

Exemples de neurones	d (μm)	V (m/s)
Douleur non myélinisées	0,5	1
Capteurs pression muscles	3	11
Mécanorécepteurs cutanés	9	55
Fuseaux musculaires	13	75

RÉSUMÉ CONDUCTION AXONIQUE

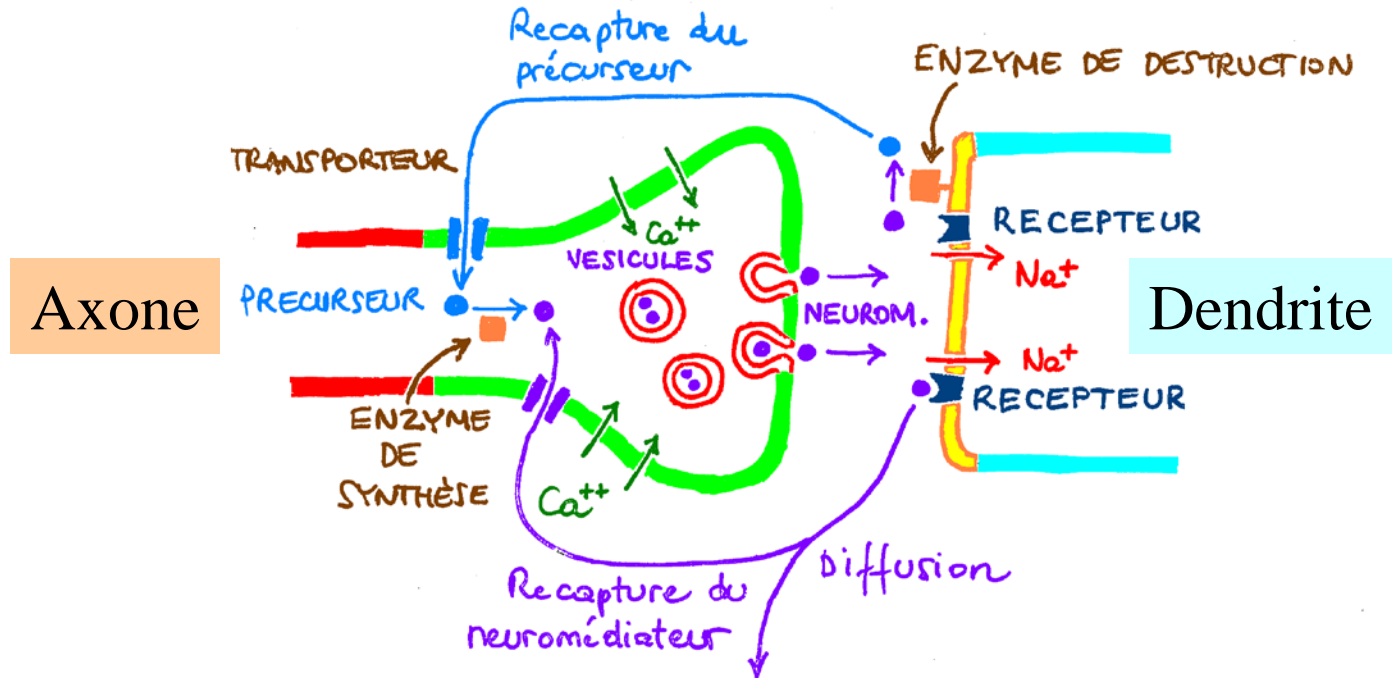
1. Le **neurone** = transmission rapide d'informations (sensorielles, motrices, etc.) le long de l'**axone**.
 2. Le signal = **potentiel d'action** (dépolarisation transitoire de la membrane).
 3. Origine du PA = mouvements d'**ions Na⁺** (dépolarisation) et **K⁺** (repolarisation).
4. Mécanismes = ouverture de **canaux Na⁺ puis K⁺** (retard = 1 ms) sous l'effet d'une dépolarisation puis période réfractaire.
5. Neurotoxicité axonique par **blocage** des canaux
 - K⁺ : toxines de scorpion, etc.
 - Na⁺ : toxines de scorpion, Alcaloïdes : TTX, BTX
 - Substances plantes : pyréthrine
 - Synthèse : DDT, pyrétrinoïdes

II

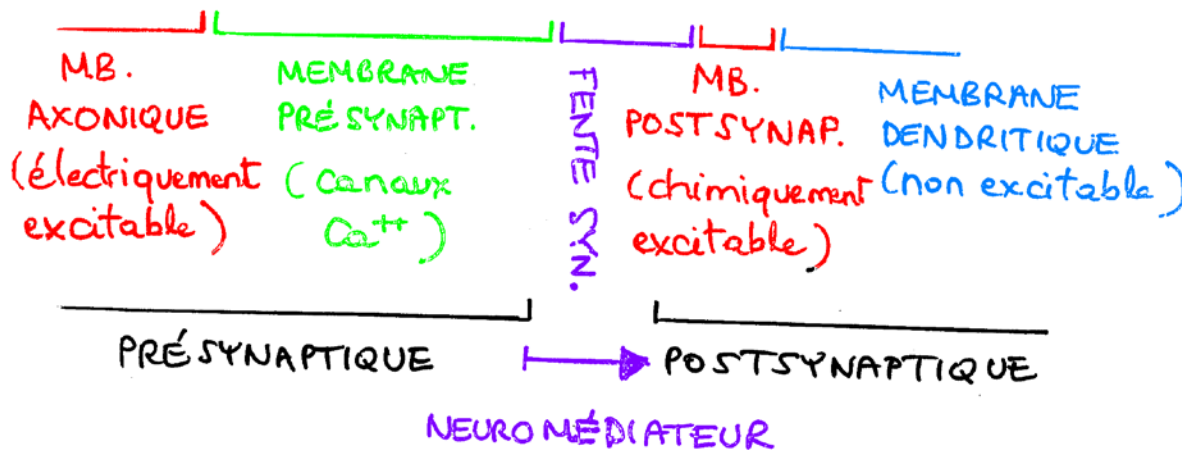
Transmission synaptique : LES POTENTIELS SYNAPTIQUES

1. Synapses et neuromédiateurs
2. Potentiels synaptiques
3. Couplage récepteurs-canaux

LA SYNAPSE

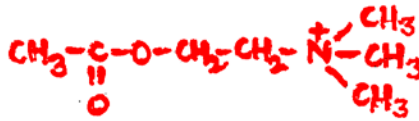


C. Sherrington
(1857-1952)
Nobel 1932



SYNAPSES CHOLINERGIQUES

Acétyl choline
(ACh)

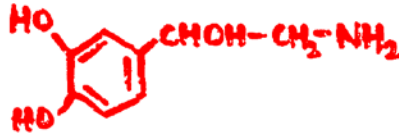


SYNAPSES AMINERGIQUES

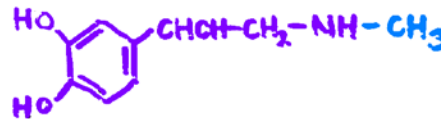
MONO-AMINES

CATHÉCOLAMINES

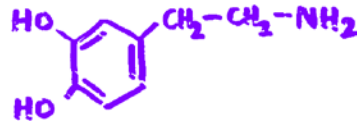
Noradrénaline
(NA)



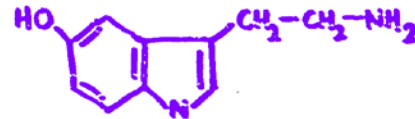
Adrenaline



Dopamine
(DA)



Sérotinine
(5-HT)

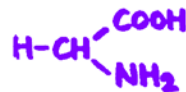


Octopamine



AMINES ~ ACIDES

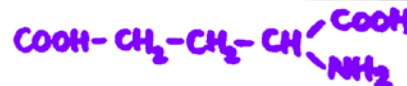
Glycine



Acide γ-amino butyrique
(GABA)



Glutamate



Aspartate



PRINCIPAUX NEUROMÉDIATEURS



Otto Loewi (1873-1961)
Nobel 1936

PRINCIPES GÉNÉRAUX RELATIFS AUX NEUROMÉDIATEURS

1. PRINCIPE DE DALE

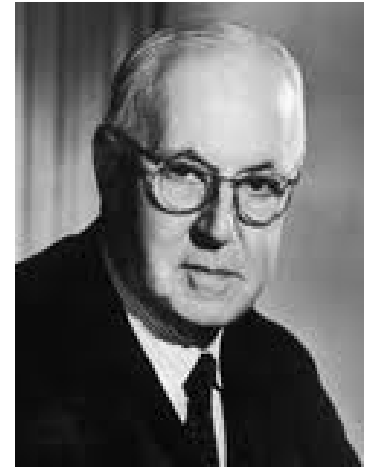
Un neurone donné ne libère qu'un seul neuromédiateur
à toutes ses terminaisons synaptiques.

Il ne possède qu'un seul système pour synthétiser,
stocker, libérer, inactiver un neuromédiateur et
recapturer ses produits de dégradation.

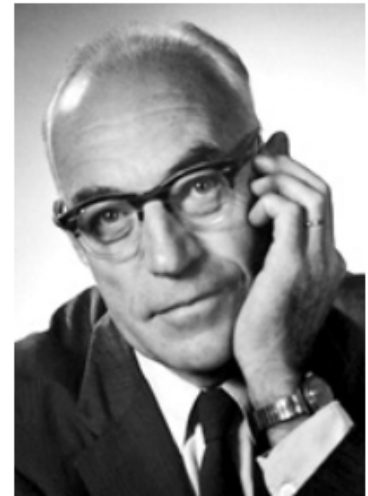
2. COROLLAIRE

Un neurone donné est soit excitateur, soit inhibiteur
(concept de spécificité fonctionnelle)

Il n'y a donc que deux types fondamentaux de neurones
dans le système nerveux : les neurones excitateurs
et les neurones inhibiteurs.



H. Dale (1875-1968)
Nobel 1936

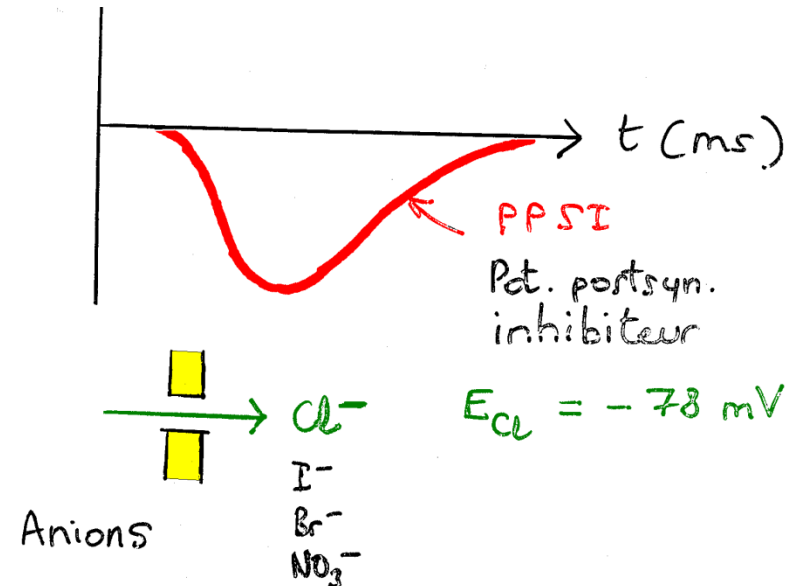
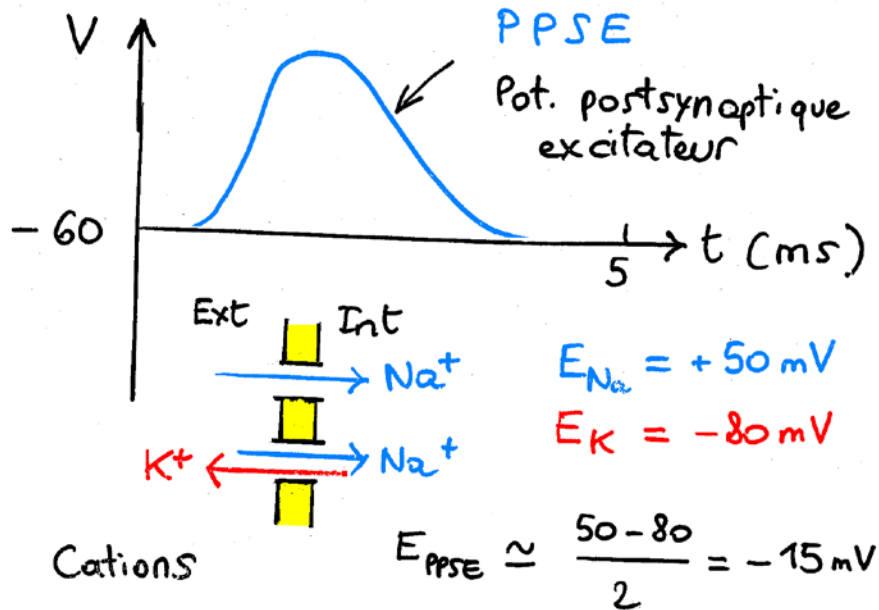


