

## **Neuropharmacologie**

M. Jacques GLOWINSKI, professeur

Le cours de cette année a été consacré à l'analyse des propriétés d'une famille de neuropeptides : la substance P (SP) et les autres tachykinines. Le plan du cours peut être brièvement résumé.

### **I. INTRODUCTION**

Après un bref rappel général sur les propriétés communes des neuropeptides, nous avons retracé les grandes étapes des recherches sur la SP et les autres tachykinines. Certains des effets périphériques et centraux de la SP ont été évoqués ainsi que les données essentielles en faveur de son rôle de neuromédiateur ou de neuromodulateur. Par ailleurs, nous avons insisté sur la localisation de la SP dans certaines fibres sensorielles et sur son rôle dans la nociception.

### **II. ORGANISATION ANATOMIQUE DES SYSTÈMES SP (OU TACHYKININERGQUES) DANS LES SYSTÈMES NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE**

Les principaux systèmes riches en SP, neurokinine  $\alpha$  (NKA) et  $\beta$  (NKB) présents dans le cerveau et dans la moelle épinière ont été décrits en fonction de données biochimiques et immunohistochimiques et de celles fournies par les études des effets de lésions. En ce qui concerne les fibres SP sensorielles périphériques, nous avons particulièrement insisté sur les innervations de l'œil, de la peau (vasodilatation antidromique), des ganglions sympathiques et du tractus gastro-intestinal.

### **III. CO-EXISTENCE DE LA SP AVEC D'AUTRES MÉDIATEURS CHIMIQUES OU NEUROMODULATEURS**

Différents exemples de co-localisation de la SP avec des acides aminés inhibiteurs ou excitateurs (GABA, glutamate), des monoamines (sérotonine,

noradréline, adrénaline, acétylcholine) et d'autres peptides (dynorphine, met- et leu-enképhalines, TRH, CCK, GGRP et glucagon) ont été cités et leurs implications fonctionnelles envisagées.

#### IV. BIOSYNTHÈSE DES TACHYKININES

Dans ce domaine, deux groupes de travaux ont été envisagés : Les premiers sont relatifs à la biosynthèse de la SP à partir de précurseurs radioactifs au niveau du ganglion spinal et du striatum chez le rat (1981-1982). Les seconds, plus récents, concernent l'isolement et la détermination de la structure des précurseurs de la SP (l'un deux contient la NKA et le neuropeptide K, un peptide plus long) et de la KNB dans le striatum et l'intestin de bœuf respectivement, et l'analyse des gènes préprotachykinine A (codant pour les précurseurs SP et NKA) et préprotachykinine B (codant pour les précurseurs NKB). Des données sur la distribution dans les tissus des RNAs messagers correspondants ont été évoqués.

#### V. INACTIVATION DES TACHYKININES

Après avoir cité brièvement une étude sur la capture de la SP (5-11) dans des synaptosomes, nous avons rappelé quelques généralités sur les propriétés des peptidases puis envisagé ensuite l'inactivation de la SP par diverses peptidases : endopeptidases 24 :11 (enképhalinase) ; peptidyl-dipeptidase A (angiotensin converting enzyme), « SP degrading enzyme ». Le rôle de l'enképhalinase dans l'inactivation de la NKA et de la NKB a également été abordé, ainsi que des données succinctes concernant un analogue de la SP résistant à l'action des peptidases.

#### VI. RÉCEPTEURS DES TACHYKININES : CARACTÉRISATION ET LOCALISATION

Des études pharmacologiques effectuées à la périphérie ont permis d'envisager l'existence de plusieurs types de récepteurs des tachykinines. Des études de liaison réalisées avec plusieurs ligands dans le SNC et à la périphérie ainsi que l'analyse des réponses biologiques obtenues avec les diverses tachykinines au niveau d'organes isolés ont favorisé l'identification des récepteurs SP (NK1), NKA (NK2) et NKB (NK3). Ces récepteurs se distinguent par leurs propriétés pharmacologiques et par leurs sensibilité vis-à-vis des agents alkylants. Toutefois, comme nous l'avons souligné les antagonistes disponibles, pas assez efficaces ou sélectifs, limitent la progression de ces recherches. Enfin, nous nous sommes intéressés à plusieurs travaux concernant la distribution régionale des sites NK1 et NK3 dans le SNC, la modification de la distribu-

tion des sites de liaison NK1 en fonction du développement et les modulations de la sensibilité des récepteurs des tachykinines induites par la destruction des fibres afférentes.

## VII. RÉCEPTEURS DES TACHYKININES : RELATIONS STRUCTURE-ACTIVITÉ

La synthèse de plusieurs analogues des tachykinines et l'analyse de leurs affinités vis-à-vis des sites de liaison NK1, NK2 et NK3 ont permis de révéler l'importance de l'arginine N-terminale et de la méthionine C-terminale de la SP pour la reconnaissance du site NK1 et du rôle des substitutions des acides aminés en position 9 ou 10 pour l'obtention d'analogues ayant une plus grande affinité pour les sites NK1 ou NK3. Nous avons aussi longuement décrit les résultats d'études de RMN qui ont fourni des indications sur la conformation des tachykinines et orienté la synthèse de dérivés cycliques de la SP et de la NKB qui se comportent comme d'excellents agonistes des récepteurs NK1 et NK3.

