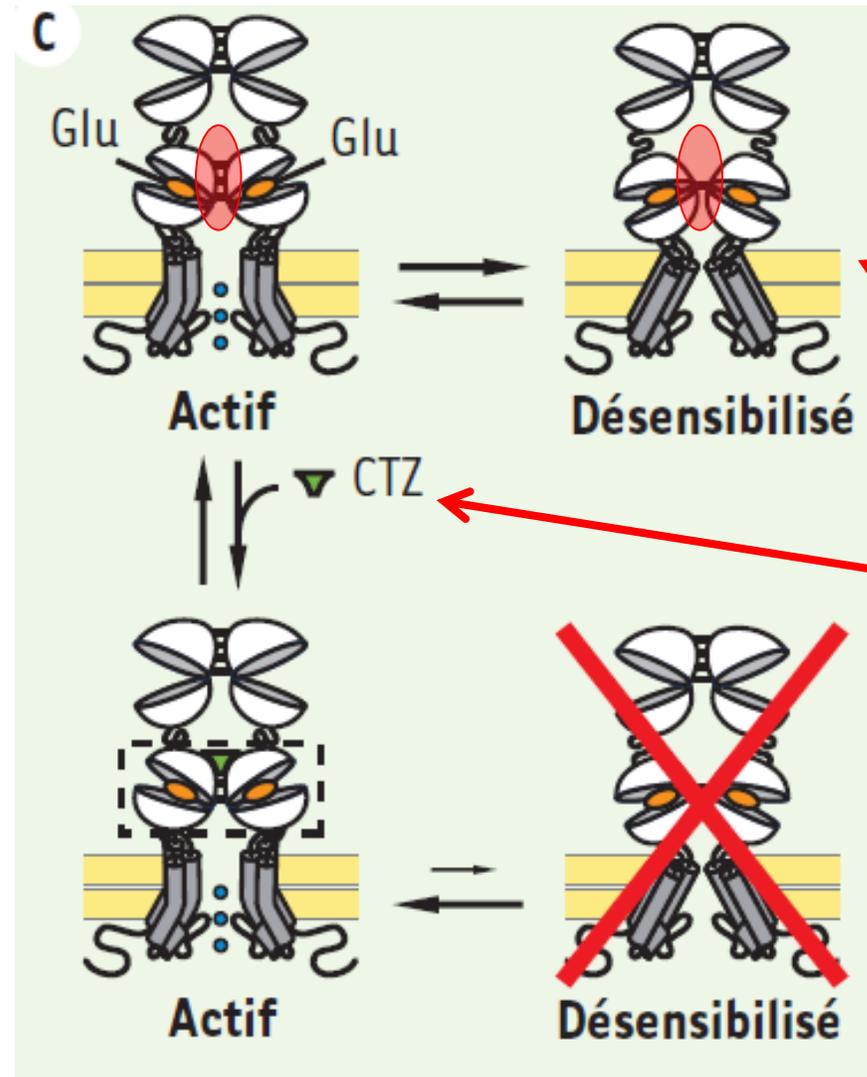


**Cinétiques d'activation et
désensibilisation des récepteurs
AMPA et NMDA**

Modèle de désensibilisation des AMPARs (et Kainate)

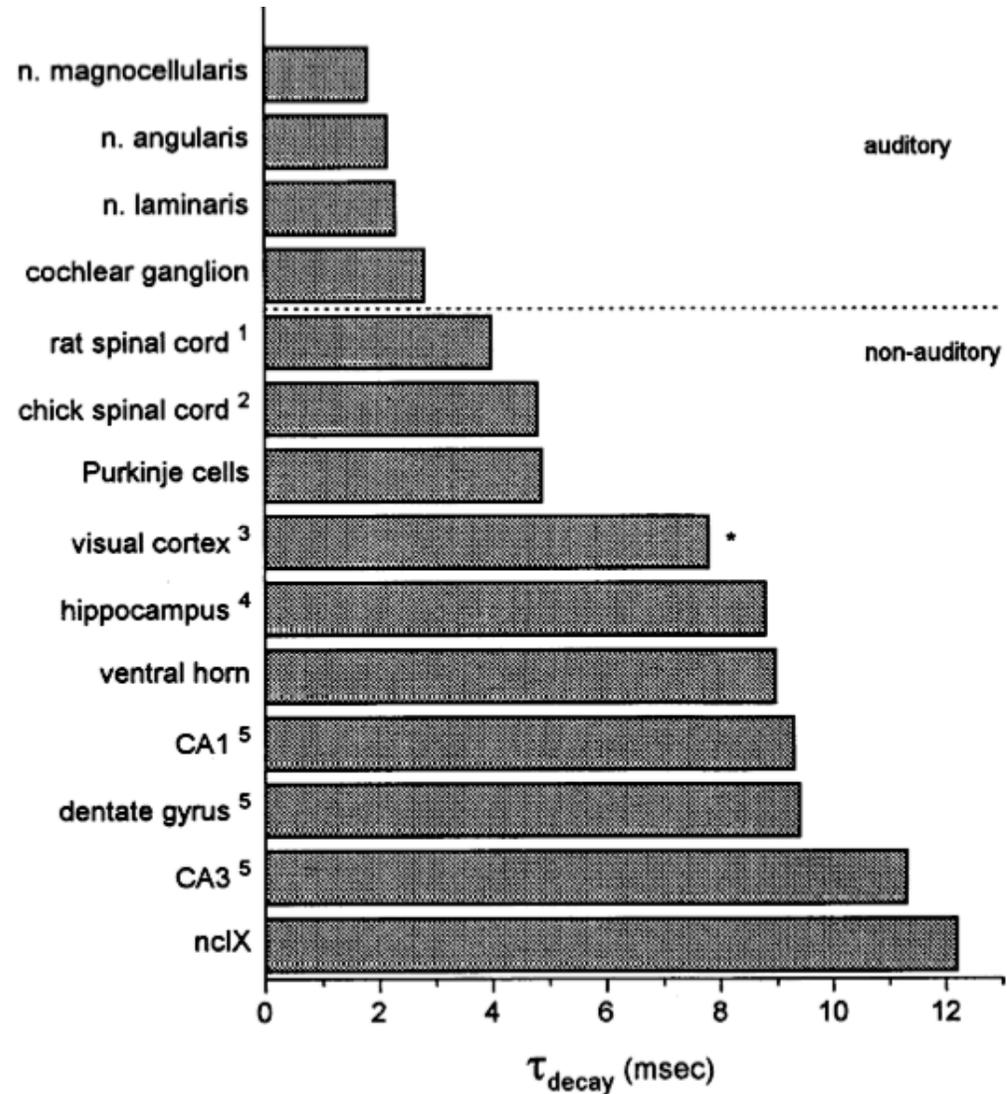


Rupture de l'interface de dimérisation entre LBDs

Le cyclothiazide agit comme une « colle moléculaire »

(Gielen, 2009)

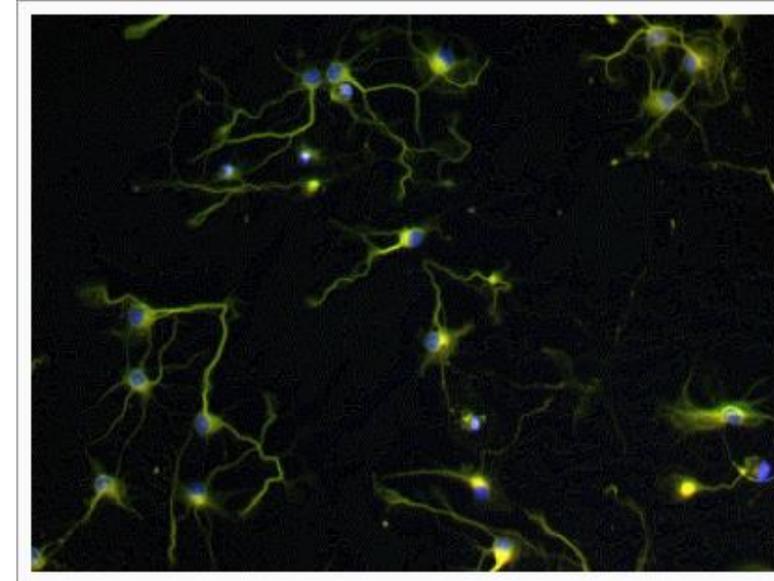
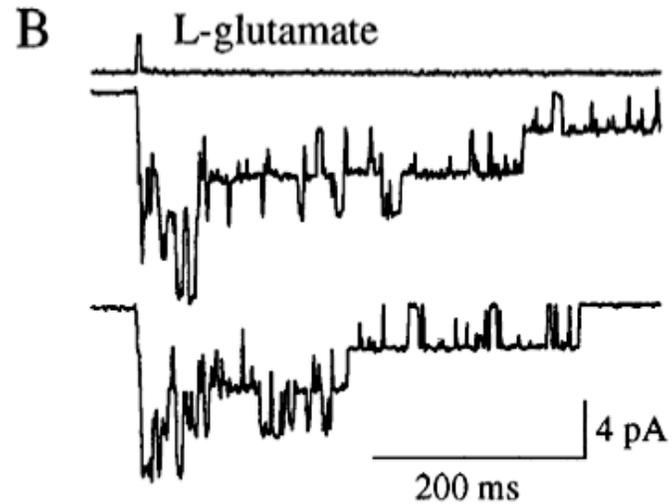
Une grande variété de τ dans les récepteurs AMPA du SNC



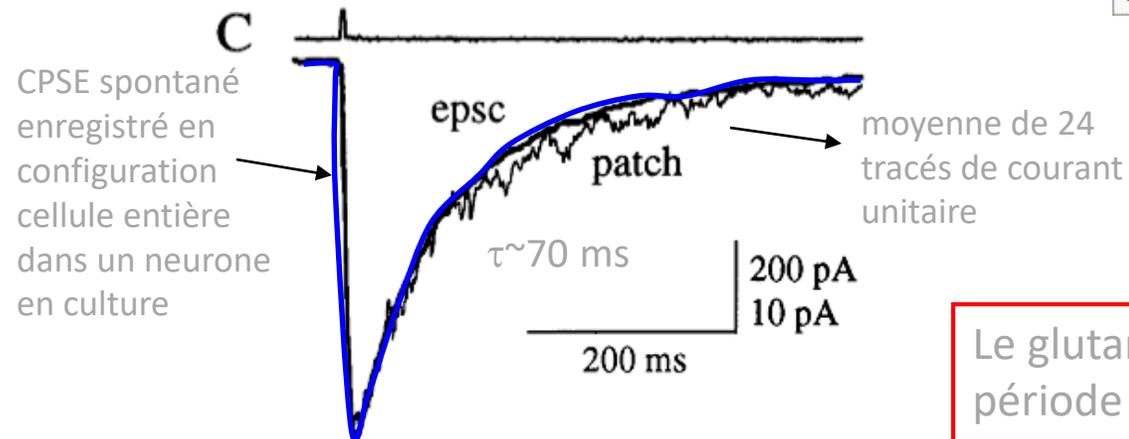
(Raman et al., 1994)