J.C. Eccles (1903-1997)
Nobel 1963

POTENTIELS POSTSYNAPTIQUES

- Excitateur

- Inhibiteur



Note : n'importe quel ion tel que $E_{\text{ion}} < V_{\text{seuil}}$ peut jouer un rôle inhibiteur (ex. motoneurone, $E_{\text{K}} = -90 \text{ mV}$ $E_{\text{Cl}} = -60 \text{ mV}$)

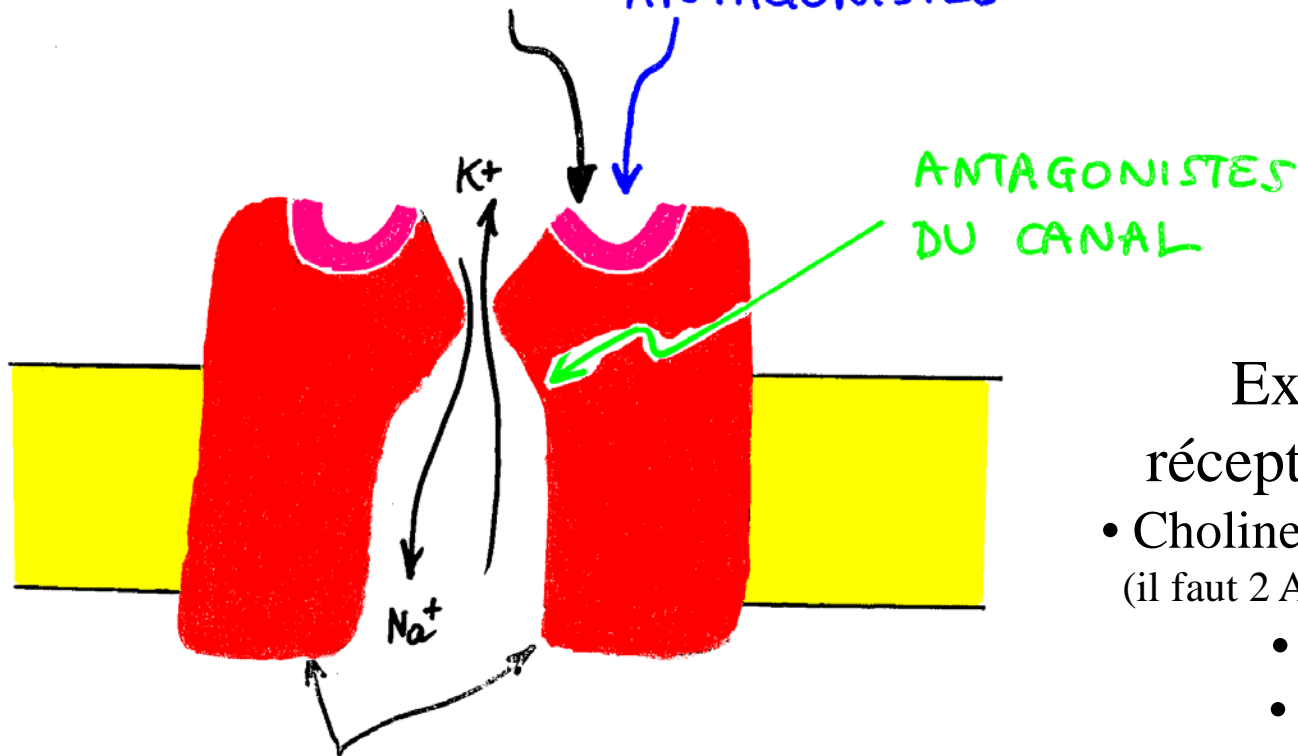
COUPLAGES RÉCEPTEURS CANAUX

Couplage direct (ionotropique)

Site récepteur du neuromédiateur

AGONISTES

ANTAGONISTES



ANTAGONISTES
DU CANAL

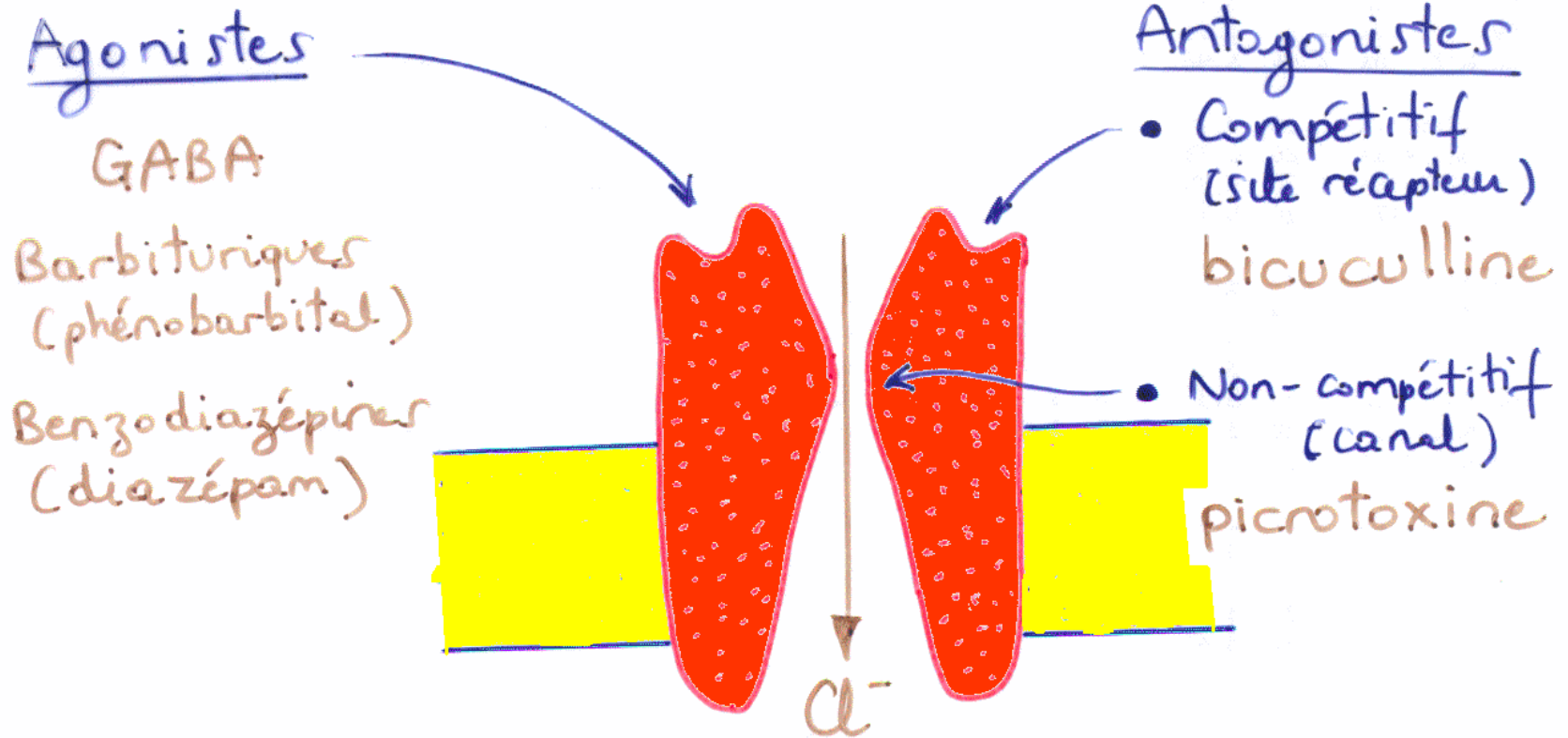
RÉCEPTEUR COMPOSÉ DE
PLUSIEURS SOUS-UNITÉS

Exemples de

récepteurs-canaux :

- Cholinergique nicotinique (il faut 2 Ach pour ouvrir canal)
 - GABA_A
 - Glutamate
 - Aspartate

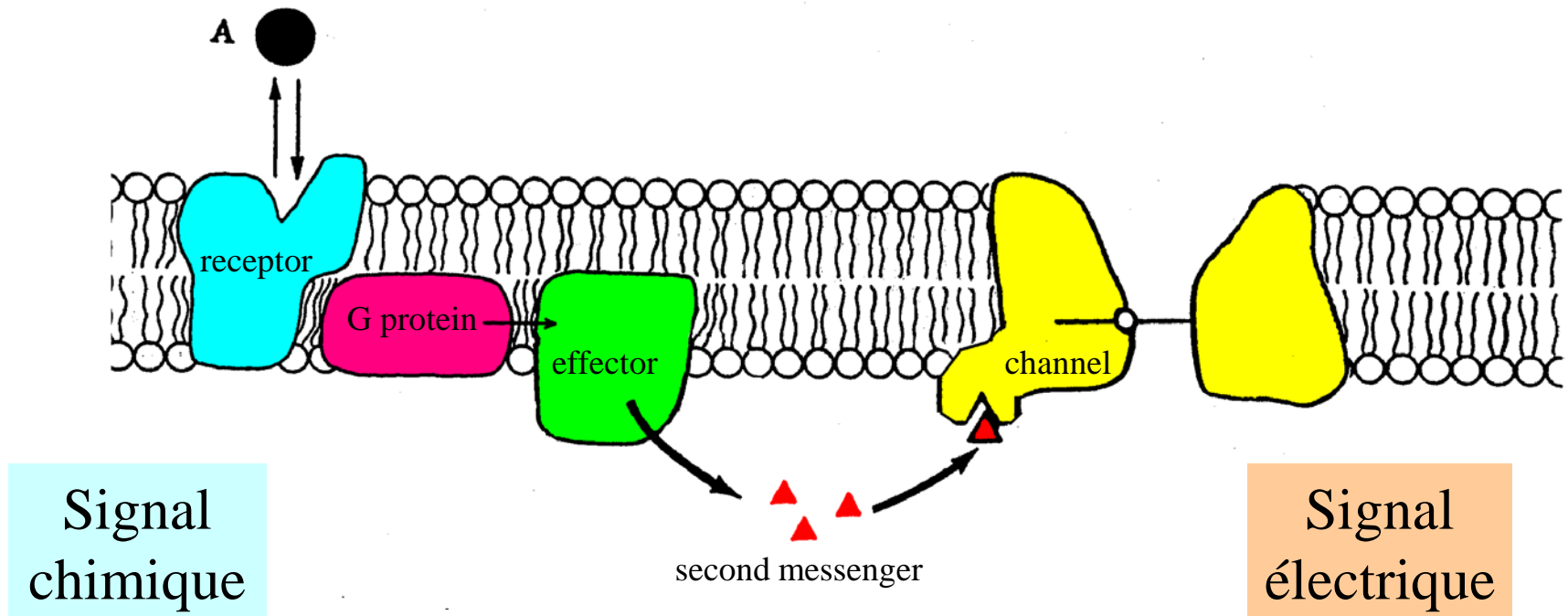
EXEMPLE DE RÉCEPTEUR IONOTROPIQUE: GABA A



Potentiel postsynaptique
inhibiteur (PPSI)

COUPLAGES RECEPTEURS CANAUX

Couplage indirect : protéine G et 2nd messenger (métabotrope)