## VIII. TACHYKININES ET GANGLIONS DE LA BASE

Différents aspects des propriétés des neurones striato-nigraux SP ont été décrits : données morphologiques, co-localisation de la NKA, synthèse et libération de la SP et de la NKA, présence de l'« angiotensin converting enzyme » au sein de ces neurones, effets des tachykinines au niveau de la substance noire, relations entre les neurones nigro-striataux dopaminergiques et les neurones SP-NKA et enfin relations entre les neurones SP-NKA et les neurones cholinergiques du striatum.

J.G.

TRAVAUX DU LABORATOIRE DE NEUROPHARMACOLOGIE  
(Groupe NB, I.N.S.E.R.M. U.114)

### 1. INTERACTIONS CELLULAIRES AU COURS DU DÉVELOPPEMENT DES NEURONES CENTRAUX (Responsable de l'équipe : A. Prochiantz).

#### 1.1. *Etablissement et développement de la polarité neuronale*

L'analyse morphologique des neurones mésencéphaliques et striataux cultivés au contact d'astrocytes des mêmes régions démontre que les nombres de neurites primaires et de points de branchement sont supérieurs dans les

conditions homotopiques (neurones et astrocytes provenant de la même région) que dans les conditions hétérotopiques de co-culture neuro-astrogliale.

L'utilisation de marqueurs du cytosquelette et de la microscopie électronique nous a permis de démontrer que les neurites supplémentaires qui apparaissent en condition homotopique sont des dendrites. Cette observation nous a conduit à proposer que les astrocytes des deux régions étudiées synthétisent des facteurs neuronotrophiques région-spécifiques et à poser trois questions : (i) ces facteurs sont-ils membranaires ou sécrétés ? (ii) existe-t-il des glycoprotéines de surface ou solubles spécifiques des astrocytes d'une seule des deux régions ? (iii) l'apparition de l'arborisation dendritique est-elle le reflet d'une plus grande maturation neuronale ou l'expression phénotypique de la polarité cellulaire ?

Ces facteurs sont associés à la membrane des astrocytes chez la souris et sécrétés dans le milieu chez le rat. L'étude des glycoprotéines de surface (souris) ou sécrétées (rat) a permis de mettre en évidence dans les deux cas des glycoprotéines astrocytaires région-spécifiques. Les neurones sont plus matures en condition de culture homotopique ainsi que cela peut être démontré par les études de microscopie électronique ou par la mesure des taux de synthèse de marqueurs neuronaux. Cela n'exclut pas qu'à cette maturation plus importante se superpose un mécanisme d'expression de la polarité cellulaire. En effet, la croissance dendritique peut être induite en provoquant l'agrégation de glycoprotéines de la surface neuronale à l'aide de lectines spécifiques. De ce fait les astrocytes pourraient synthétiser des lectines animales responsables de l'expression de la polarité cellulaire des neurones homotopiques (G. Barbin, B. Chamak, D. Katz, A. Rousselet, A. Prochiantz).

### 1.2. *Immortalisation de cellules neurales*

Ce travail est effectué en collaboration avec P. Rouget et C. Evrard (Institut Jacques Monod). Le but recherché est d'immortaliser des astrocytes et des neurones des régions mésencéphalique et striatale du cerveau de souris. Ces immortalisations se font avec les oncogènes E1A de l'Adénovirus ou T tronqué du Polyome. A ce jour, plusieurs clones astrocytaires ont été obtenus à partir de régions définies du système nerveux central. L'obtention de clones neuronaux apparaît plus difficile mais les obstacles (principalement la fragilité des neuroblastes en phase répliative) ne sont probablement pas insurmontables. (M. Mallat, B. Shrammer).

### 1.3. *Etude de l'expression génétique des oncogènes au cours du développement cérébral*

Cette étude consiste à quantifier à l'aide de sondes moléculaires l'expression des oncogènes au cours du développement et dans les différentes régions du

système nerveux central. Le but recherché est la mise en évidence de produits oncogéniques impliqués dans la différenciation des neurones (J. Ayala, A. Prochiantz).

#### 1.4. *Neuro-immunologie*

Un premier axe de recherche consiste à répertorier les molécules caractéristiques du système immunitaire synthétisées par les astrocytes. En collaborant avec M. Lévi-Strauss, M. Mallat a démontré que les astrocytes ont la capacité de produire du facteur b et la sous-unité C3 de la chaîne du complément. Par ailleurs, nous poursuivons l'analyse de la régulation dans différentes situations pharmacologiques de la synthèse astrocytaire des interleukines 1 et 3 ou des antigènes des complexes MHC de classe 2 (en particulier Ia).

Un second axe de recherche consiste à déterminer l'origine des cellules microgliales dont tout indique qu'elles jouent un rôle important au cours du développement (mort neuronale, régression de la multi-innervation) et chez l'adulte. La stratégie choisie est de purifier ces cellules, de les immortaliser puis de les comparer à l'aide de critères biochimiques et immunologiques aux macrophages péritonéaux. (M. Mallat, E. Etier).