Étude des cinétiques des NMDARs

modèle utilisé: cultures d'hippocampe, outside out patch, application locale de glutamate pendant 4ms en $[Mg^{2+}]_e = 0$, CNQX dans le milieu extracellulaire



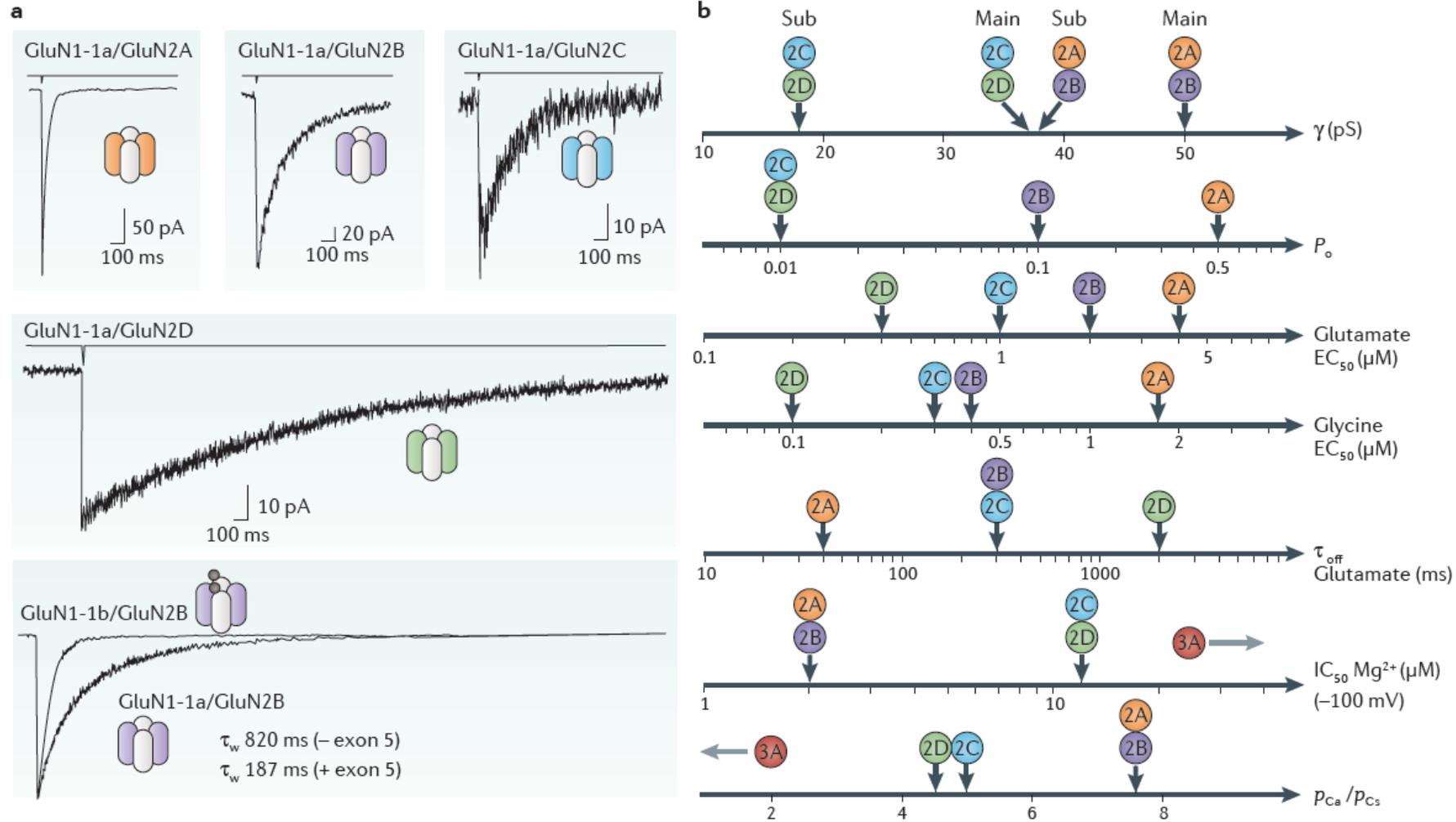
<http://advneuraldynamics.com/hca.php>

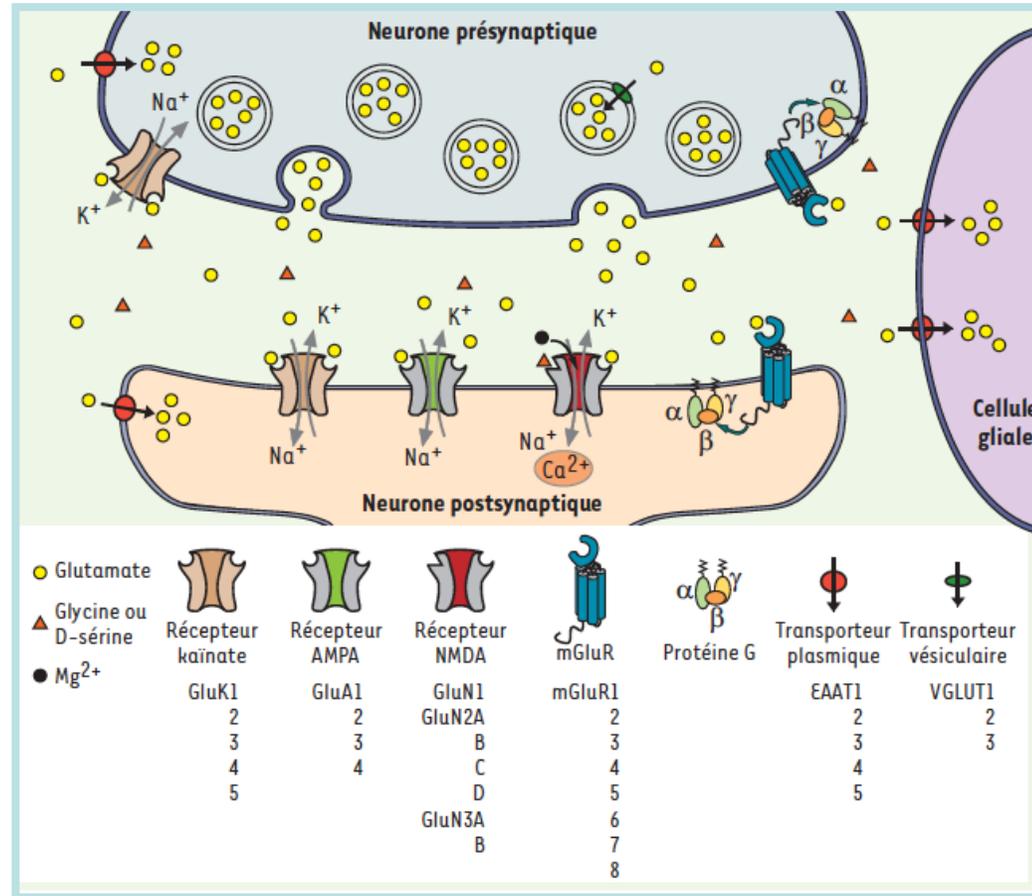
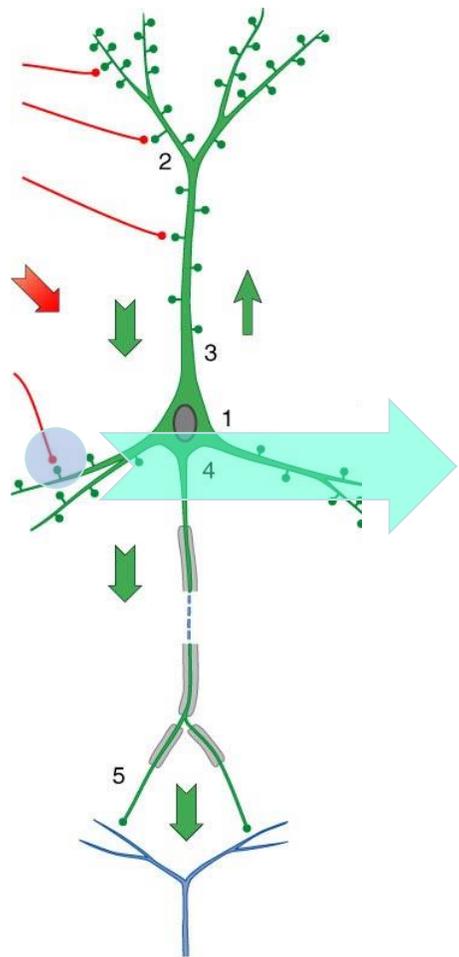


Le glutamate reste lié au NMDAR pendant une période prolongée

(Lester & Jahr, 1992)