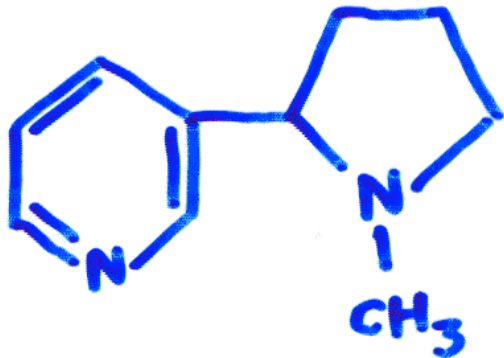


AMPLIFICATION

- Première étape : 1 récepteur R active plusieurs protéines G
- Seconde étape : 1 effecteur E produit plusieurs 2nd messagers
- Troisième étape : ouverture de canaux ioniques

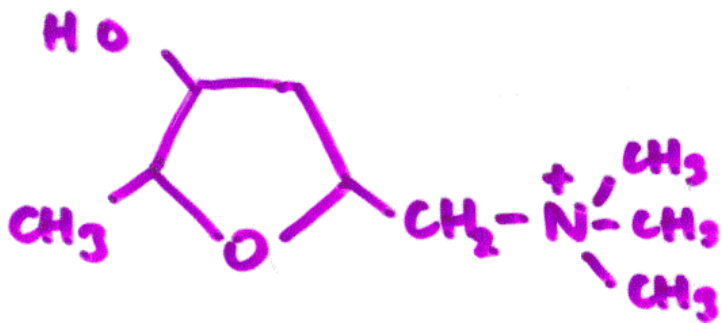
RÉCEPTEURS CHOLINERGIQUES NICOTINIQUES ET MUSCARINIQUES

AGONISTES

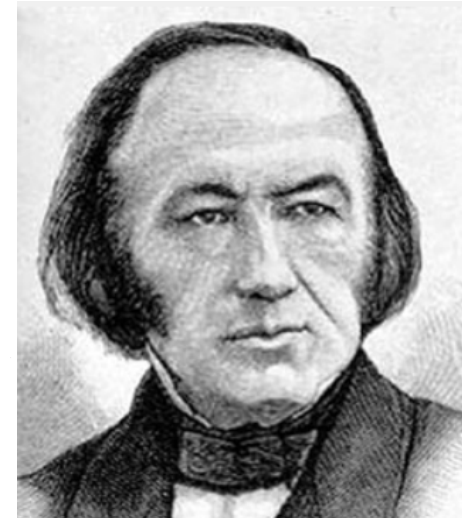
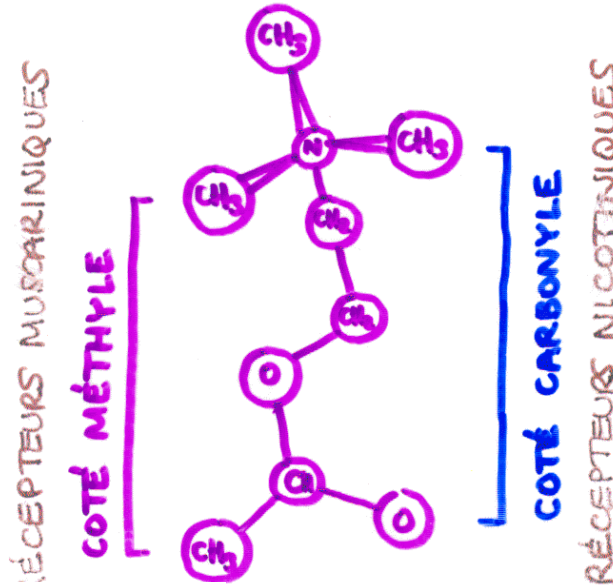


Nicotine

(3-(1-méthyl-2-pyrrolidinyl) pyridine)



Muscarine



Claude Bernard
(1873-1878)

Récepteurs nicotiques (ionotr.)

Agoniste : nicotine

Antagoniste : curare

Récepteurs muscariniques (métabotr.)

Agoniste : muscarine

Antagoniste : atropine

AGONISTE NICOTINIQUE « CLASSIQUE »

Même site que ACh

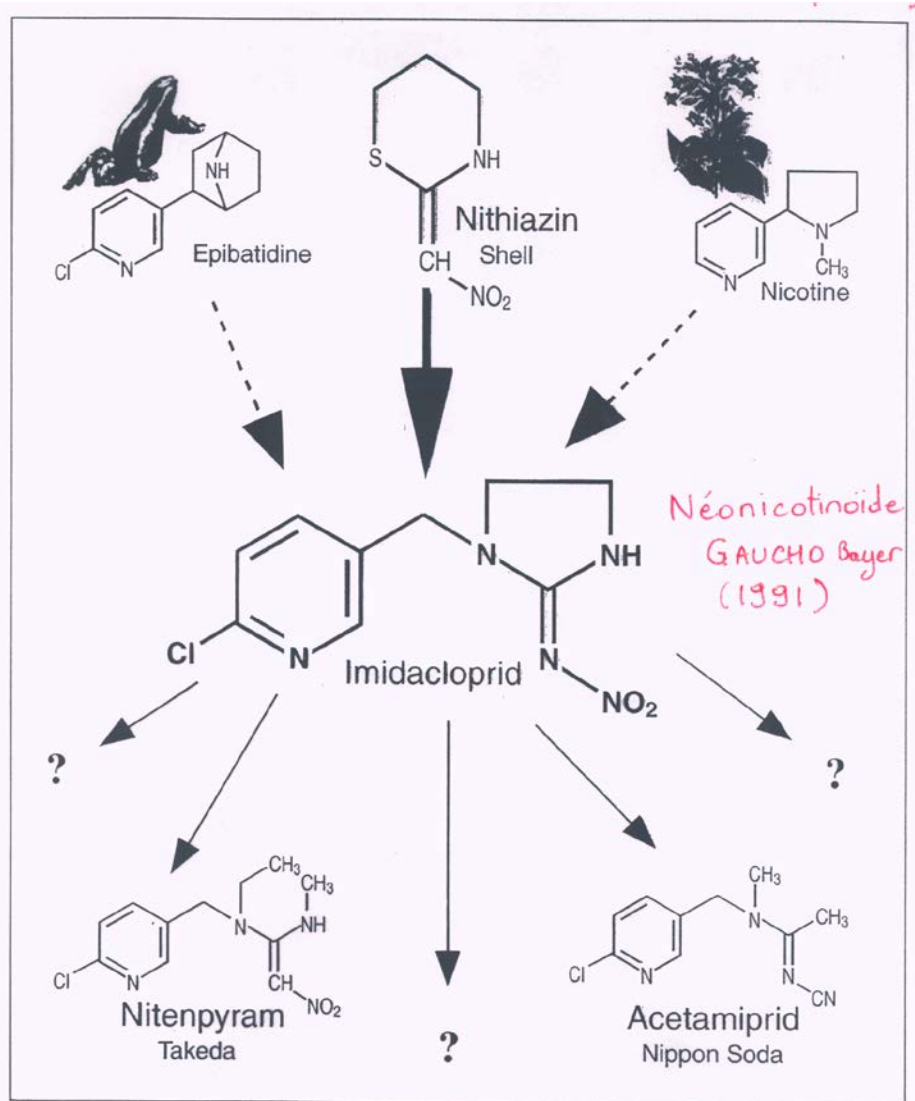


Fig. 1: Development of chloronicotinyls. The imidacloprid precursor (nithiazin), related natural compounds (nicotine, epibatidine), and succeeding compounds (nitenpyram, acetamiprid)

Imidacloprid

Néonicotinoïde

GAUCHO

Bayer (1991)

Sur semences et feuilles
(insecticide *systemique*)

Introduit en 1994 (semences tournesol)

Mortalité abeilles publique en 1997

Explication contestée

(pas d'effet sur abeilles arbres fruitiers)

Non confirmé dans 70 autres pays)

Suspension en France (1999)

Mortalité anormale abeilles se poursuit

Interdiction confirmée (2004, 2006)

Virus (AFSA, 2008)

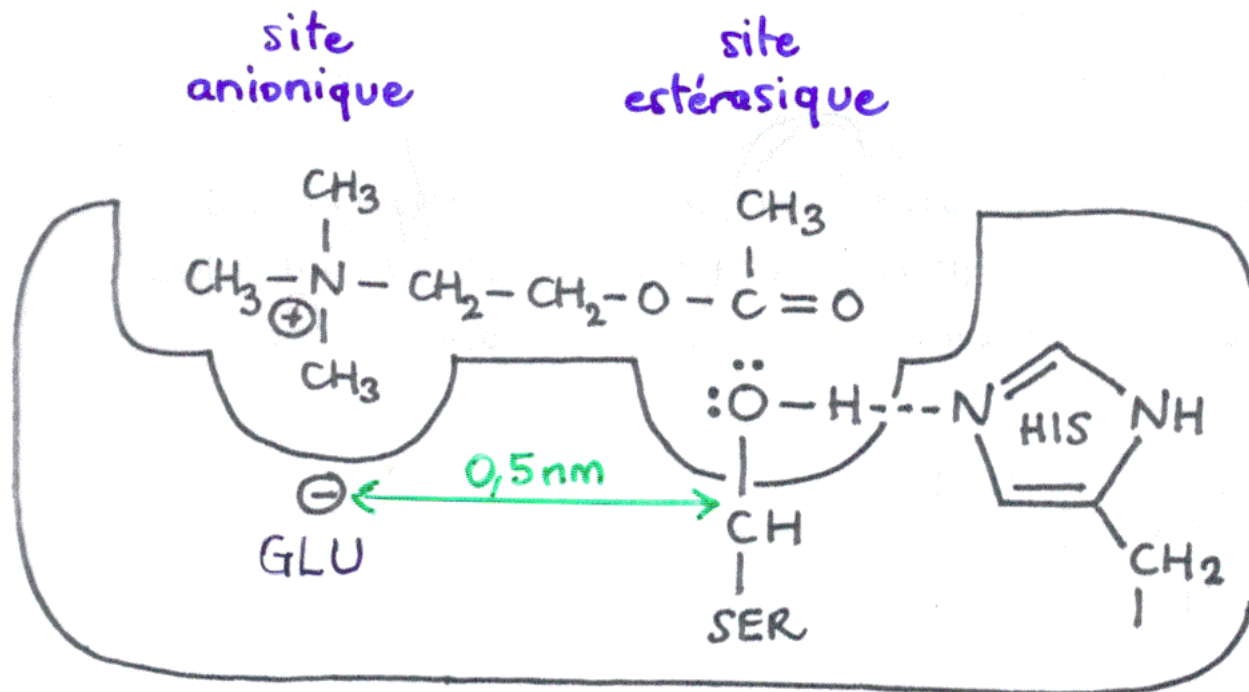
Champignon (*Nosema ceranae*)

Acarien (*Varroa*)

ENLÈVEMENT DES NEUROMÉDIATEURS DE LA FENTE

DESTRUCTION ENZYMATIQUE

Liaison ACh - AChase



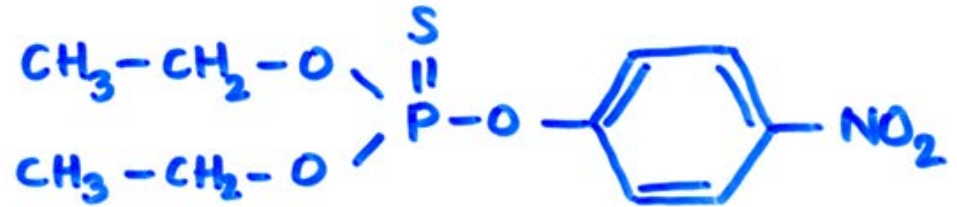
RÉACTION DE L'ACHase AVEC SON SUBSTRAT NORMAL OU UN INHIBITEUR

Organophosphorés

Mise au point: neurotoxique (39-45)

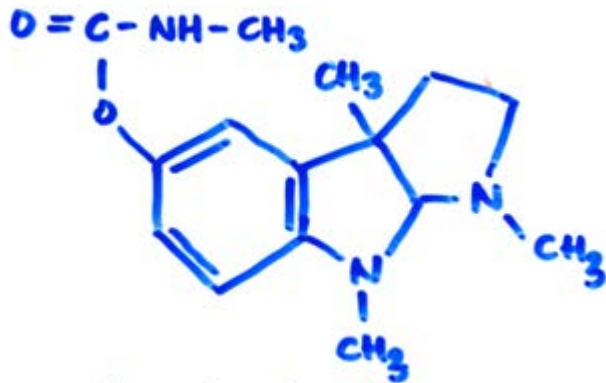
Action insecticide: G. Schrader

Parathion en agriculture (1944)