## 2. *CARACTÉRISTIQUES ET RÉGULATIONS DES PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES DE CERTAINS RÉCEPTEURS CENTRAUX* (Responsables de l'équipe : J. Premont et J.C. Beaujouan)

### 2.1. *Régulation par les œstrogènes des récepteurs des monoamines couplés à une adénylate cyclase localisés sur des neurones striataux en culture primaire de l'embryon de souris*

Précédemment, nous avons montré qu'une incubation préalable (28 h) des neurones striataux en présence de 17  $\beta$ -œstradiol (1nM) entraîne une disparition complète de l'effet inhibiteur de la dopamine (DA) sur l'activité de l'adénylate cyclase (récepteurs D2). Avec A. Enjalbert et J. Epelbaum (unité I.N.S.E.R.M., C. Kordon), nous avons pu mettre en évidence qu'il en est de même des récepteurs D2 des cellules hypophysaires.

Des données plus récentes indiquent que le 17  $\beta$ -œstradiol potentialise la sensibilité des récepteurs D1 des neurones striataux, mais également celle des récepteurs  $\beta$ -noradrénergiques, sérotoninergiques et de l'adénosine (A1) couplés positivement à l'adénylate cyclase. Ces effets sont spécifiques, d'autres stéroïdes tels que le 17  $\alpha$ -œstradiol, un métabolite du 17  $\beta$ -œstradiol (17 OH  $\beta$ -œstradiol), ou la dexaméthasone étant sans effet. Ils impliquent la synthèse d'une protéine : le 17  $\beta$ -œstradiol devait être en présence des neurones pendant plusieurs heures et ces effets disparaissent après inhibition préalable de la synthèse protéique par le cycloheximide ou l' $\alpha$ -amanitine (inhibiteur de

la transcription génomique). Une augmentation de la concentration des unités catalytiques de l'adénylate cyclase n'est pas en jeu car l'activation de l'adénylate cyclase induite par la forskoline, le manganèse ou le VIP (peptide produisant une activation de l'enzyme aussi importante que celle provoquée par la forskoline) n'est pas modifiée par le 17  $\beta$ -œstradiol. Le 17  $\beta$ -œstradiol pourrait agir de façon opposée sur la sensibilité des récepteurs couplés positivement et négativement à l'adénylate cyclase en favorisant l'association des sous-unités  $\beta$  et  $\alpha$ i. Dans les mêmes conditions expérimentales, le 17  $\beta$ -œstradiol inhibe l'adénylate cyclase sensible au calcium (M. Maus, J. Prémont).

### 2.2. Régulation par l'adénosine des récepteurs $\beta$ -adrénergiques et muscariniques couplés à la phospholipase C

La noradrénaline et le carbachol stimulent la vitesse de renouvellement du phosphatidylinositol au niveau de coupes de striatum chez le rat. Nous avons montré que ces effets sont potentialisés en présence de 2-chloroadénosine, un agoniste des récepteurs de l'adénosine, qui seul ne modifie pas l'activité de la phospholipase C. Des expériences ont été effectuées sur des cellules gliales et des neurones striataux de l'embryon de souris en culture primaire afin de déterminer les mécanismes cellulaires intervenant dans cette potentialisation. La noradrénaline (mais pas le carbachol) stimule la vitesse de renouvellement du phosphatidylinositol des cellules gliales et cet effet est potentialisé par le 2-chloroadénosine. La noradrénaline et le carbachol activent la phospholipase C des neurones striataux (6 jours) mais aucune potentialisation ne peut être observée en présence de 2-chloroadénosine. Par contre les effets de la noradrénaline et du carbachol sont amplifiés en présence de 2-chloroadénosine dans des co-cultures de cellules gliales et de neurones striataux suggérant l'intervention d'une substance libérée par les astrocytes ou d'une maturation plus importante des neurones striataux (M. El Etr, J. Cordier, J. Prémont).

### 2.3. Phosphorylation de certaines protéines de cellules gliales ou neuronales du striatum de l'embryon de souris en culture primaire

Après avoir caractérisé les récepteurs des monoamines et de certains neuropeptides couplés à une adénylate cyclase sur des neurones et des astrocytes striataux en culture primaire, nous avons entrepris l'analyse des phosphorylations intracellulaires induites par l'activation de ces récepteurs.

Dans un premier temps, l'activité protéine-kinase AMPc-dépendante a été étudiée au cours du développement des neurones *in vitro*. Cette activité est rapidement décelable et atteint un plateau maximal entre le 7<sup>e</sup> et le 9<sup>e</sup> jour de culture, (activité exprimée par cellule en mesurant les taux d'ADN).

Une comparaison des activités protéine-kinase AMPc-dépendante de différentes fractions subcellulaires de neurones, d'astrocytes et de striatum de

souris adulte, a été ensuite effectuée. Ces expériences indiquent que la majeure partie de cette activité est d'origine neuronale (la totalité en ce qui concerne la fraction membranaire).