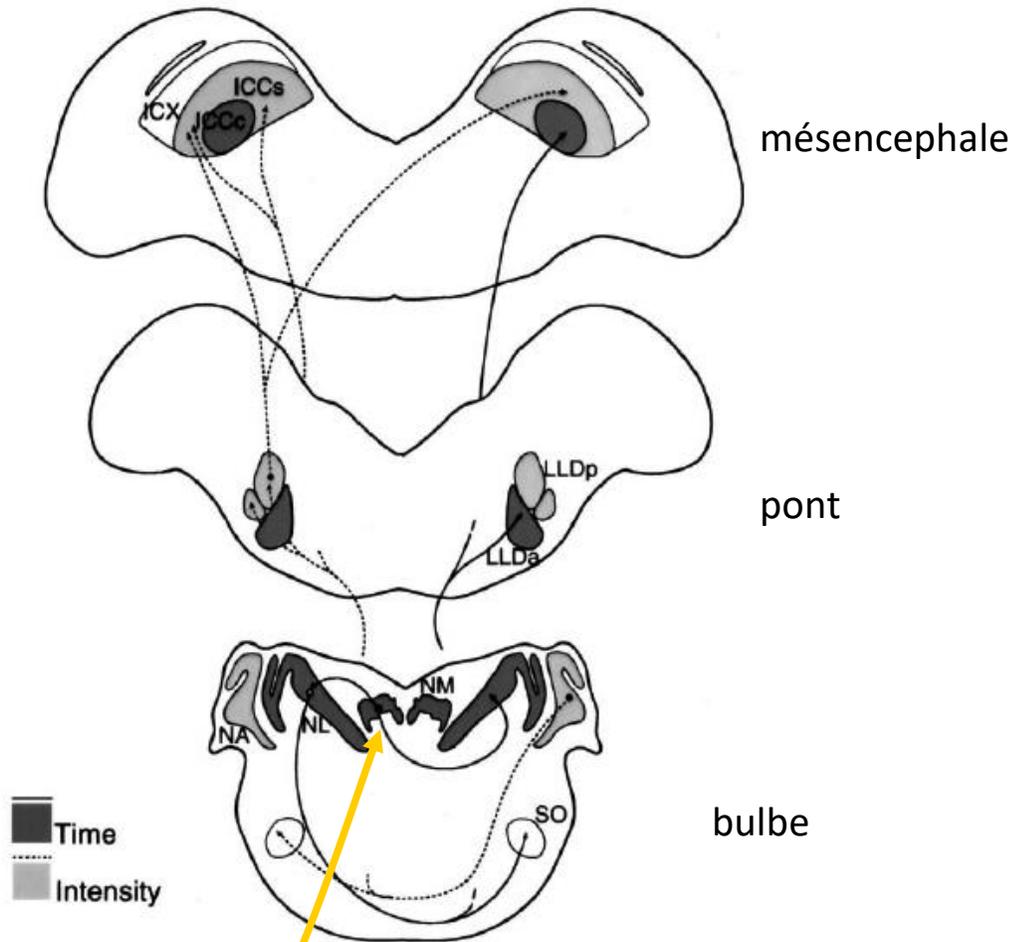
Étude des cinétiques des NMDARs





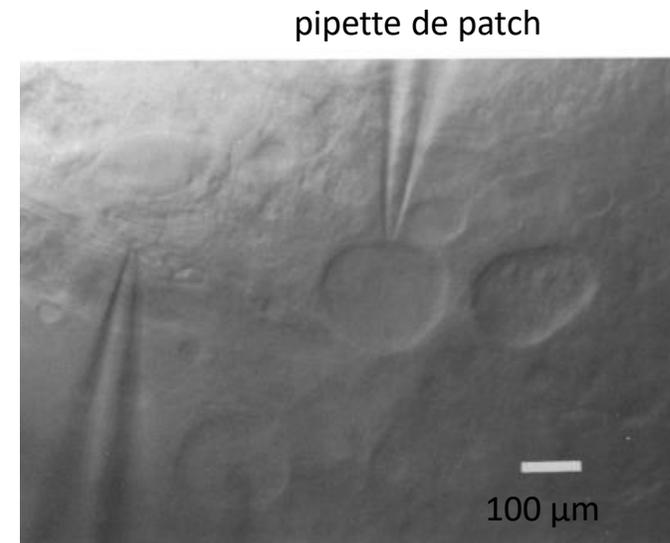
Les récepteurs AMPA et NMDA à la synapse

Un exemple: les neurones du noyau cochléaire (nucleus magnocellularis)



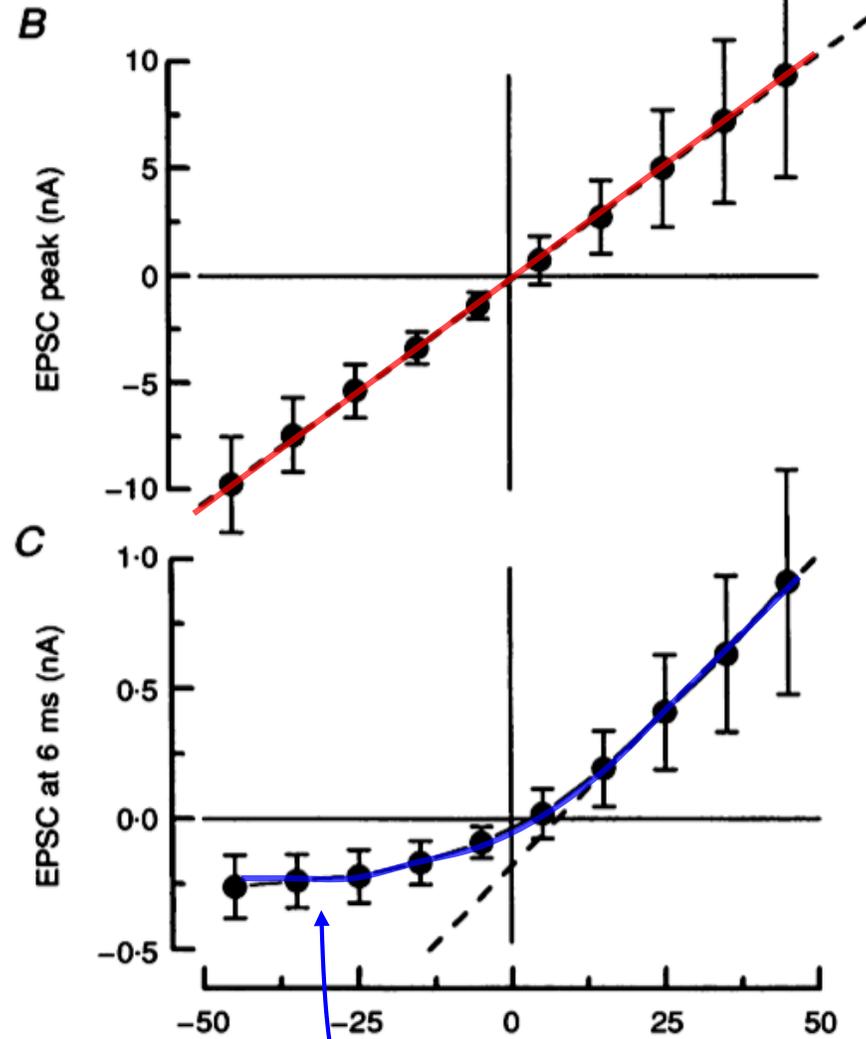
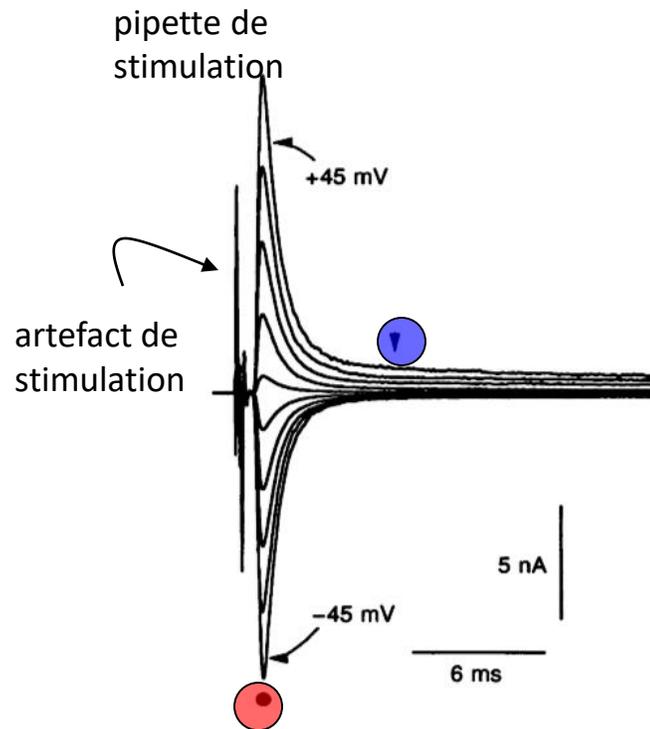
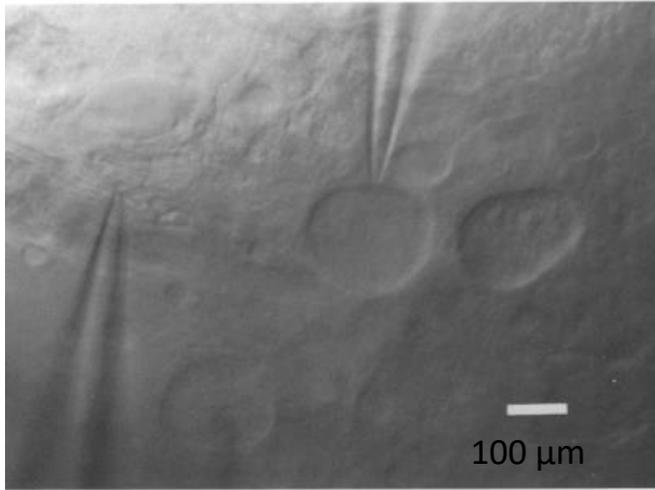
afférences
auditives du nerf VIII

(Kubke et al., 2000)



Un exemple: les neurones du noyau nucleus magnocellularis

pipette de patch

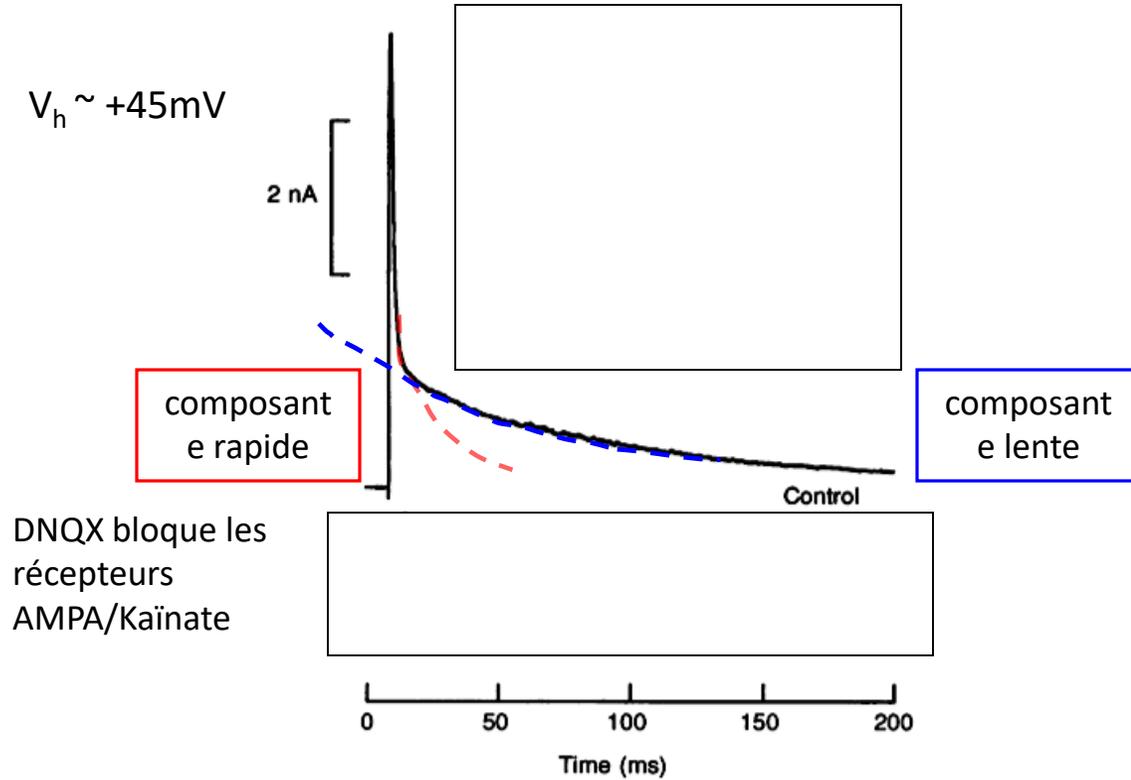


(Zhang & Trussell, 1994)