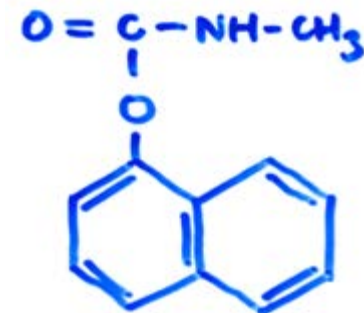
Parathion (diéthyl 4-nitrophényl phosphorothionate)

Carbamates



Esérine ou physostigmine

- Poison (Physostigma venenosum) en Afrique
- Principe actif isolé en 1864
- Structure établi en 1925
- Mode d'action anti-AChase en 1930 (Ergelhart et Loewi)
- Insecticide : NON (ionisable)

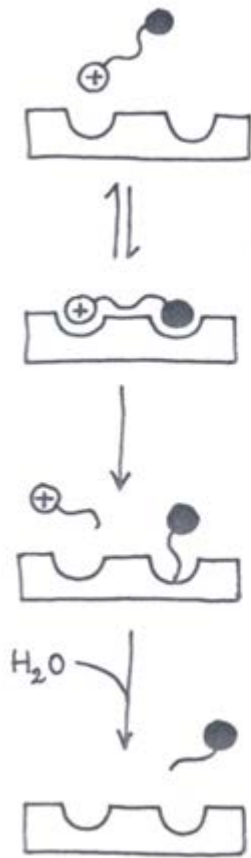


Carbaryl

(1-naphtyl N-méthylcarbamate)

- Mise au point : UNION-CARBIDE (1956)

RÉACTION DE L'ACHase AVEC SON SUBSTRAT NORMAL OU UN INHIBITEUR



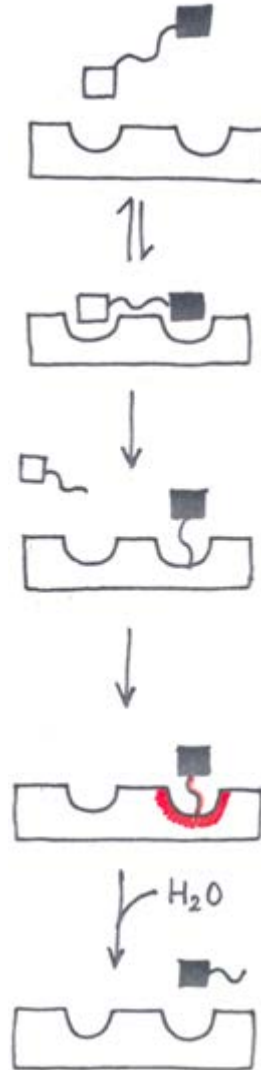
Approche du substrat

Formation d'un complexe réversible enzyme - substrat

Acétylation, phosphorylation ou carbamylation de l'enzyme sur le résidu sérine, avec libération du complément

Hydrolyse rapide de l'enzyme acétylée.

Substrat normal

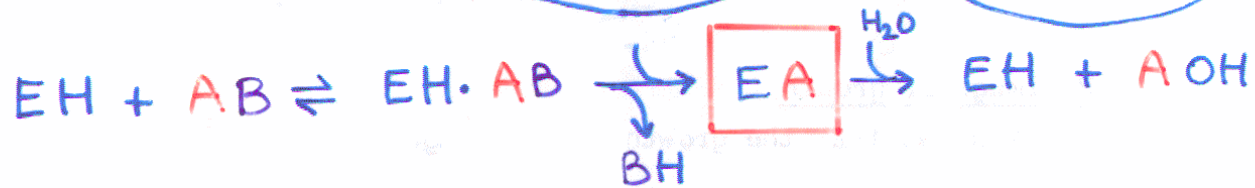
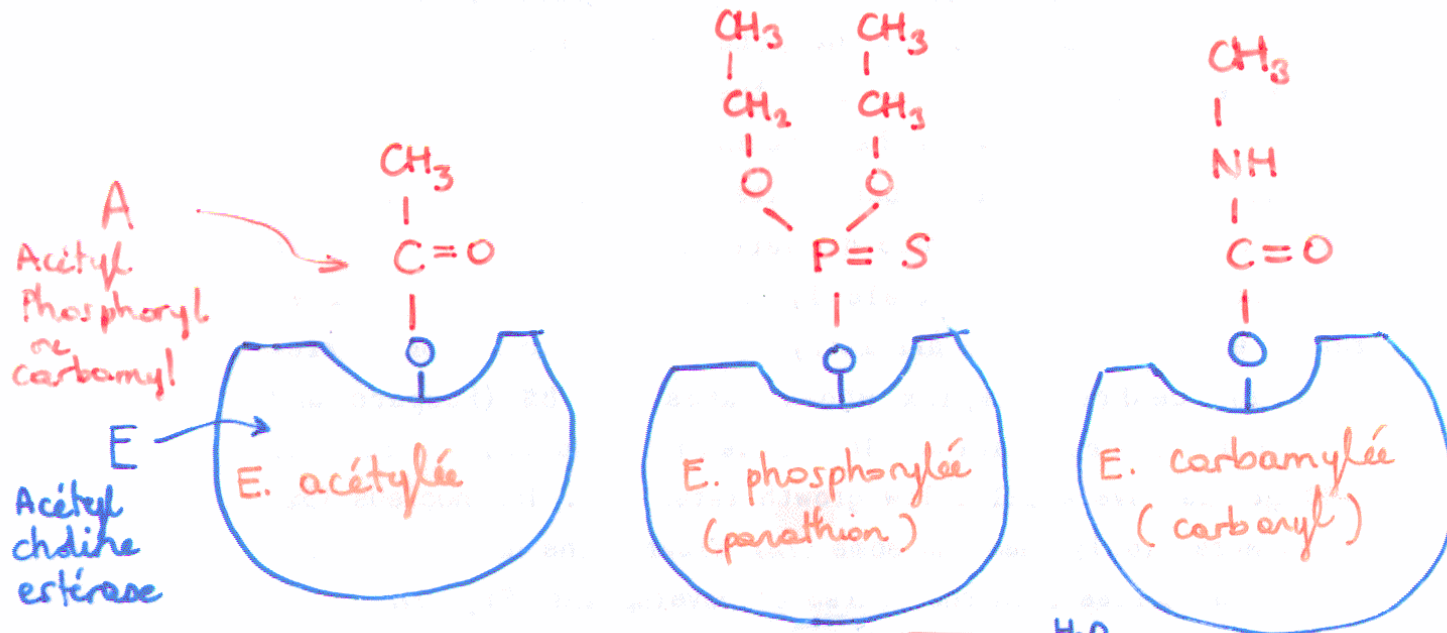


Hydrolyse très lente de l'enzyme phosphorylée ou carbamylée

Substrat anormal

MODE D'ACTION

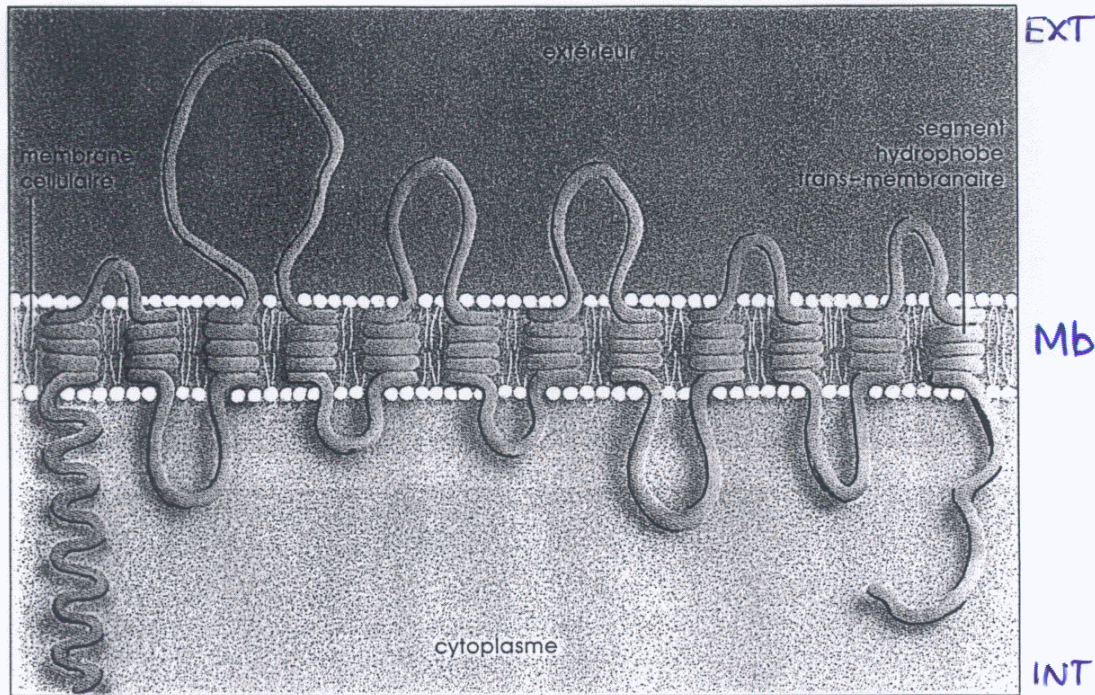
Organophosphorés et carbamates



Ralentissement de la vitesse
d'hydrolyse de l'enzyme phosphorylée
ou carbamylée

ENLÈVEMENT DES NEUROMÉDIATEURS DE LA FENTE

RECAPTURE DES NEUROMÉDIATEURS

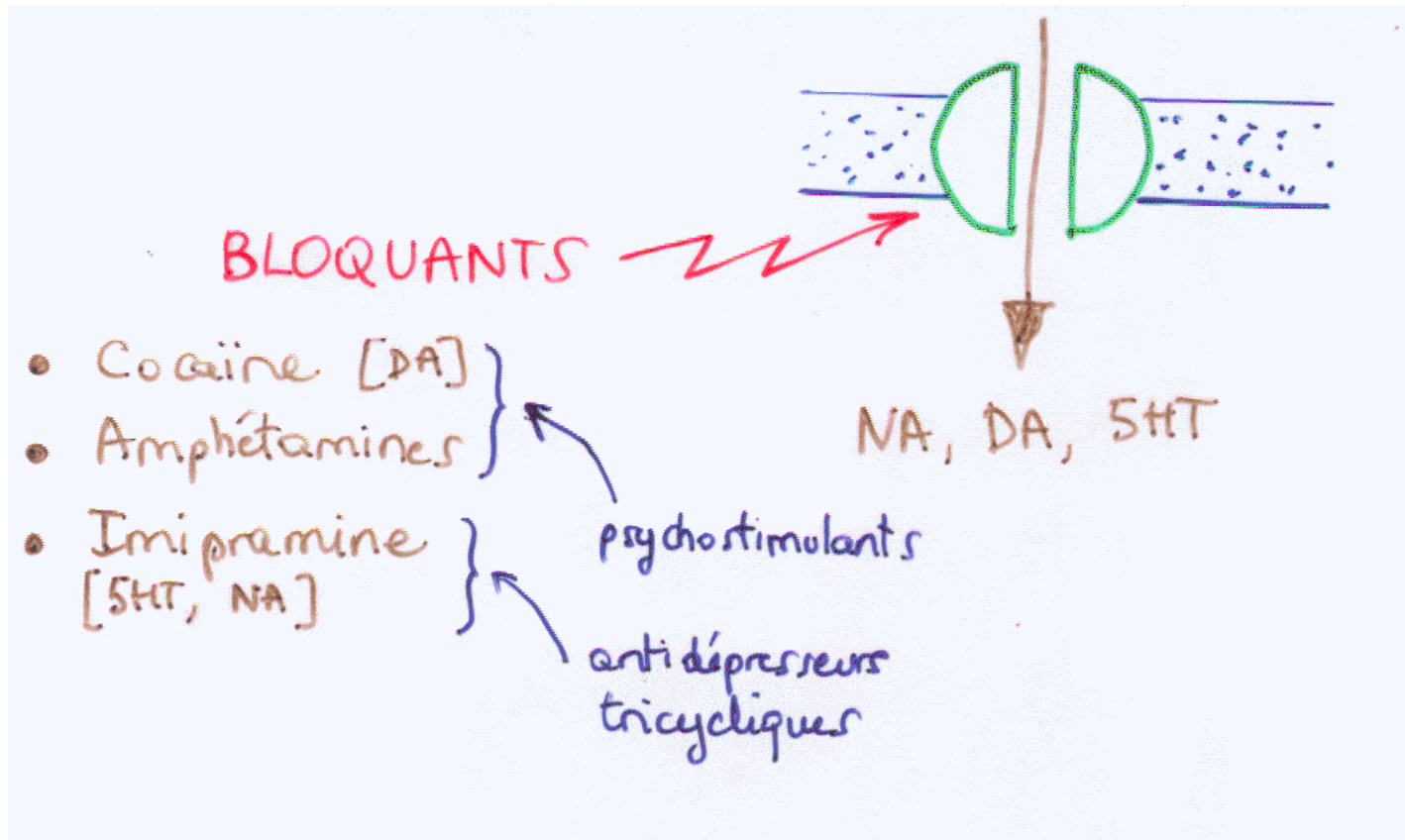


- TRANSPORTEURS
- | | |
|------------------|---------------------------------------|
| 1. GABA (1990) | } protéine purifiée |
| 2. NA (1991) | |
| 3. 5HT (1991) | } PCR
polymerase chain
reaction |
| 4. DA (1991) | |
| 5. Glutamate (?) | |