La présence de protéines endogènes, phosphorylées de façon AMPc-dépendante, a été recherchée dans les différentes fractions subcellulaires obtenues. De nombreuses protéines, spécifiquement phosphorylées en présence d'AMPc dans le tissu adulte, sont retrouvées dans les cellules en culture. Parmi ces protéines certaines sont présentes dans les neurones et d'autres dans les astrocytes (H. Chneiweiss, S. Birman).

Une étude similaire est en cours afin de caractériser les activités kinases calcium-dépendantes (Ca-Calmoduline et Ca-phospholipide) et leurs substrats neuronaux et astrocytaires (J.C. Delumeau, H. Chneiweiss).

A. Sobel et ses collaborateurs (unité 153 I.N.S.E.R.M.) ont identifié dans des cellules hypophysaires des protéines phosphorylées en présence de TRH qui joueraient un rôle dans la libération de prolactine. Avec ces chercheurs, nous avons montré que ces protéines étaient présentes en abondance dans les neurones striataux de la souris (embryons) en culture primaire. Nous recherchons actuellement les effets du VIP sur l'état de phosphorylation de ces protéines (H. Chneiweiss, avec L. Beretta et A. Sobel).

#### 2.4. Récepteurs des tachykinines

Les études sur les récepteurs centraux des tachykinines se sont poursuivies dans plusieurs directions.

— Les récepteurs centraux de la substance P (type NK1) et de la neurokinine  $\beta$  (NKB, type NK3) se distinguent par leurs propriétés pharmacologiques et leur distribution régionale. L'analyse des effets de divers agents alkylants sur la liaison de  $^{125}\text{I}$ -BHSP (NK1 récepteurs) et de  $^{125}\text{I}$ -BHE (NK3 récepteurs) au niveau de synaptosomes du cerveau chez le rat a révélé que les sites de liaison  $^{125}\text{I}$ -BHE étaient seuls sensibles à l'action de ces agents (L. Bergström, Y. Torrens, J.C. Beaujouan).

— Précédemment, nous avons montré l'existence de sites de liaison  $^{125}\text{I}$ -BHSP sur des populations astrocytaires (cultures primaires) de différentes structures cérébrales de l'embryon de souris dont les propriétés cinétiques et pharmacologiques sont semblables à celles des sites localisés sur des neurones embryonnaires ou des synaptosomes du cerveau de rat adulte. Récemment, nous avons mis en évidence que la substance P, les autres tachykinines et des analogues de la substance P stimulent la vitesse de renouvellement du phosphatidylinositol au niveau des astrocytes. De plus, une étroite corrélation existe entre les efficacités de ces substances pour inhiber la liaison de  $^{125}\text{I}$ -BHSP et activer la phospholipase C. Les sites de liaison identifiés correspon-

dent donc à des récepteurs fonctionnels de la substance P, d'autant plus que l'effet de la substance P est antagonisé par le spantide, un antagoniste des récepteurs périphériques de la substance P (Y. Torrens, M.C. Daguët de Montety, M. Saffroy, J.C. Beaujouan).

— La synthèse de  $^3\text{H-NKA}$  (neurokinine  $\alpha$ ) effectuée par G. Chassaing et ses collaborateurs (Paris VI), a favorisé la recherche de sites de liaison de type NK2 sur des membranes ou des synaptosomes du cerveau chez le rat. Toutefois, ces expériences se sont révélées infructueuses. Par contre, une liaison spécifique de la  $^3\text{H-NKA}$ , saturable, température-dépendante, réversible et à haute affinité ( $K_d = 13,3 \text{ nM}$ ) a été mise en évidence sur une préparation membranaire du duodénum de rat. Les propriétés pharmacologiques de ces sites sont distinctes de celles des sites NK1 et NK3, la NKA ayant la plus grande affinité ( $\text{NKA} \succ \text{NBK} \succ \text{SP}$ ) [L. Bergström, Y. Torrens, M. Saffroy, J.C. Beaujouan en collaboration avec l'équipe de A. Marquet (Paris VI)].

— La recherche d'agonistes et d'antagonistes sélectifs des trois types de récepteurs des tachykinines identifiés (NK1, NK2, NK3) se poursuit en étroite collaboration avec l'équipe de chimistes de A. Marquet (S. Lavielle, G. Chassaing et leurs collègues). Des études structure-activité sont effectuées en déterminant l'affinité des peptides synthétisés vis-à-vis des sites de liaison  $^{125}\text{I-BHSP}$  et  $^{125}\text{I-BHE}$  centraux et des sites de liaison  $^3\text{H-NKA}$  périphériques (J.C. Beaujouan, L. Bergström, Y. Torrens).