pour des valeurs de V_m négatifs, ce courant est très faible

Un exemple: les neurones du noyau magnocellularis

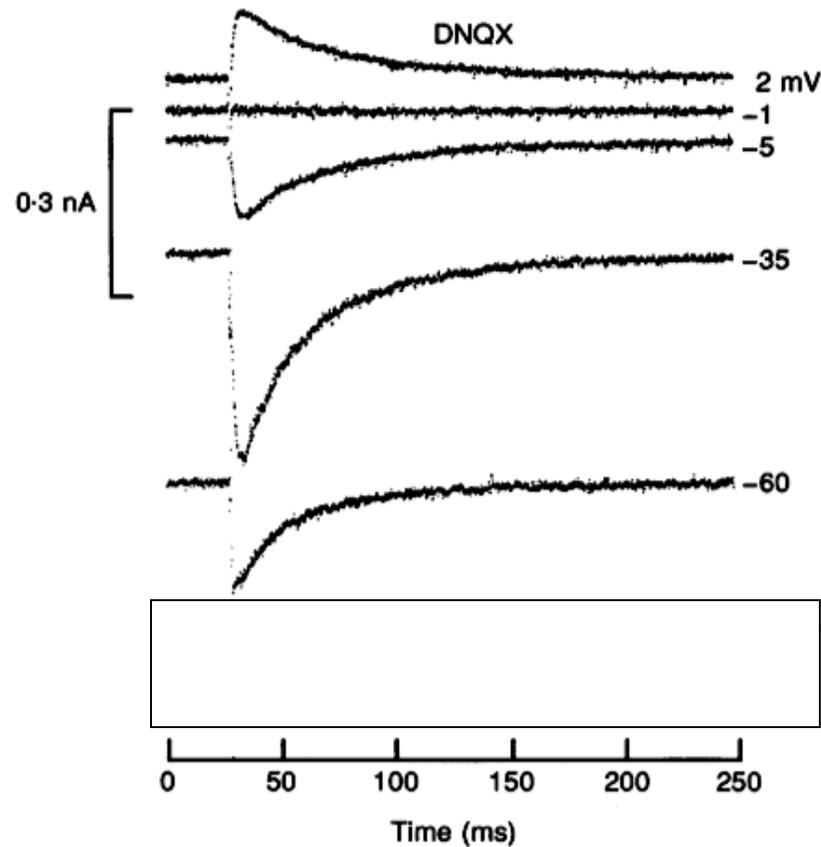
dissection pharmacologique de la composante rapide du CPSE



(Zhang & Trussell, 1994)

Un exemple: les neurones du noyau magnocellularis

identification de la composante lente du CPSE



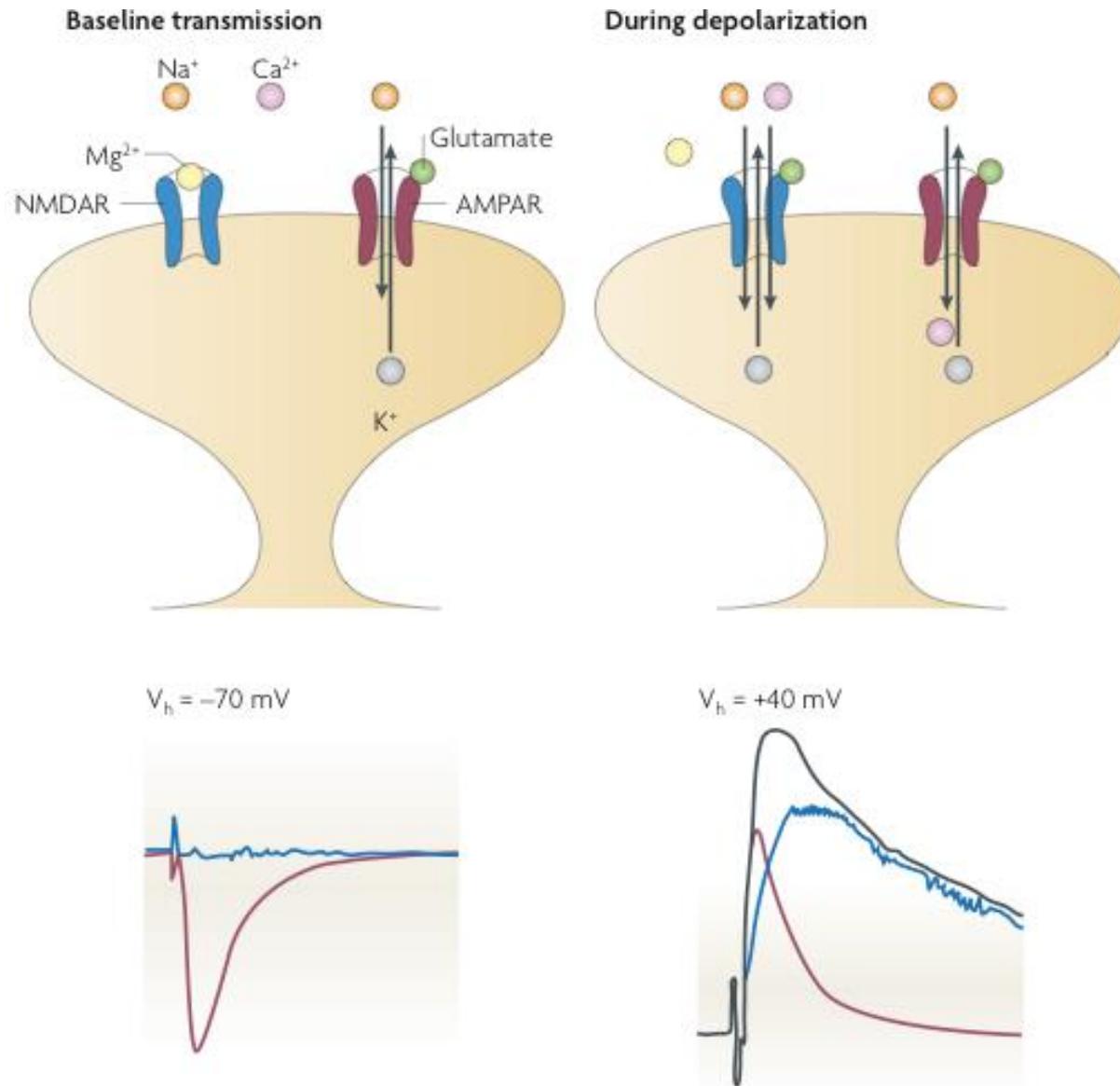
*résistante à l'application de DNQX
* $E_{rev} \sim 0\text{mV}$
*comparez l'amplitude à $V_h = -60\text{ mV}$ et $V_h = +2\text{mV}$
*et....

*elle est bloquée par APV

==> courant dû à l'activation des NMDAR

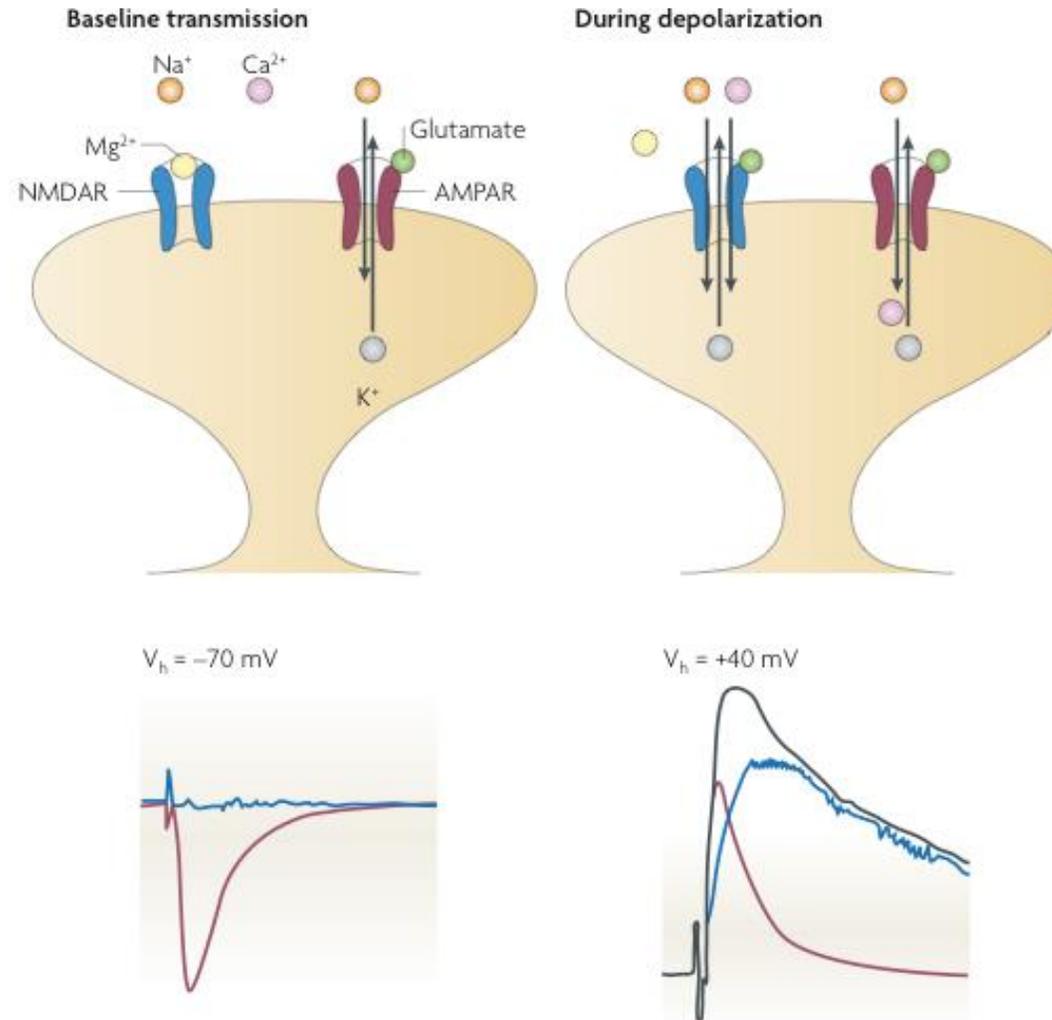
(Zhang & Trussell, 1994)

A plusieurs synapses, la stimulation électrique des afférences glutamatergiques induit des CPSE qui présentent une composante de type AMPA (cinétique rapides) et une composante NMDA, plus lente avec des propriétés de dépendance du V_m .