Environ 600 AA
50% identiques
12 segments trans-mb

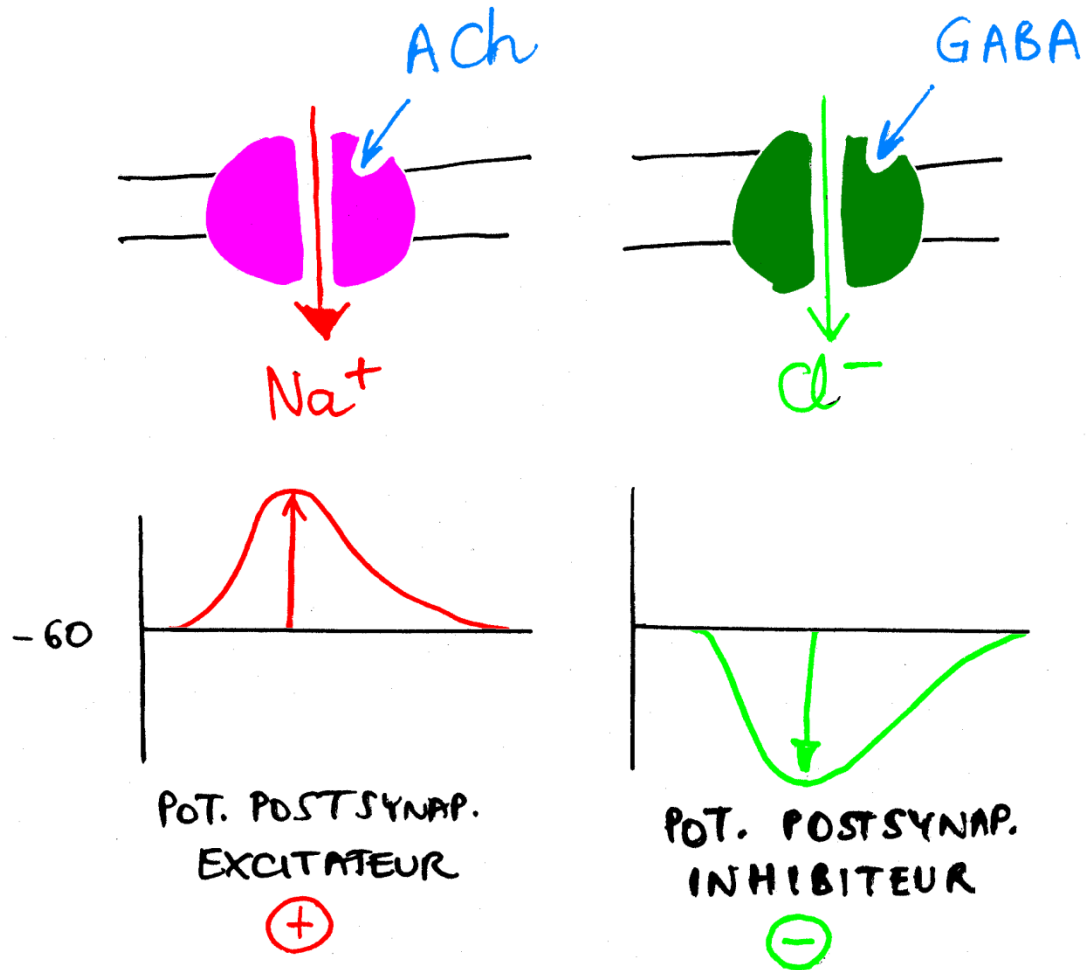
TRANSPORTEURS DES NEUROMÉDIATEURS

Antagonistes de la recapture des mono-amines :
Cocaïne, amphétamine, imipramine



LA SYNAPSE EN BREF

Un générateur de PPSE et de PPSI



RÉSUMÉ TRANSMISSION SYNAPTIQUE

1. Synapse = transmission **rapide** des informations
d'un neurone à un autre
présynaptique / fente synaptique / postsynaptique

2. Signaux chimiques = **neuromédiateurs**
synthèse, libération, réception, destruction/recapture
agonistes / antagonistes (neurotoxiques, médicaments)

3. Signaux électriques = **potentiels postsynaptiques**
canaux, base des traitements / calculs

4. **Excitation / Inhibition**
neuromédiateurs, PPS, synapses & neurones excit./inhib.

III

Systeme nerveux

CODAGE ET TRAITEMENT DE L'INFORMATION

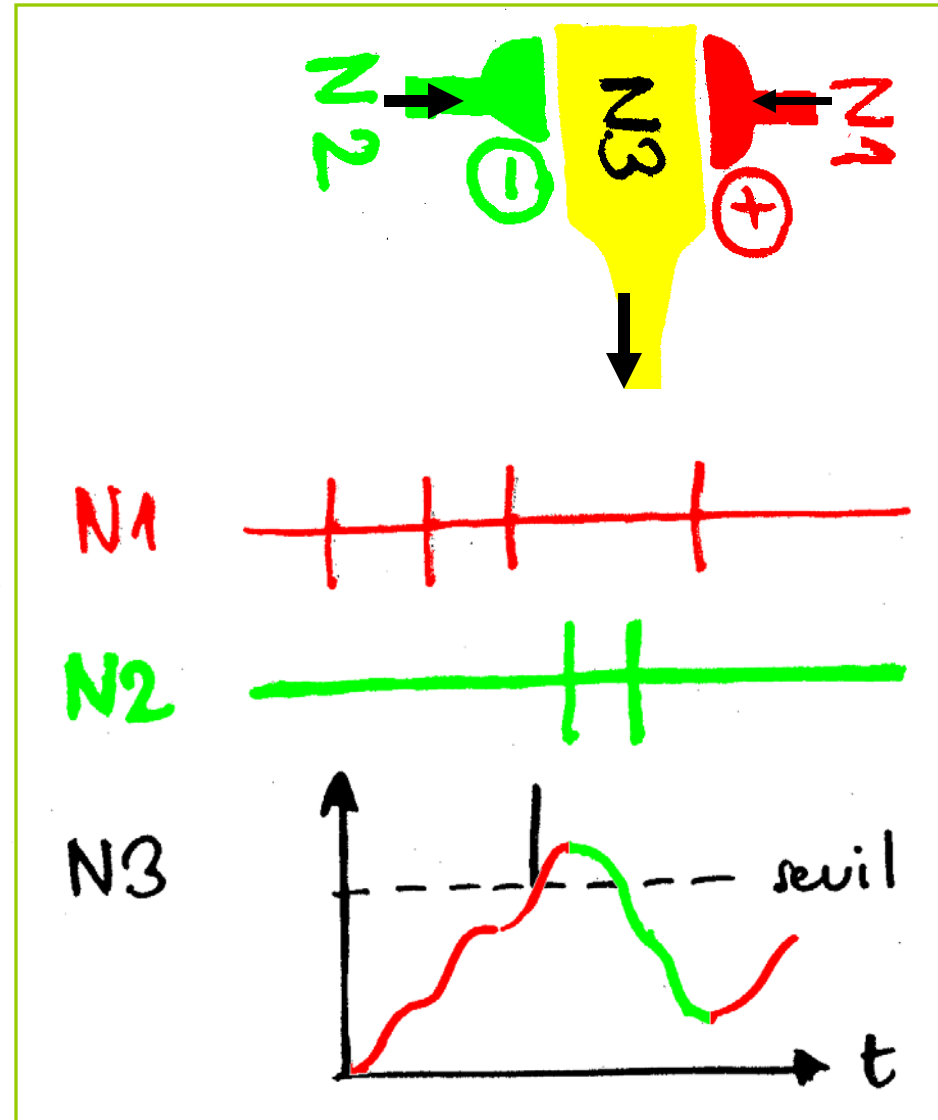
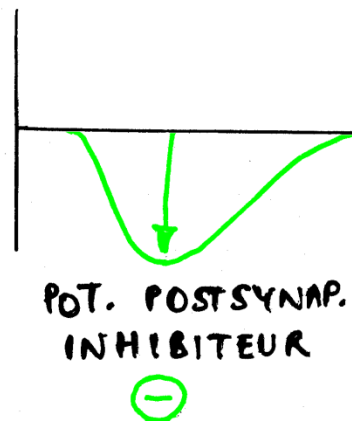
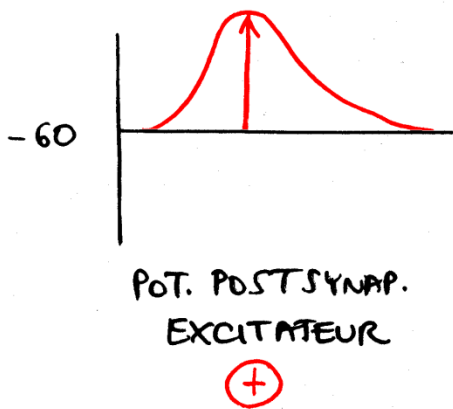
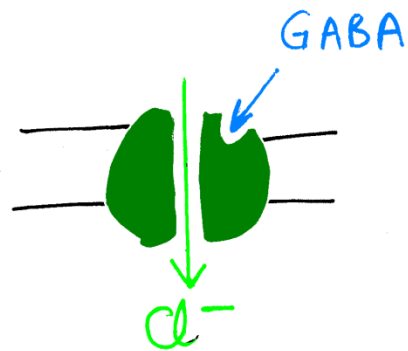
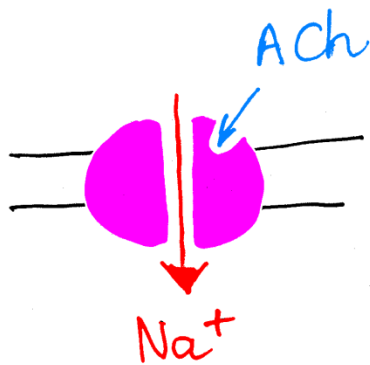
1. Traitement postsynaptique de l'information
(arborisation dendritique)