— Afin de s'assurer de la sélectivité de divers ligands tritiés et iodés disponibles, une analyse autoradiographique comparative semi-quantitative de la répartition de leurs sites de liaison dans le cerveau a été effectuée chez le rat. Les distributions des sites de liaison  $^3\text{H-SP}$ ,  $^{125}\text{I-BHSP}$  et  $^3\text{H-physalaemine}$  sont identiques. De même, les distributions des sites  $^3\text{H-NKB}$  et  $^{125}\text{I-BHE}$  sont semblables et distinctes des précédentes. Le dérivé  $^{125}\text{I-BHNKA}$  se fixe préférentiellement sur les sites de type NKB (NK3). Par contre les liaisons de  $^3\text{H-NKA}$  et de  $^{125}\text{I-NKA}$  sont très faibles et ces ligands semblent se fixer sur des sites localisés dans les structures cérébrales les plus riches en sites NK1 ou NK3 (M. Saffroy, Y. Torrens, J.C. Beaujouan).

### 3. MÉCANISMES INTERVENANT DANS LA RÉGULATION DE LA LIBÉRATION DE DOPAMINE A PARTIR DES TERMINAISONS ET DES DENDRITES DES NEURONES DOPAMINERGQUES NIGRO-STRIATAUX

(Responsables de l'équipe : A. Cheramy, M.L. Kemel, C. Gauchy).

Les expériences ont été réalisées chez des chats anesthésiés avec le l'halothane et implantés avec des canules de superfusion selon une méthodologie décrite précédemment.



### 3.1. *Intervention des fibres cortico-striatales glutamatergiques dans le contrôle présynaptique de la libération de dopamine*

Nous avons montré que l'application unilatérale de GABA ( $10^{-5}$ M) dans les noyaux moteurs du thalamus provoque une augmentation bilatérale de la libération de DA à partir des terminaisons dopaminergiques du noyau caudé et suggéré l'intervention de neurones cortico-striataux glutamatergiques, exerçant un contrôle présynaptique facilitateur sur la libération de DA. Cette année, nous avons vérifié que l'application unilatérale de GABA ( $10^{-5}$ M) dans les noyaux moteurs du thalamus induit une augmentation de la libération de glutamate dans les deux noyaux caudés. Comme dans le cas de la libération de DA, l'effet contralatéral est bloqué par une section aiguë du corps calleux. Ces données confirment l'intervention des neurones cortico-striataux glutamatergiques dans le contrôle présynaptique de la libération de DA (L. Barbeito, G. Godeheu, A. Chéramy).

### 3.2. *Etude des effets de l'application nigrale de neurotensine et de cholecystokinine sur la libération de DA à partir des dendrites et des terminaisons nerveuses*

Certains neurones dopaminergiques mésencéphaliques contiennent de la cholecystokinine ou de la neurotensine et des récepteurs de ces peptides sont localisés sur ces neurones. Ces données nous ont incité à étudier les effets d'une application nigrale de ces peptides sur la transmission dopaminergique dans la substance noire et le noyau caudé. Ainsi que nous l'avons observé précédemment dans le cas de la neurokinine  $\alpha$  (NKA), la cholecystokinine ( $10^{-8}$ M) appliquée dans la pars compacta de la substance noire stimule la libération de dopamine à partir des dendrites proximaux et des terminaisons nerveuses suggérant une activation des neurones dopaminergiques nigro-striataux. La neurotensine ( $10^{-7}$ M) provoque également une augmentation de la libération dendritique de DA mais, par contre réduit la libération de DA à partir des terminaisons nerveuses dans le noyau caudé. Ce dernier effet pourrait être attribué à une réduction de l'activité des neurones dopaminergiques ou à une régulation indirecte mettant en jeu des mécanismes de régulation présynaptique ainsi que nous l'avons démontré dans le cas de la substance P (P. Baruch, F. Artaud, A. Chéramy).

### 3.3. *Etude de la libération de cholecystokinine dans le noyau caudé et la substance noire : tentative de mise en évidence d'une co-libération de dopamine et de cholecystokinine*

Nous avons poursuivi nos études *in vivo* sur la libération de cholecystokinine au niveau de la substance noire (pars compacta) et du noyau caudé chez le chat. Rappelons que la libération du peptide est considérablement accrue lors d'une dépolarisation induite localement par le potassium selon un processus calcium-dépendant et qu'elle est réduite en présence de tetrodotoxine. De

plus l'activation des neurones dopaminergiques provoquée par l'inhibition de la libération dendritique de DA (application locale d' $\alpha$ -methyltyrosine) favorise également l'augmentation de la libération de cholecystokinine dans le noyau caudé mais induit une réduction importante de la libération du peptide dans la substance noire. Ces données pourraient permettre d'envisager une co-libération de la DA et de la cholecystokinine à partir des dendrites et des terminaisons dopaminergiques.

Des études préliminaires (effet de la destruction des neurones dopaminergiques sur les taux de cholecystokinine dans le noyau caudé) indiquent que le peptide est contenu en grande partie dans des fibres non-dopaminergiques au niveau du noyau caudé. De ce fait, nous avons recherché si une modification de la transmission dopaminergique pouvait intervenir dans la régulation de la libération de cholecystokinine dans le noyau caudé. Appliquée localement, l'amphétamine ( $10^{-5}$ M) stimule la libération de DA mais n'a aucun effet sur la libération de cholecystokinine. Par contre, la DA ( $10^{-7}$ M) stimule modérément la libération du peptide. Une interaction de la DA avec des récepteurs dopaminergiques D1 et D2 pouvant provoquer des effets opposés, l'analyse des effets du SKF 38393 et du LY 171555 (agonistes spécifiques des récepteurs D1 et D2 respectivement) sur la libération de cholecystokinine a été entreprise. Le SKF 38393 ( $10^{-5}$ M) stimule de façon importante la libération du peptide (F. Artaud, P. Baruch, A. Chéramy).