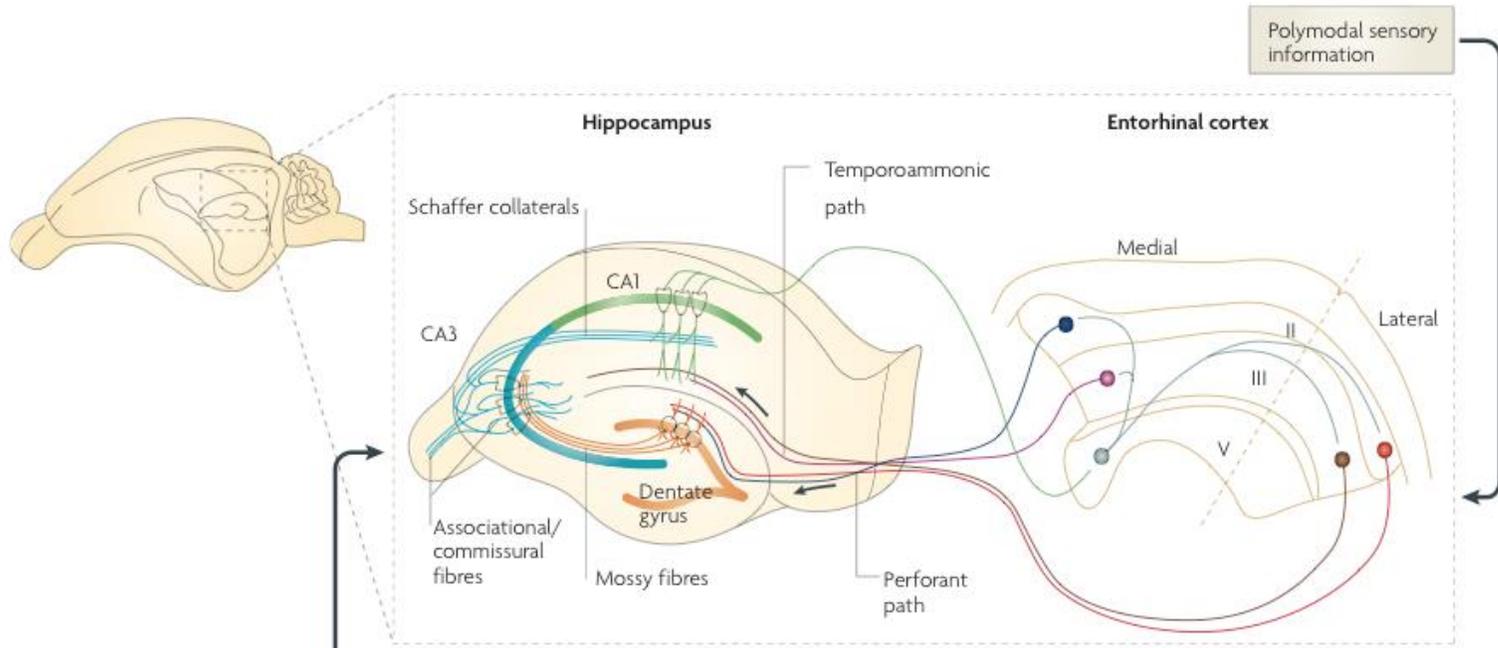
(Kerchner & Nicoll, '08)

Les NMDARs se comportent comme des détecteurs de coïncidence et leur activation prolongée détermine l'entrée de Ca^{2+} dans l'épine dendritique

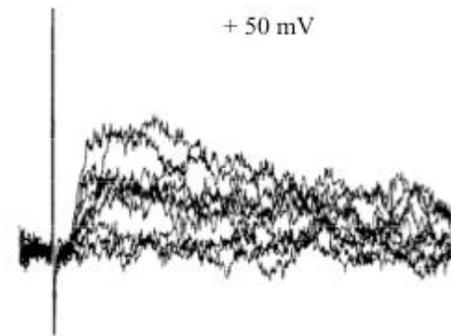
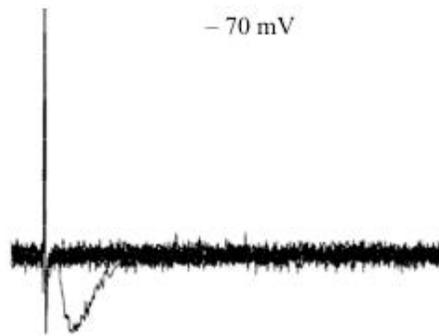


(Kerchner & Nicoll, '08)

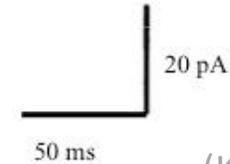
Une exception à la règle: les synapses silencieuses



stimulation
électrique de la voie
perforée et
enregistrement des
CPSE évoqués des
cellules granulaires

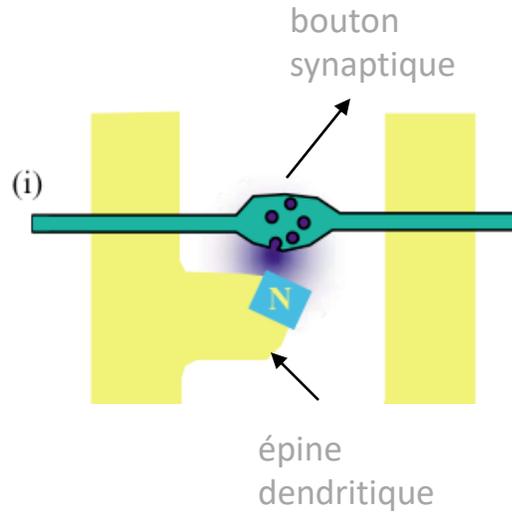


phénomène
qui dépend
de l'âge du
rongeur

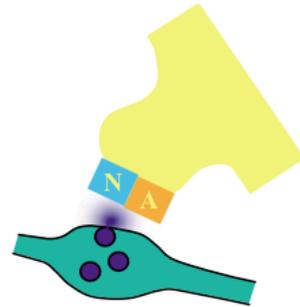


(Kullmann, '03)

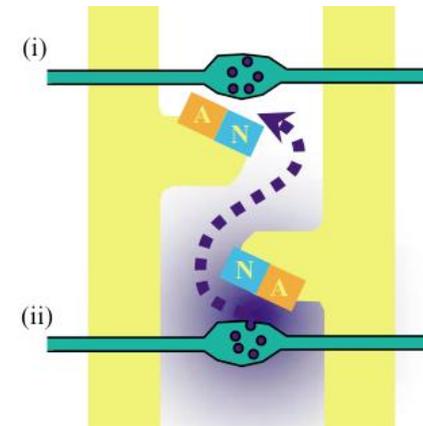
Une exception à la règle: les synapses silencieuses



Absence de récepteurs AMPA à la synapse (que des récepteurs NMDA)

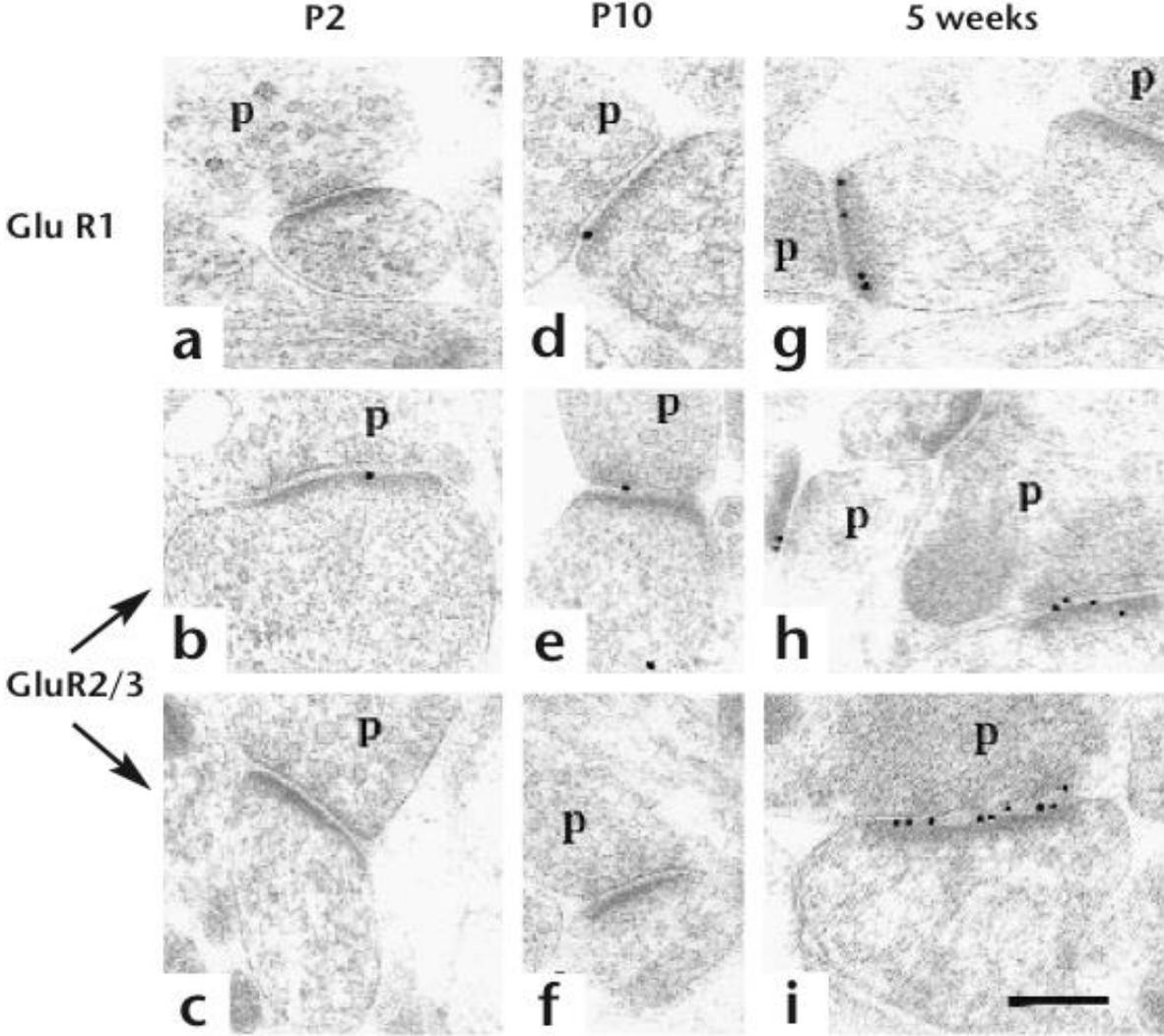


Fusion des vésicules de glutamate lente et partielle
⇒ activation des récepteurs NMDA qui ont une plus forte affinité que les récepteurs AMPA