2. Codage de l'information

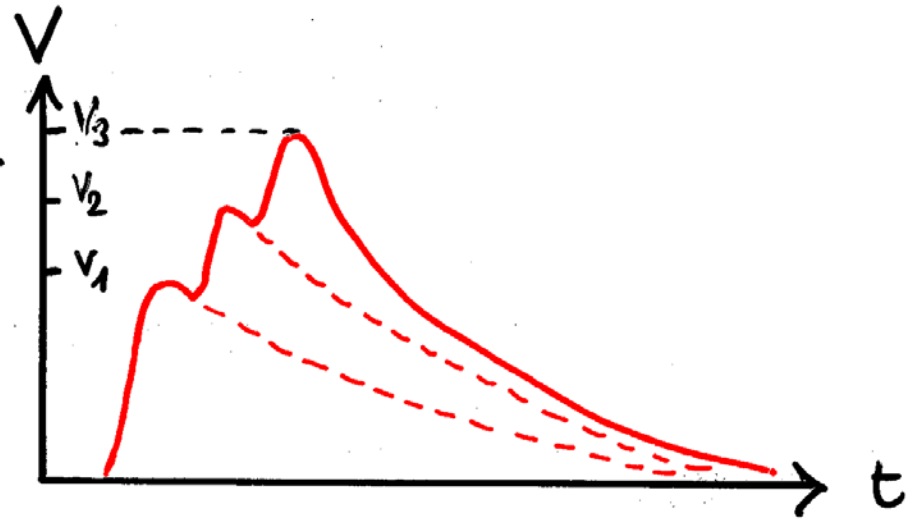
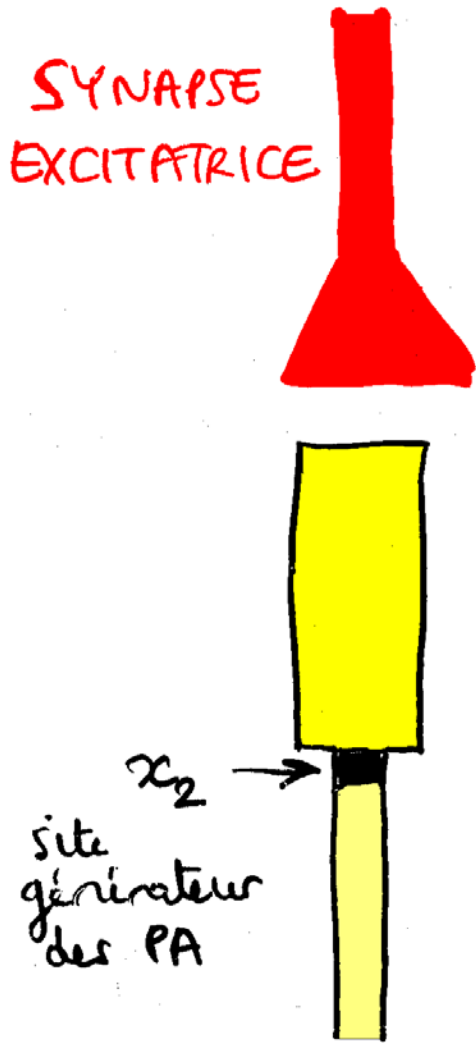
- par le neurone individuel (train de PA)
- par un ensemble de neurones

TRAITEMENT SYNAPTIQUE

Sommation "algébrique" des PPSE et PPSI

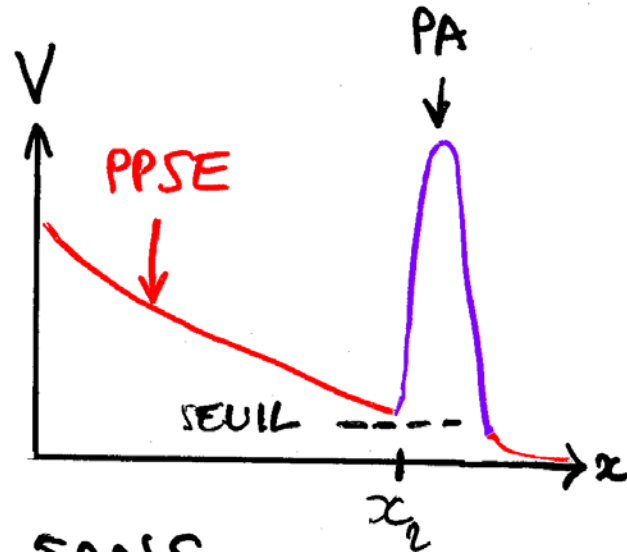
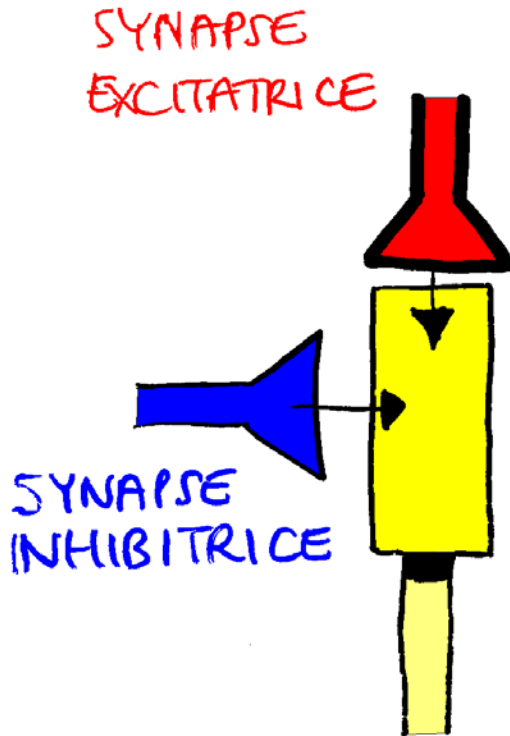


SOMMATION TEMPORELLE

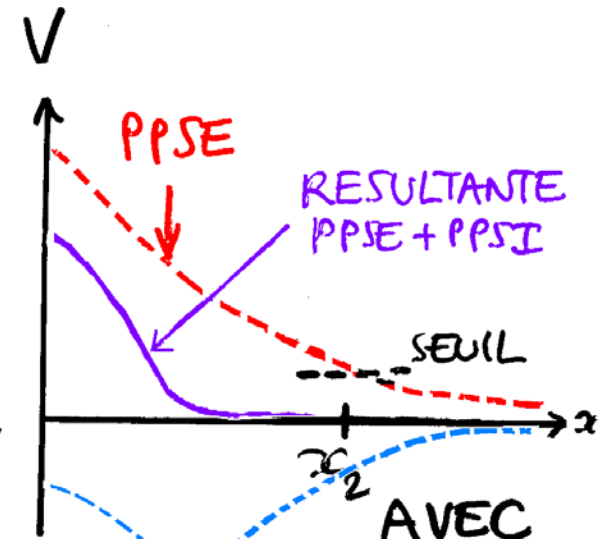


Au moins 3 P.A. successifs
du neurone 1 sont nécessaires
pour activer le neurone 2.

SOMMATION SPATIALE



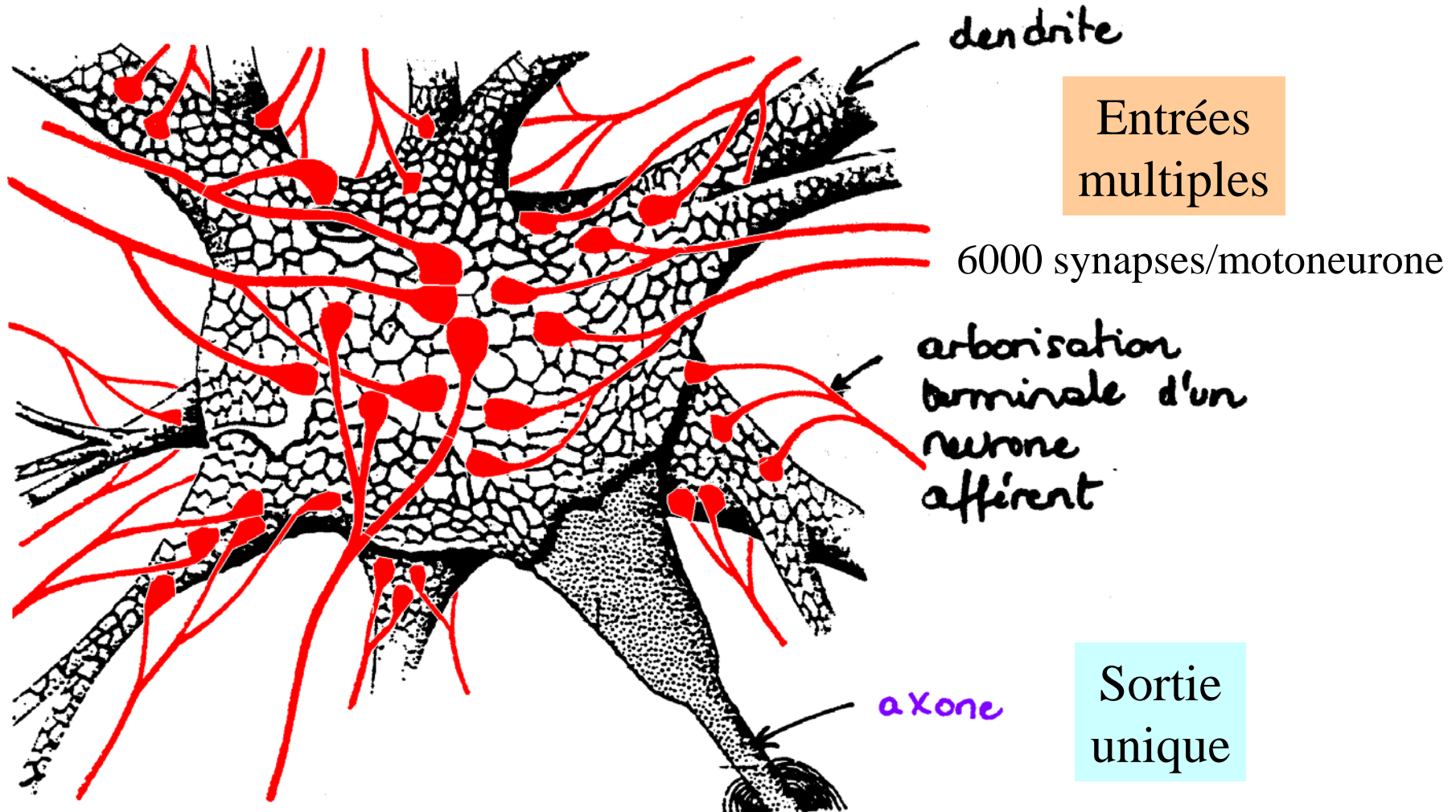
SANS
INHIBITION
un PA



AVEC
INHIBITION
pas de PA

INTÉGRATION SYNAPTIQUE

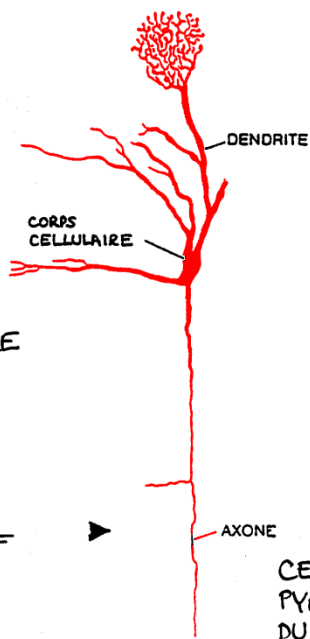
Vue très simplifiée des synapses sur le corps cellulaire et les dendrites d'un neurone moteur de la moëlle épinière



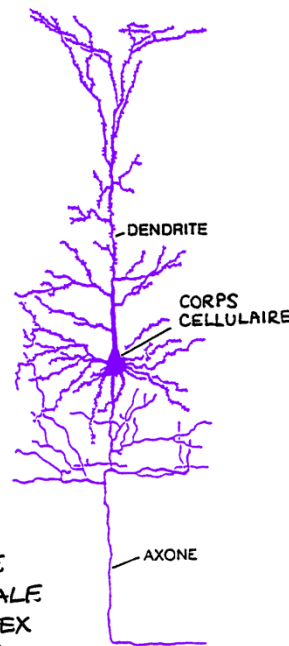
EXEMPLES DE MORPHOLOGIE D'ARBRES DENDRITIQUES