#### *3.4. Etude des effets de la stimulation électrique de la formation réticulée sur la libération de dopamine et de l'acétylcholine au niveau du noyau caudé*

Nous avons montré précédemment que la stimulation électrique (ou pharmacologique) de populations neuronales de certains noyaux thalamiques modifie la libération de DA et d'acétylcholine au niveau du noyau caudé chez le chat. La formation réticulée innervant de nombreux noyaux thalamiques, les effets de la stimulation électrique des formations réticulées mésencéphaliques et pontique ont été examinés. La stimulation électrique unilatérale de la formation réticulée mésencéphalique provoque une augmentation importante de la libération de l'acétylcholine dans les deux noyaux caudés, mais par contre réduit légèrement celle de DA. Inversement, la stimulation électrique unilatérale de la formation réticulée pontique induit une augmentation importante de la libération de DA dans les deux noyaux caudés, mais n'affecte pas la libération de l'acétylcholine. Ces données qui démontrent les rôles des formations réticulées mésencéphalique et pontique dans la régulation des transmissions dopaminergiques et cholinergiques des ganglions de la base, suggèrent que les régulations interneuronales mises en jeu dans le contrôle de l'activité des neurones dopaminergiques nigro-striataux et cholinergiques striataux sont distinctes (A. Chéramy, G. Godeheu en collaboration avec Y. Morot Gaudry et M. Israel).

### 3.5. Analyse tridimensionnelle de l'organisation des striosomes au sein du striatum chez le chat

Des études effectuées initialement par A. Graybiel et ses collaborateurs ont révélé l'existence de deux compartiments anatomiques distincts au sein du striatum chez le chat : les striosomes et la matrice caractérisés respectivement par la présence d'une faible et d'une forte activité en acétylcholine estérase (AChE). Les striosomes et la matrice se distinguent également par la différence de leur richesse en certains récepteurs et par leurs afférences et efférences. En utilisant une méthode histochimique favorisant la révélation de l'AChE, nous avons analysé l'organisation tridimensionnelle des striosomes afin d'établir précisément leur cartographie. Cette étude a été entreprise dans le but d'analyser ultérieurement les régulations présynaptiques de la libération de DA au sein des striosomes et de la matrice.

Les striosomes correspondent en fait à des canaux organisés en labyrinthes dans l'axe antero-postérieur, individualisés dans la partie postérieure, et s'anastomosant fréquemment dans la partie antérieure du striatum. Certains striosomes (révélés sur des coupes coronales ou sagittales) sont dépourvus d'activité AChE et ont une topographie constante d'un animal à l'autre, d'autres contiennent un légère activité AChE. La matrice semble également hétérogène si l'on tient compte des efférences striato-nigrales dont les corps cellulaires sont organisés en îlots plus particulièrement dans la partie latérale de la matrice (M. Deshan, C. Gauchy, M.L. Kemel).

### 3.6. Régulations présynaptiques de la libération de dopamine au sein des striosomes et de la matrice

Une nouvelle méthode de superfusion *in vitro* a été mise au point tout d'abord chez le rat puis chez le chat afin d'étudier les régulations présynaptiques de la libération de  $^3\text{H}$ -DA synthétisée continuellement à partir de  $^3\text{H}$ -tyrosine dans des zones extrêmement restreintes du striatum. Brièvement, des coupes coronales du cerveau sont maintenues en survie dans une chambre de superfusion par immersion dans un liquide céphalo-rachidien artificiel maintenu à 37 °C. Des canules (push-pull) sont appliquées sur la surface des coupes dans des sites choisis (striosomes ou matrice par exemple chez le chat). Elles favorisent la superfusion sélective de ces sites avec un liquide physiologique enrichi en  $^3\text{H}$ -tyrosine et la mesure de la libération de  $^3\text{H}$ -DA dans des zones de 1 mm<sup>2</sup> de diamètre. Dans ces conditions, une libération spontanée de  $^3\text{H}$ -DA a été mise en évidence et l'analyse des effets des tachykinines sur la libération de  $^3\text{H}$ -DA a pu être entreprise.

Chez le rat, la substance P ( $10^{-8}\text{M}$ ) et la NKA ( $10^{-8}\text{M}$ ) stimulent la libération de  $^3\text{H}$ -DA. L'effet de la NKA est toujours observé en présence de tetrodotoxine ( $10^{-7}\text{M}$ ) suggérant que les récepteurs impliqués sont localisés sur

les terminaisons dopaminergiques. Des données préliminaires semblent indiquer que l'effet de la substance P est partiellement bloqué en présence de tetrodotoxine ce qui serait en faveur d'une régulation présynaptique indirecte de la libération de DA. La NKA stimule également la libération de DA dans les striosomes et la matrice chez le chat. Des circuits locaux pourraient être impliqués dans certains des effets de la NKA, une réponse étant observée dans la matrice lors de l'application de NKA dans un striosome adjacent.