Probabilité de libération faible et glutamate qui « déborde » d'une synapse active voisine (spillover)

Une exception à la règle: les synapses silencieuses



CA1-stratum radiatum

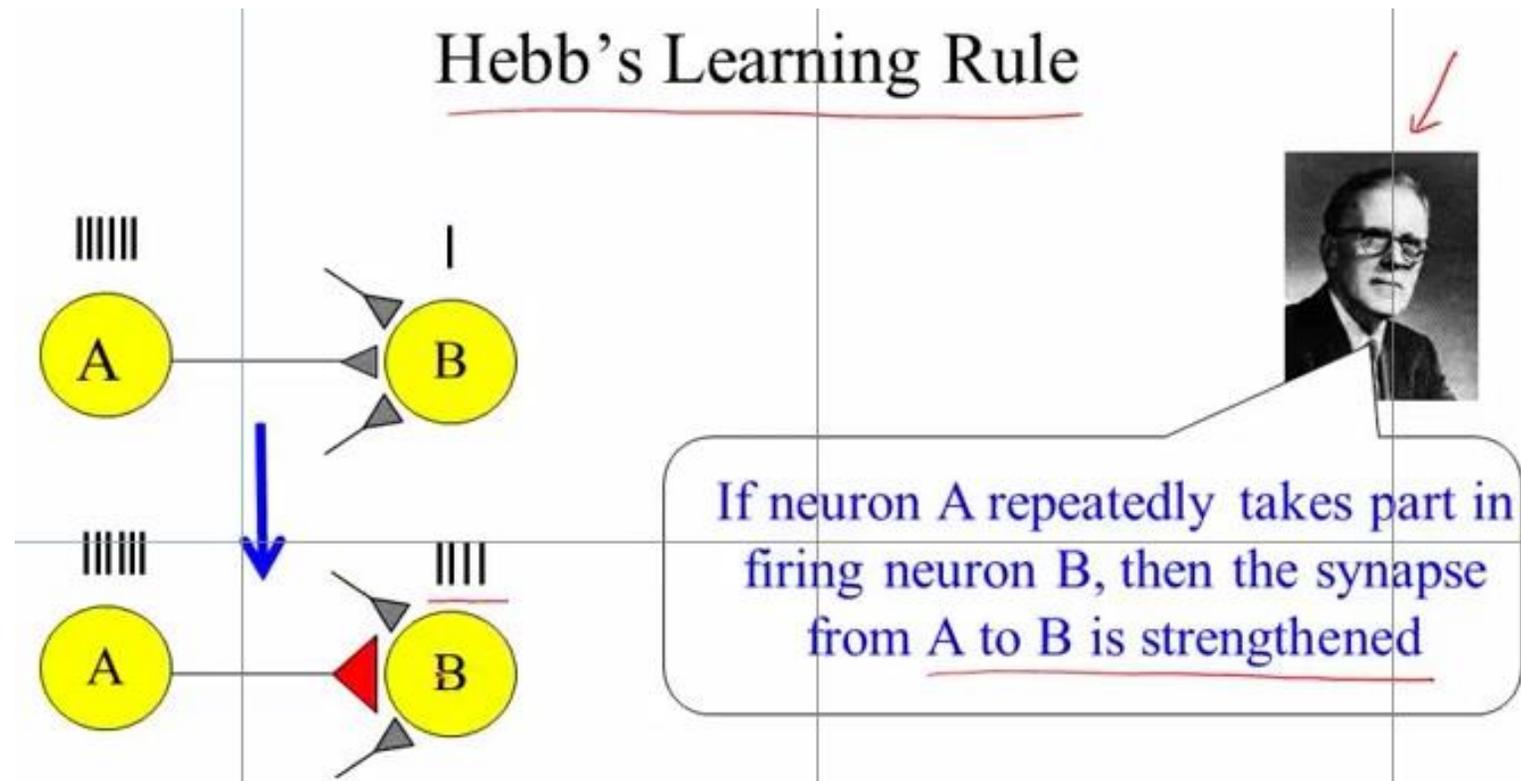


remarquer l'âge!

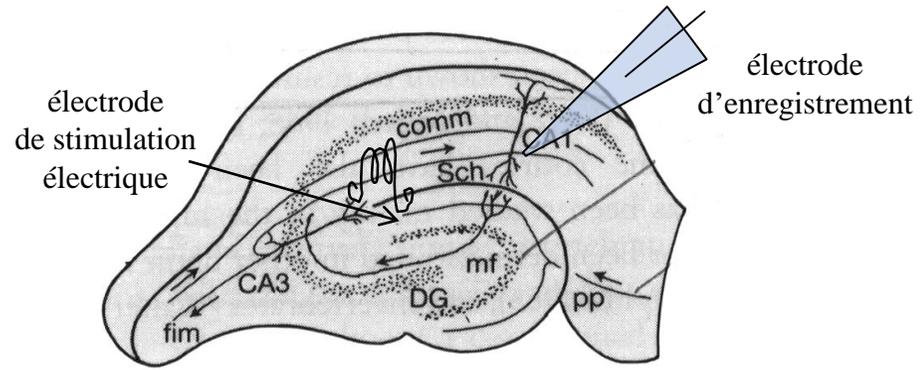
(Petralia et al., 1999)

Hebb's rule (1949)

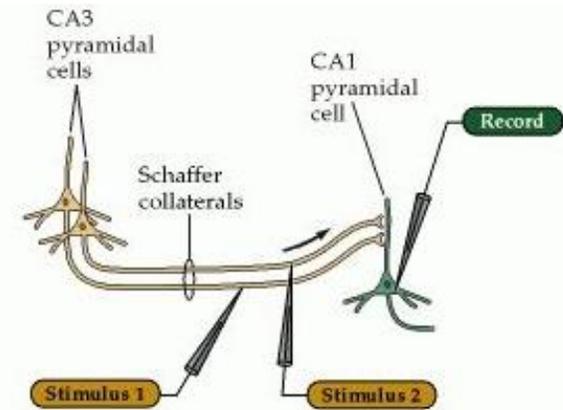
When an axon of cell A . . . excites cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells so that A's efficiency as one of the cells firing B is increased."



Potentialisation à long terme (long term potentiation, LTP)



Per Andersen

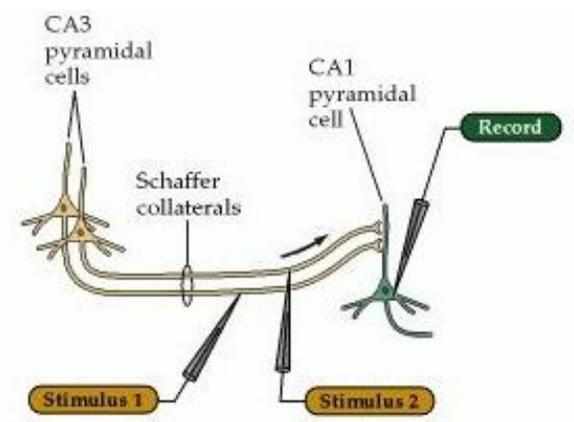
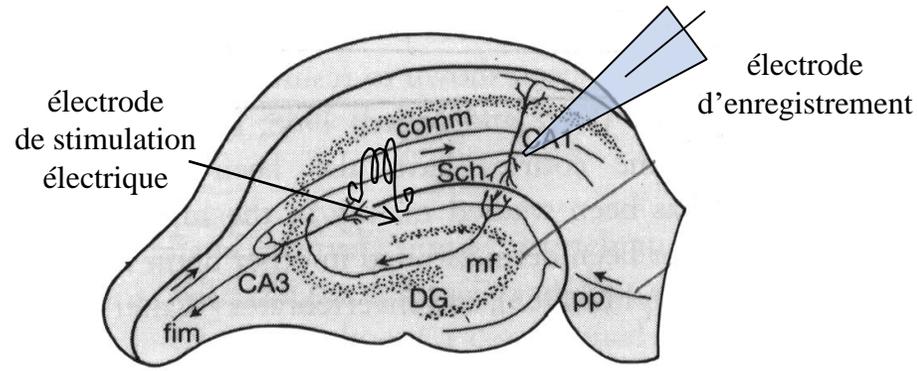