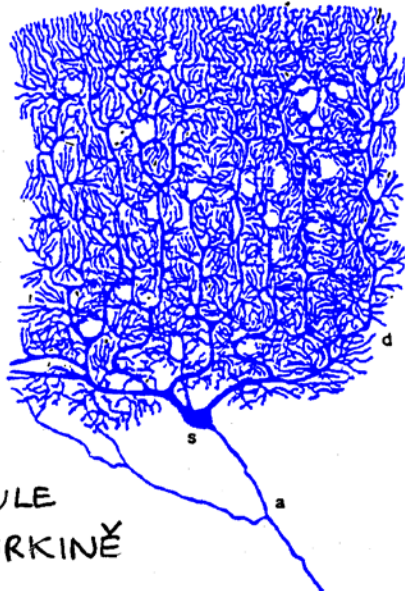
CELLULE BIPOLAIRE DE LA RÉTINE (Chien)



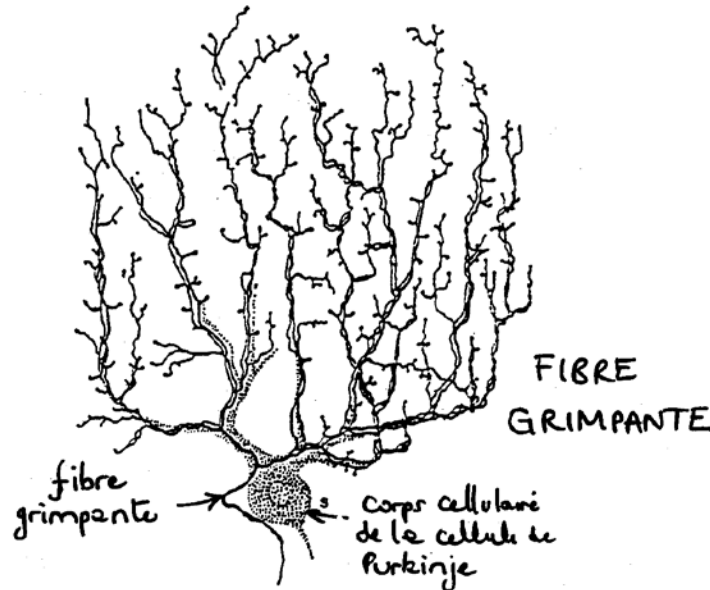
CELLULE MITRALE DU BULBE OLFACTIF (Chat)



CELLULE PYRAMIDALE DU CORTEX (Souris)



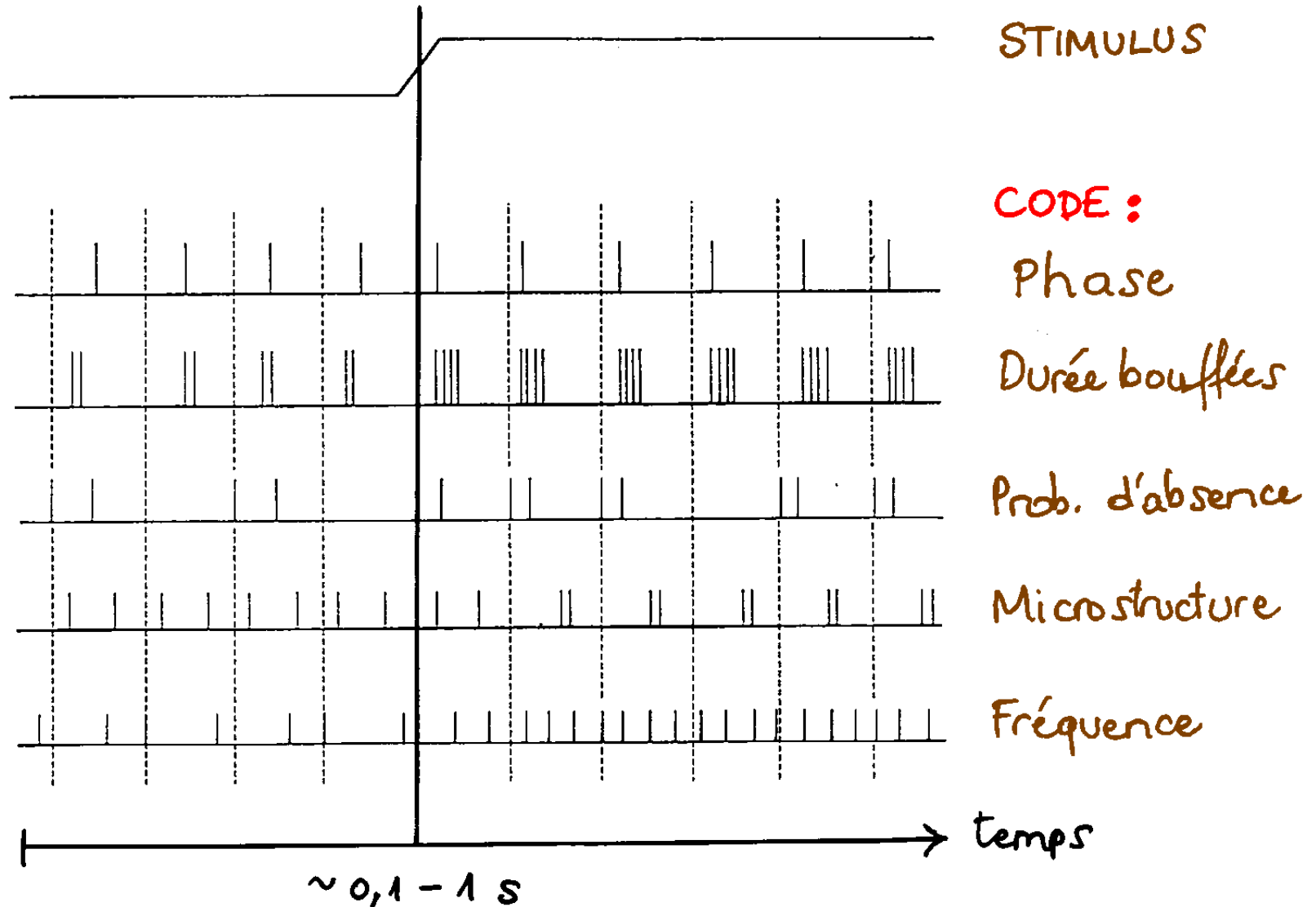
CELLULE DE PURKINÉ



CELLULES DU CORTEX CÉRÉBELLEUX (Cajal, 1909) (CERVELET)

Codage de l'information par le neurone individuel

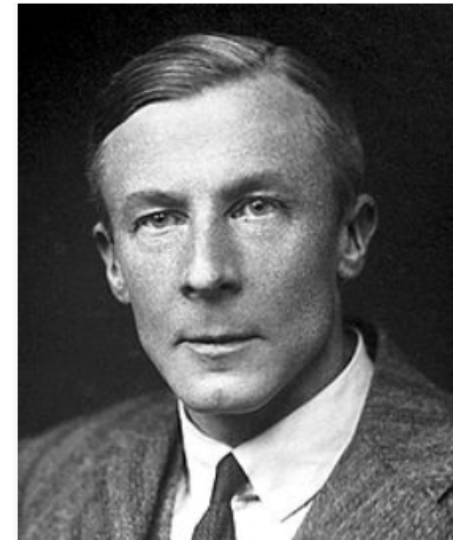
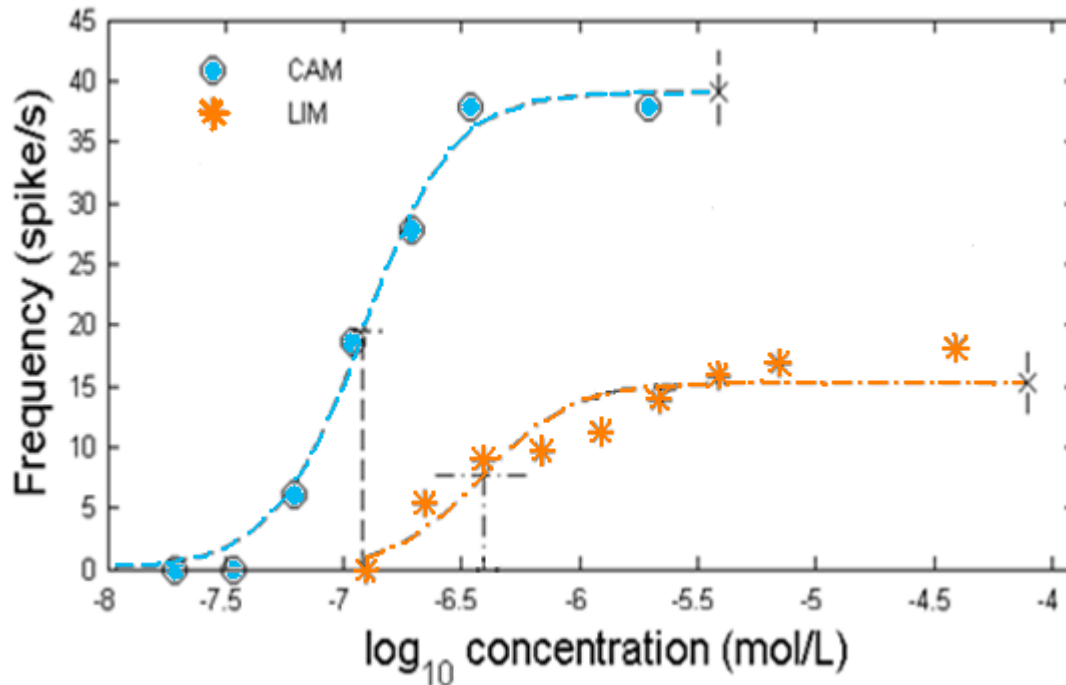
TRAIN DE POTENTIELS D'ACTION



PRINCIPES DE BASE EN NEUROBIOLOGIE SENSORIELLE

Premier principe: Loi d'Adrian pour neurone unique

La fréquence de réponse (en PA/s) croît avec l'intensité du stimulus
Adrian (1925, 1928)



E.D. Adrian (1889-1977)
Nobel 1932

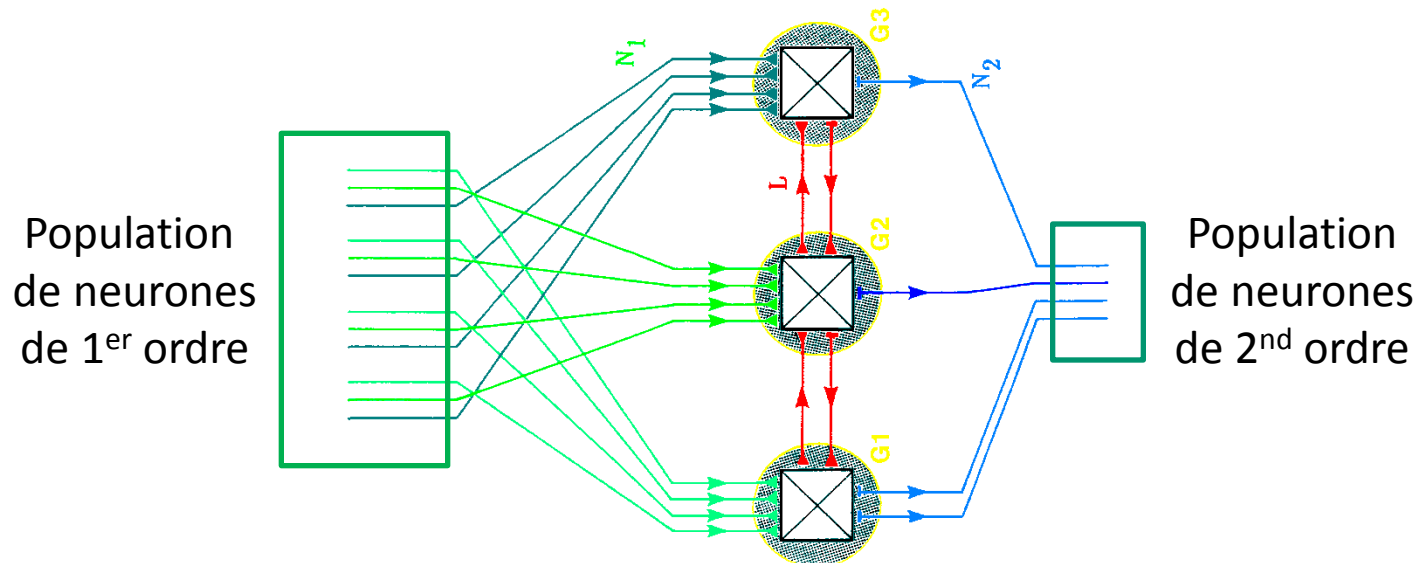
Example in rat ORNs Rospars et al. *J. Neurosci.* (2009)