#### 4. INFLUENCES DES NEURONES DOPAMINERGIQUES MÉSOCORTICO-PRÉFRONTAUX ET MÉSOLIMBIQUES ET DES NEURONES NORADRÉNERGIQUES ASCENDANTS SUR LEURS CELLULES CIBLES

##### 4.1. *Etudes biochimiques* (Responsable de l'équipe : J.P. TASSIN)

— *Démonstration de la présence de neurotensine dans les fibres dopaminergiques mésocorticales.* Des études autoradiographiques ont révélé que la distribution des récepteurs de la neurotensine dans le cortex préfrontal du rat était semblable à celle des récepteurs D1 (collaboration avec W. Rostene). Ceci nous a conduit à envisager l'existence d'une co-localisation de la neurotensine et de la DA dans les fibres dopaminergiques mésocortico-préfrontales. La destruction des fibres dopaminergiques ascendantes (injection de 6-OHDA dans l'aire tegmentale ventrale) s'accompagne d'une réduction importante des taux de DA dans le cortex préfrontal, le noyau accumbens et le striatum. Les taux de neurotensine ne sont pas modifiés dans ces deux dernières structures mais par contre sont réduits (70 %) au niveau du cortex préfrontal. Aucune modification des taux de neurotensine corticaux ne peut être observée à la suite d'une destruction sélective des neurones noradrénergiques ascendants innervant le cortex préfrontal (collaboration avec P. Kitabgi, Nice). Des études immunohistochimiques effectuées chez des animaux dépourvus d'innervation noradrénergique corticale ont permis de préciser que la très grande majorité (> 90 %) des fibres corticales dopaminergiques riches en tyrosine hydroxylase contenaient de la neurotensine (collaboration avec G. Tramu, Lille). Ceci confirme la présence de neurotensine dans les neurones mésocortico-préfrontaux dopaminergiques (D. Hervé, G. Blanc, J.P. Tassin).

— *Régulation de la densité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques dans le cortex préfrontal par les neurones dopaminergiques mésocortico-préfrontaux.* Chez le rat, une destruction bilatérale importante (> 90 %) de l'innervation noradrénergique corticale (microinjections de 6-OHDA au niveau du pedunculus cerebellaris superior) provoque une hypersensibilité des récepteurs  $\beta$ -noradrénergiques ainsi que l'indique l'augmentation (85 %) de la stimulation de l'activité de l'adénylate cyclase évoquée par l'isoproterenol. Cette hypersensibilité de dénervation des récepteurs  $\beta$ -noradrénergiques n'est pas modifiée

chez des animaux dépourvus également d'innervation dopaminergique corticale (microinjections bilatérales de 6-OHDA dans l'aire tegmentale ventrale). Par contre, la destruction simultanée des fibres dopaminergiques corticales (réduction de 80 % de la DA corticale) réduit l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs  $\beta$ -noradrénergiques provoquée par une destruction bilatérale partielle des fibres noradrénergiques ascendantes (réduction de 40 à 80 % de la noradrénaline corticale). Cet effet ne semble pas devoir être attribué à la présence de récepteurs  $\beta$ -adrénergiques sur les fibres dopaminergiques car aucune modification de la réponse évoquée par l'isoprotérénol (stimulation de l'activité de l'adénylate cyclase) n'est observée chez des animaux n'ayant subi qu'une lésion bilatérale des neurones dopaminergiques ascendants. En conclusion, dans certaines conditions, les neurones dopaminergiques ascendants contribuent à une régulation de la sensibilité des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques au niveau du cortex préfrontal (D. Hervé, G. Blanc, F. Trovero, J.P. Tassin).

*Hétéo-régulation des récepteurs dopaminergiques de type D1 dans le striatum par des fibres non-dopaminergiques d'origine corticale.* Précédemment, nous avons montré que la densité des récepteurs dopaminergiques couplés positivement à l'adénylate cyclase (D1) dans le cortex préfrontal chez le rat pouvait être modulée par des fibres noradrénergiques ascendantes. De même, une hétéo-régulation des récepteurs D1 du noyau accumbens par des fibres glutamatergiques d'origine corticale avait pu être mise en évidence. L'existence d'une hétéo-régulation des récepteurs D1 du striatum par des fibres cortico-striatales a été recherchée.