Tim Bliss

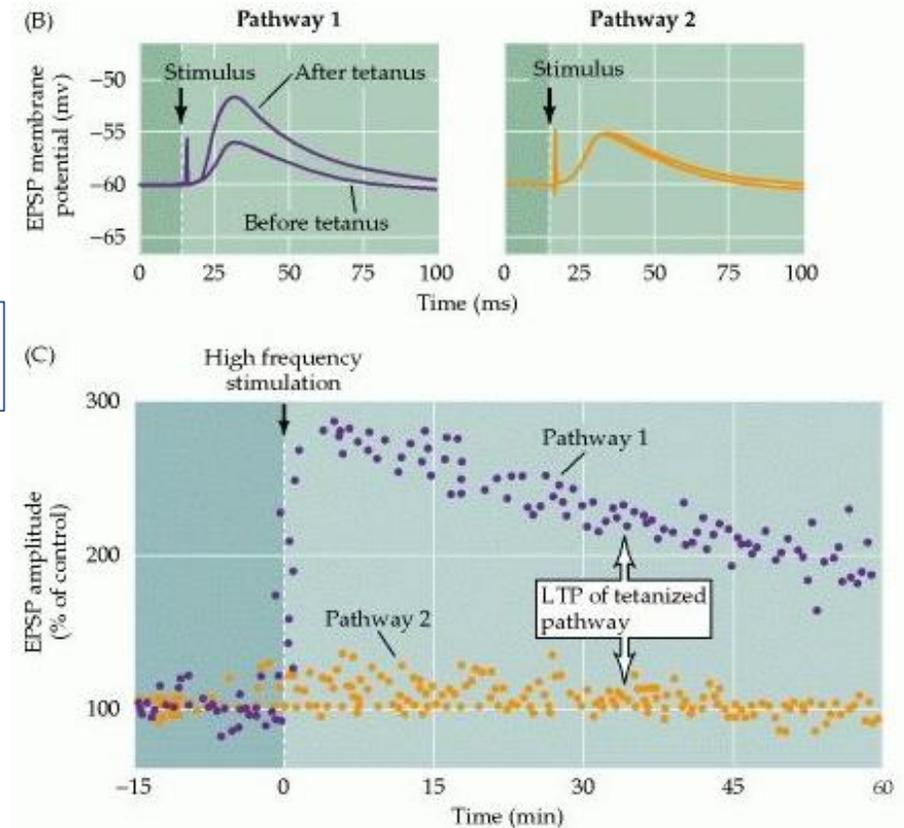


1973

Potentialisation à long terme (long term potentiation, LTP)



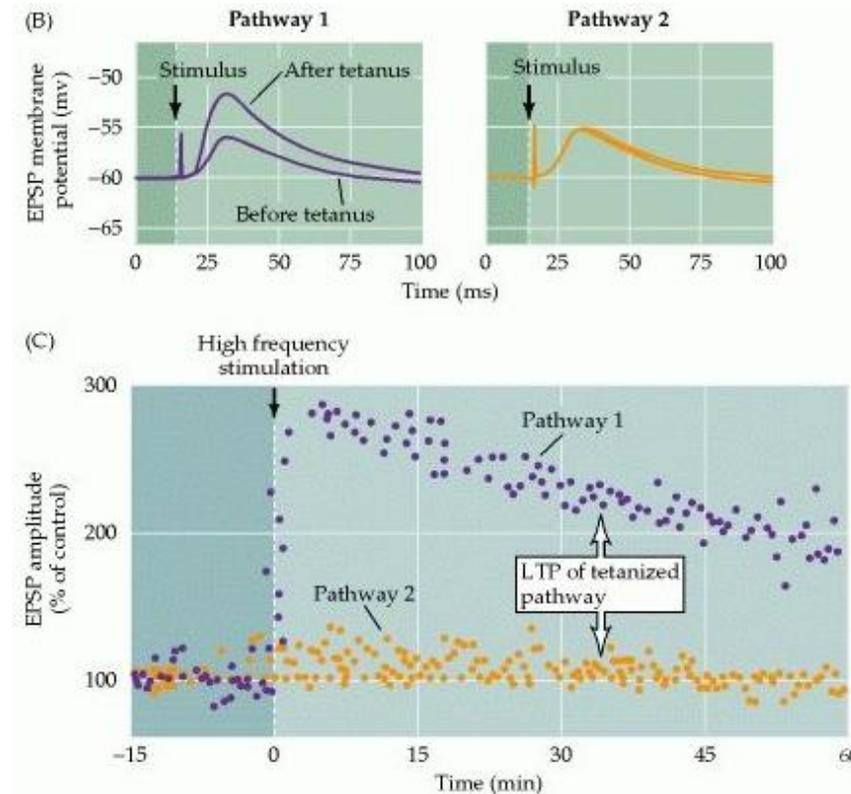
Tetanus/high frequency stimulation:
1 train @ 100Hz, 1s



Potentialisation à long terme (long term potentiation, LTP)

Propriétés de la LTP Schaffer collaterals-CA1 pyramidal cells:

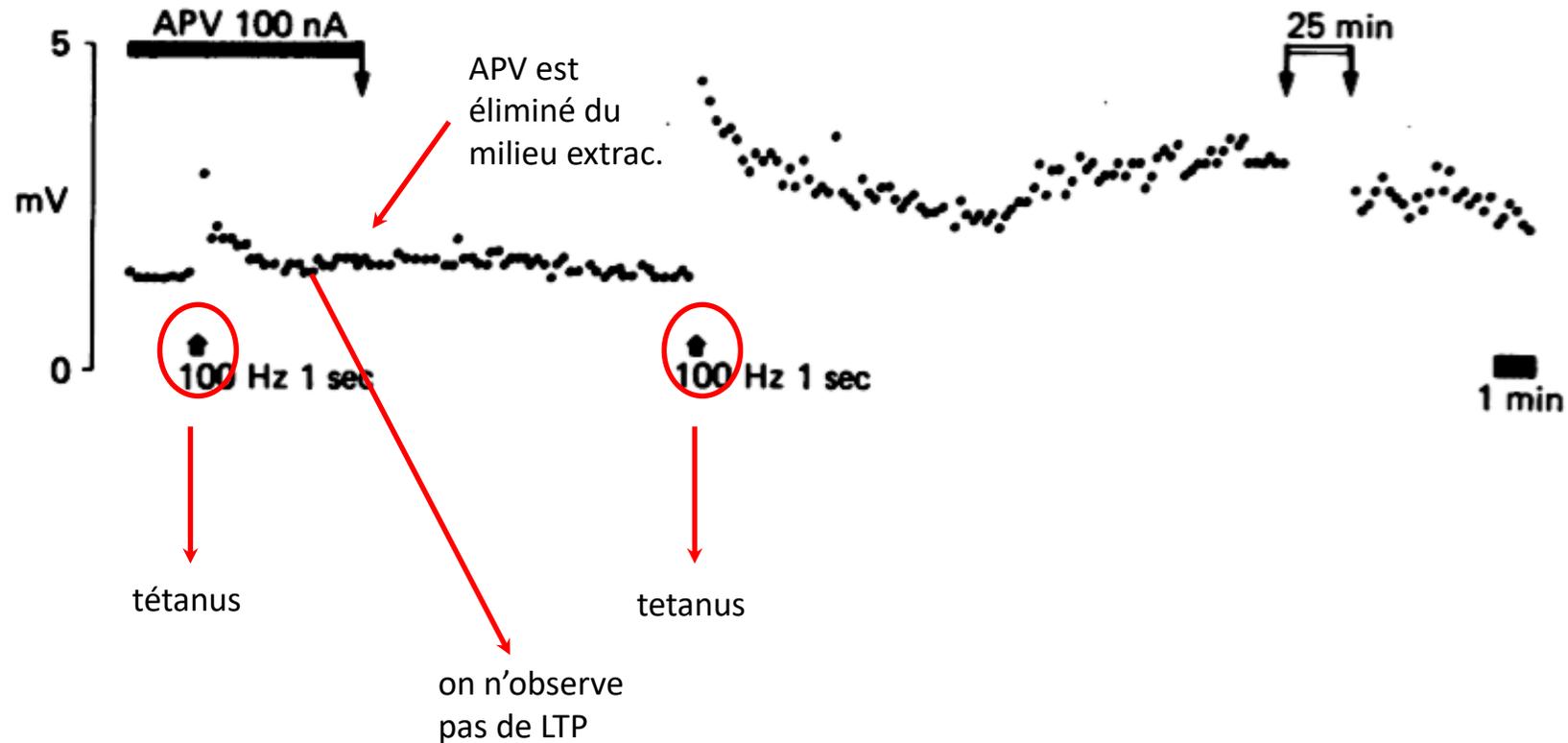
a) Spécificité: la LTP est spécifique des synapses qui ont été activées à haute fréquence



b) Coopérativité et associativité: un nombre minimum de fibres afférentes doit être activé pour qu'il y ait LTP

Potentialisation à long terme (long term potentiation, LTP)

c) La LTP dépend de l'activation des récepteurs NMDA

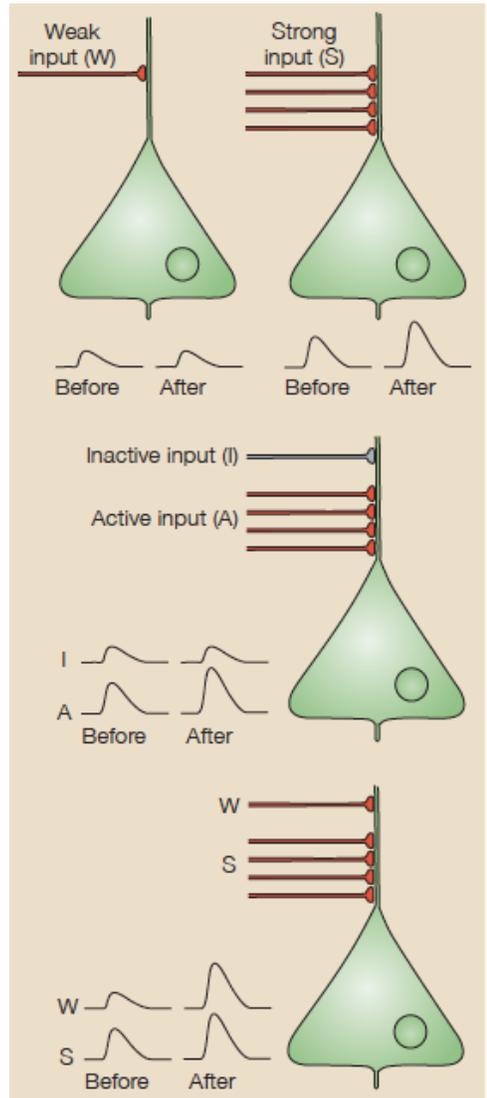


(Collingridge et al., 1983)

Potentialisation à long terme (long term potentiation, LTP)

Propriétés de la LTP Schaffer collaterals-CA1 pyramidal cells:

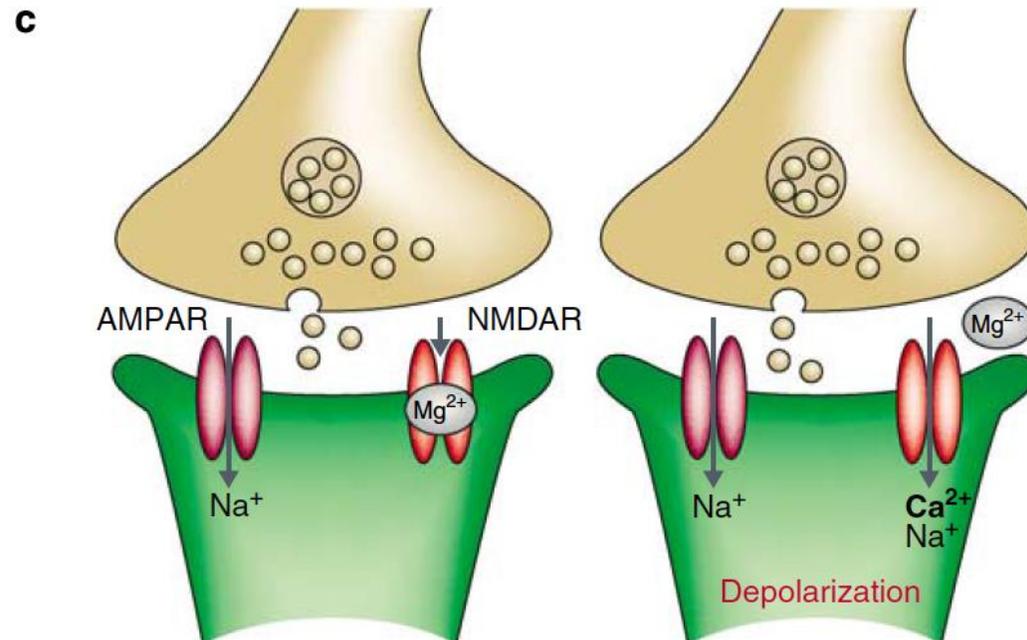
Coopérativité, Spécificité et Associativité s'expliquent par les propriétés des NMDAR



Potentialisation à long terme (long term potentiation, LTP)

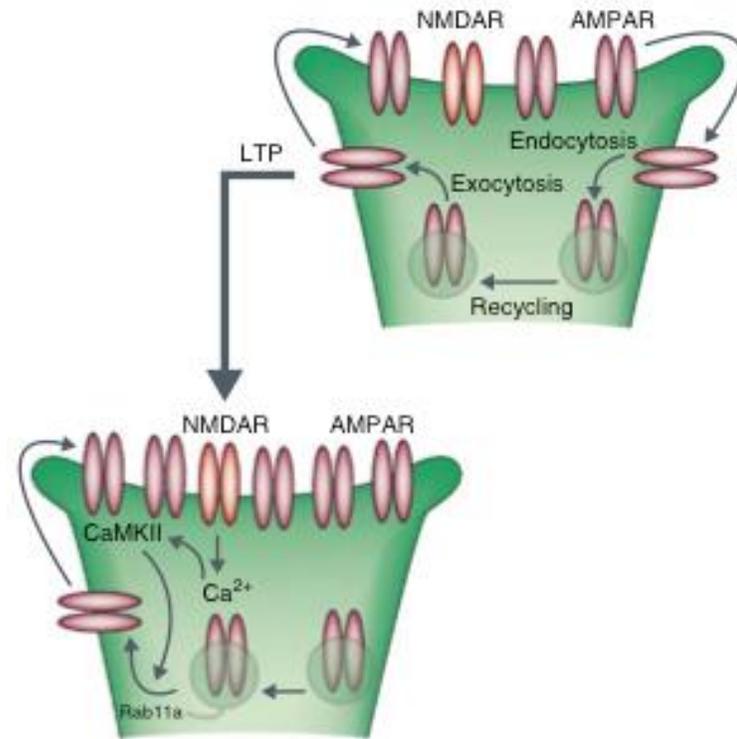
Propriétés de la LTP Schaffer collaterals-CA1 pyramidal cells:

- d) L'expression de la LTP dépend d'une augmentation de $[Ca^{2+}]_i$ dans le neurone post-synaptique (expériences avec chélateurs du Ca^{2+})
- e) L'activation des récepteurs métabotropiques du glutamate de type I (mGluR I) peut faciliter l'induction de la LTP



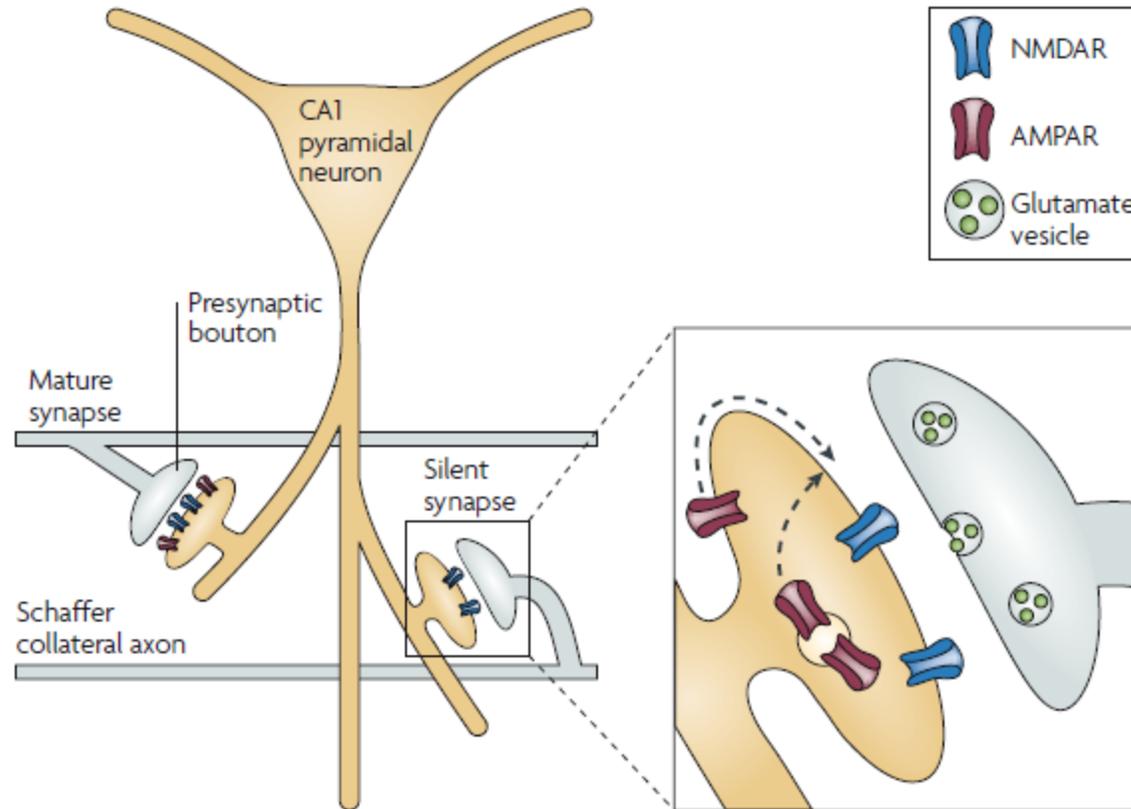
Mécanismes possibles à la base de la LTP Schaffer collaterals/CA1 pyramidal cells

- 1) Une entrée de Ca^{2+} à travers les récepteurs NMDA module nombreuses protéines post-synaptiques dont la protéine kinase Ca/calmoduline-dépendante



Mécanismes possibles à la base de la LTP Schaffer collaterals/CA1 pyramidal cells

2) implication possible des synapses silencieuses



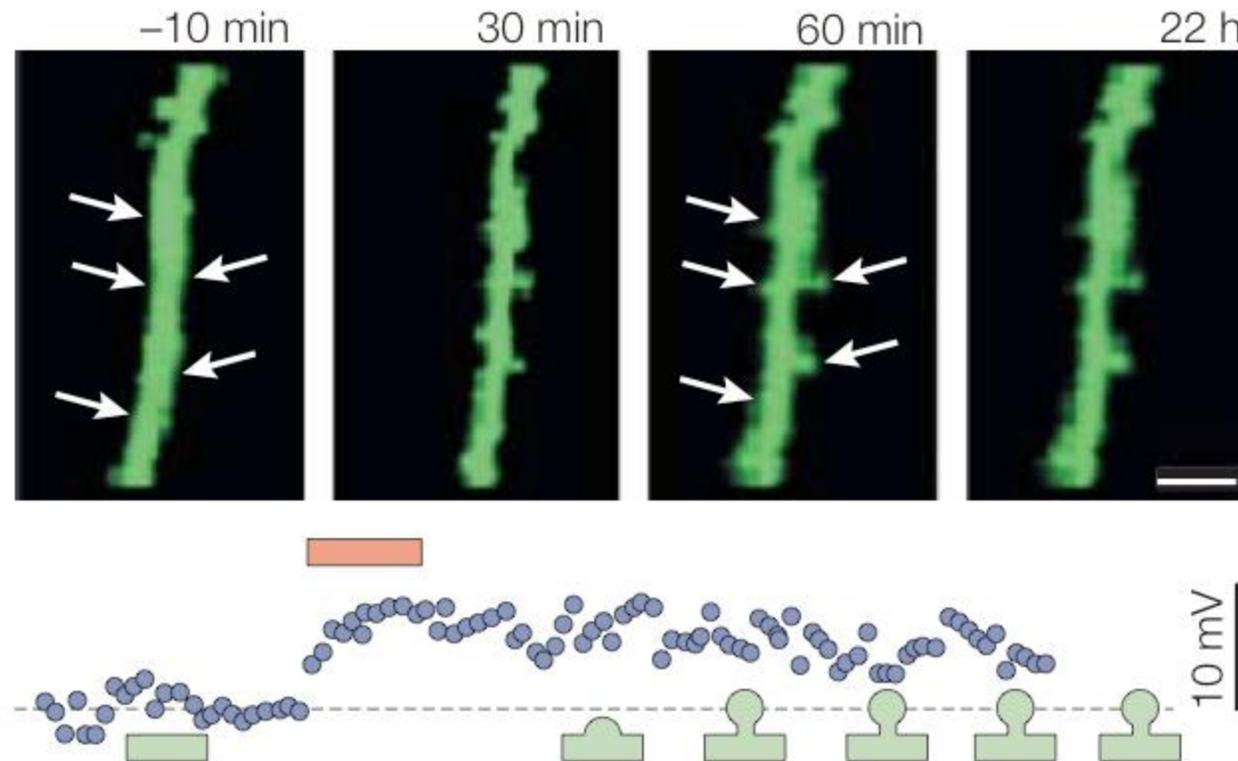
(Kerchner & Nicoll, 2008)

Mécanismes possibles à la base de la LTP

Schaffer collaterals/CA1 pyramidal cells

3) changements structuraux au niveau des dendrites (formation de nouvelles épines) suite à l'induction de la LTP

a LTP induces spine growth



(Lamprecht & LeDoux, 2004)

Mécanismes possibles à la base de la LTP

Schaffer collaterals/CA1 pyramidal cells

3) changements structuraux au niveau des dendrites (formation de nouvelles épines) suite à l'induction de la LTP