PRINCIPES DE BASE EN NEUROBIOLOGIE SENSORIELLE

Second principe: Codage populationnel

*Des aspects uniques du monde induisent l'activité de multiples neurones.
L'information sensorielle est encodée par des **populations** de neurones.*

Pouget, Dayan & Zemel (2000) Nat. Rev. Neurosci. 1: 125-132

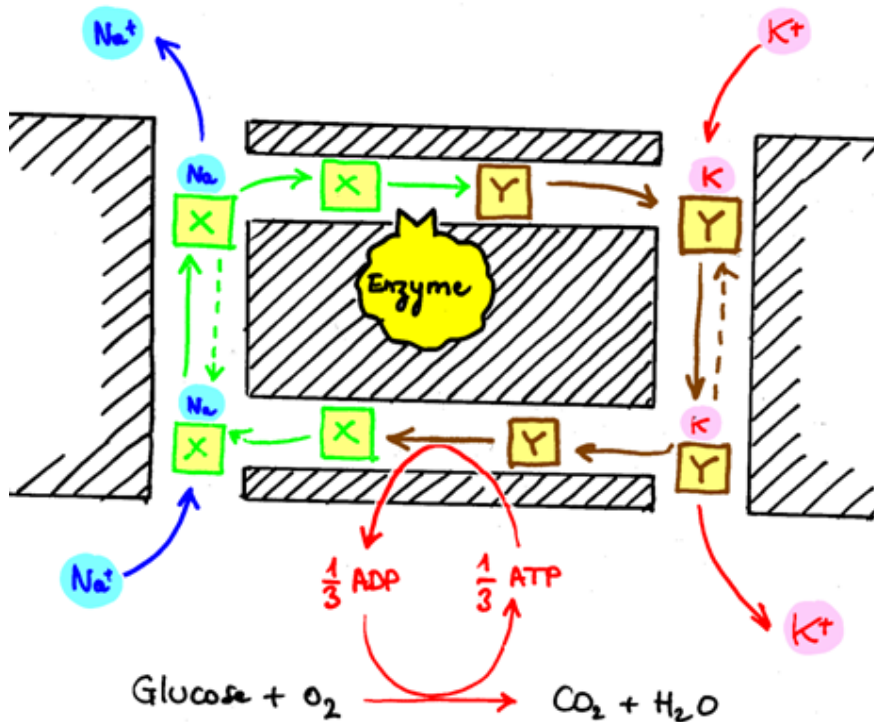


Troisième principe: consommation d'énergie efficace

Le cerveau est un des organes du corps dont le métabolisme est le plus actif.

Chez les enfants, quand un grand nombre de neurones se développent, le cerveau atteint jusqu'à 50% de la consommation d'oxygène du corps entier au repos

Sokoloff (1989) Basic Neurochemistry pp. 565-590.



Cerveau = 2% de la masse du corps
MAIS

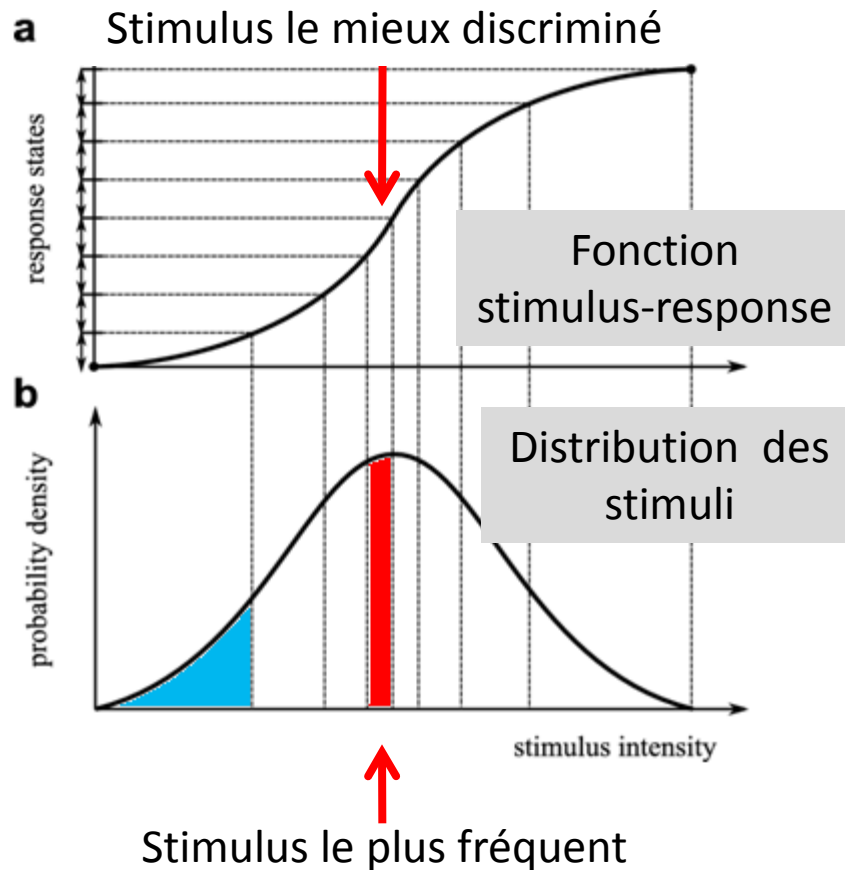
20% de consommation d'oxygène au repos

Puits principal : pompe ionique Na/K

“Chez l’homme 10% de l’énergie au repos est utilisée pour maintenir chargées les batteries du cerveau”

Conséquence : la consommation d'énergie doit croître avec l'intensité du stimulus

Quatrième principe: codage efficace



Les neurones sensoriels sont adaptés aux caractéristiques statistiques de leur stimulus naturel - en bref, les neurones traitent mieux les stimuli qui arrivent le plus fréquemment.

Laughlin (1981) Z Naturforsch 36: 910–912

Le 4^e principe prédit le 1^{er} principe

Kostal et al. *PLoS Comput Biol* (2008)

SUBSTANCES PSYCHOTROPES UTILISÉES EN THÉRAPEUTIQUE

Classification de Delay (1957)

1. MODERATEURS (psycholeptiques ou sédatifs)

1.1. Hypnotiques, narcotiques ou somnifères [vigilance]

Barbituriques (60 utilisés sur 2000 connus; origine végétale et synthèse; cristaux "en forme de lyre" de la malonylurée).
Ex. véronal (ou barbital) = diéthylmalonylurée (1903),
phénobarbital (1912), penthiobarbital (effet très court)
- Effet sur la structure réticulée activatrice (SRA)

1.2. Neuroleptiques ou antipsychotiques [humeur]

a. Réserpine (alcaloïde, 1952): vide réserves 5HT et NA (hors synapse)
b. Phénotiazines: ex. chlorpromazine (1950): vident 5HT et ACh
c. Butyrophénones: ex. halopéridol (1958): autre
- Inhibition de la SRA

1.3. Anxiolytiques ou tranquilisants [humeur]

Méprobamate (1954)
Benzodiazépines: ex. chlordiazépoxyde (1957), diazépam.
- Effets cérébraux (apprivoisement), moëlle épinière (myorelaxant)
Autres: scopolamine, belladone, jusquiame (alcaloïdes) etc.
- antimuscariniques, antihistaminiques

2. STIMULATEURS (psychoanaleptiques ou stimulants)

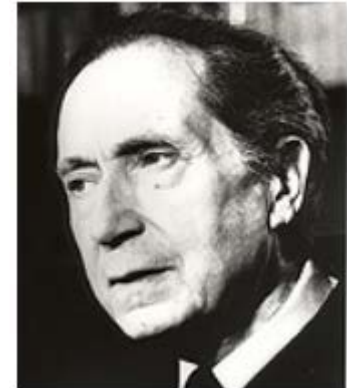
2.1. Nooanaleptiques ou excitants [vigilance]

Amphétamines: ex. amphétamine (phénylisopropylamine, 1887, 1910)
- Stimule les synapses NA et DA (vide les réserves)
d'où action excitante sur SRA et cortex
dopage interdit en France (1965)
Dose létale: 120 mg
Autres: caféine (dose létale 10g), picrotoxine, strychnine etc.

2.2. Antidépresseurs [humeur]

a. Iproniazides et apparentés (effet découvert en 1952)
- inhibiteurs de la MAO, remplissent synapses (NA, DA, 5HT)
b. Antidépresseurs tricycliques: ex. imipramine (1952)
- effets cholinergiques centraux, atropiniques à la périphérie

3. PERTURBATEURS (psychodysleptiques ou hallucinogènes)



Jean Delay (1907-1987)



Henri Laborit (1914-1995)

SUBSTANCES PSYCHOTROPES UTILISÉES EN TOXICOMANIE

Substances soumises à réglementation internationale, susceptibles de produire une dépendance physique (besoin de l'organisme, sinon troubles physiques intenses) et psychique (pulsion à absorber la substance et à l'"escalade" vers des substances plus actives).
Nombreux alcaloïdes. Classification de Lewin (1928):

1. Stupéfiants (Euphorica)

morphine (1806, opium), pavot (*Papaver somniferum*)
- faible dose: excitant du SNC, euphorie, ivresse
forte dose: narcotique
codéine (méthylmorphine, 1832), synthèse
- moins hypnotique & analgésique que morphine
moins toxique & moindre accoutumance
héroïne (diacétylmorphine), synthèse
- même activité que morphine
plus toxique, plus d'accoutumance
cocaine (1859), coca (*Erythroxylum coca*)
- anesthésique local (remplacé par procaine etc.)
stimulant du SNC, euphorie suivie de dépression pénible
forte dose: convulsion, coma, paralysie respiratoire

2. Hallucinogènes (Phantastica)

Entraînent habituellement des modifications des perceptions, surtout visuelles.

phényléthylamines, synthèse
mescaline, alcaloïde du peyotl (cactus)
- Apparenté avec NA; modification humeur (euphorie & anxiété); perceptions & expériences imaginaires.
cannabinol, alc. chanvre indien (marijuana, haschisch, chiras, kif)
- Euphorie, diminution volonté, altère perception temps & espace; hallucinations possibles
acide lysergique (LSD), ergot du seigle (champ. *Claviceps purpurea*)
- Hofmann (Sandoz, 1938). Angoisse; distortion temps & espace et corps; visions colorées; invulnérabilité; conscience ± préservée
psylocybine, alcaloïde de champignon (*Psilocybe mexicana*), synth. 1960
- Dérivé de la tryptamine. Modifie humeur (euphorie, satisfaction de soi, besoin de mouvements); visions colorées; sensation
atropine (1833), alcaloïde d'*Atropa belladonna*, *Datura stramonium*
jusquiame (Solanacées)
scopolamine, id.

3. Enivrants (Inebriantia)

Ethanol, éther, chloroforme, benzène, protoxyde d'azote

4. Hypnotiques (Hypnotica)

Chloral, véronal, diazépam, barbiturique

5. Excitants (Excitantia)

Caféine, éphédrine (kat, bétel), camphre, amphétamines

Morphine 1804-1806



Bernard Courtois (1777-1836)
Armand Seguin (1731-1835)



Friedrich Sertüner (1783-1841)

RÉSUMÉ COMPOSÉS NEUROACTIFS

1. Des **effets** variés : thérapeutiques et/ou toxiques

2. Des **modes d'action moléculaire** variés
agoniste/antagoniste

cible primaire : ralentissement, cibles secondaires + effets induits

Importance de la forme des molécules

3. Des composés d'**origines** diverses
animale, végétale, synthétique

≠ « *Un produit naturel est un produit sain* »

4. Des actions à différentes **échelles**

Molécule, cellule, organisme, écosystème.

5. Exemple des **insecticides** :

- Importance des **voies d'accès**

- Effets multiples sur un système (réseau)

≠ « *La fin justifie les moyens* »

6. Unicité de la nature