La destruction unilatérale des fibres dopaminergiques ascendantes provoquée par une injection de 6-OHDA effectuée au niveau du champ de Forel (réduction importante des taux de DA dans le cortex préfrontal, le noyau accumbens et le striatum ipsilatéraux) induit 7 semaines après la lésion une hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 dans la partie antérieure du striatum. Par contre, aucune modification de l'activité de l'adénylate cyclase sensible à la DA n'est observée dans la partie latéro-dorsale de la structure. Après avoir vérifié les lieux d'origine des fibres cortico-striatales innervant ces deux zones du striatum (cortex préfrontal ipsi- et contralatéral pour la partie antérieure, zone plus latérale du cortex en majorité ipsilatérale pour la partie latéro-dorsale), nous avons envisagé que l'innervation dopaminergique du cortex préfrontal contralatéral pouvait contribuer, par la persistance de son influence sur l'activité des neurones cortico-striataux, à la régulation de la sensibilité des récepteurs du striatum antérieur dénervé. De fait, aucune hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 n'a pu être mise en évidence dans le striatum antérieur chez des rats ayant reçu une microinjection unilatérale de 6-OHDA dans le champ de Forel et une microinjection de 6-OHDA dans le cortex préfrontal contralatéral. Ces résultats suggèrent que la destruction bilatérale de l'innervation dopaminergique corticale modifie l'activité des neurones cortico-striataux glutamatergiques (ipsi- et contralatéraux) et

s'oppose ainsi à l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 dans la zone antérieure du striatum. Les mécanismes responsables de l'absence de l'hypersensibilité de dénervation des récepteurs D1 de la partie latéro-dorsale du striatum observée à la suite d'une lésion unilatérale du champ de Forel restent à être précisés (D. Hervé, G. Blanc, F. Trovero, J.P. Tassin).

#### 4.2. *Etudes électrophysiologiques* (Responsable de l'équipe A.M. THIERRY)

Chez le rat, le cortex préfrontal reçoit des afférences convergentes issues du noyau médio-dorsal du thalamus (MD) et du groupe cellulaire dopaminergique A10 localisé dans l'aire tegmentale ventrale. L'activité spontanée des cellules du cortex préfrontal médian ainsi que celle évoquée par la stimulation du MD sont inhibées lors d'une activation des neurones dopaminergiques. Ainsi que les autres aires corticales, le cortex préfrontal est innervé par le système noradrénergique ascendant issu du locus cœruleus. Des données biochimiques indiquant l'existence d'une interaction fonctionnelle au niveau cortical entre les systèmes noradrénergiques et dopaminergiques, les effets induits par la stimulation du locus cœruleus sur l'activité spontanée ou évoquée des cellules corticales ont été analysés.

Contrairement à la stimulation (1 Hz) de l'aire tegmentale ventrale, la stimulation électrique du locus cœruleus ne provoque pas d'inhibition notable de l'activité spontanée des cellules du cortex préfrontal. Par contre, une stimulation plus intense (20 Hz, 10 sec) induit une inhibition de longue durée ( $\neq$  45 sec) de l'activité spontanée de 57 % des cellules corticales testées. Cette inhibition résulte de l'activation des neurones noradrénergiques ascendants car elle n'est plus observée à la suite d'une inhibition de la synthèse de noradrénaline (prétraitement des animaux avec de l' $\alpha$ -methylptrosine) ou de la destruction spécifique des neurones noradrénergiques (microinjection de 6-OHDA).

Ainsi que nous l'avons évoqué, les réponses excitatrices corticales induites par la stimulation du MD (5-10 Hz) sont inhibées par une stimulation préalable des neurones dopaminergiques. Il n'en est pas de même lors de la stimulation électrique du locus cœruleus (20 Hz, 10 sec). En effet, cette stimulation qui provoque une inhibition de longue durée de l'activité spontanée des cellules, ne modifie pas les réponses excitatrices évoquées à partir du MD et conduit ainsi à une augmentation du rapport signal/bruit.

Au cours de cette étude nous avons également observé que certaines cellules du cortex préfrontal médian (25 %) sont activées par une stimulation douloureuse d'origine périphérique (pincement de la queue). Cette réponse est bloquée par une activation du système dopaminergique mais elle persiste lors de l'activation du système noradrénergique.

En conclusion, les neurones dopaminergiques et noradrénergiques exercent

un contrôle distinct sur le transfert des signaux au niveau du cortex préfrontal. Les neurones dopaminergiques ont la capacité d'inhiber toniquement l'activité spontanée ou évoquée des cellules corticales alors que les neurones noradrénergiques modulent l'activité corticale en amplifiant le rapport signal/bruit (J. Mantz, C. Milla, A.M. Thierry).

## PUBLICATIONS

J.A. GIRAULT, U. SPAMPINATO, M. DESBAN, J. GLOWINSKI, M.J. BESSON, M.J., *Enhancement of glutamate release in the rat striatum following electrical stimulation of the nigrothalamic pathway (Brain Res., 374, 362-366, 1986).*

P. BRUNDIN, O. ISACSON, F.H. GAGE, A. PROCHIANTZ, A. BJÖRKLUND, *The rotating 6-OHDA-lesioned mouse as a model for assessing functional effects of neuronal grafting (Brain Res., 366, 346-359, 1986).*

J.A. GIRAULT, L. BARBEITO, U. SPAMPINATO, J. GLOWINSKI, M.J. BESSON, *In vivo release of endogenous amino-acids from the rat striatum : further evidence for a role of glutamate and aspartate in corticostriatal neurotransmission (J. Neurochem., 47, 98-106, 1986).*

H. CHNEIWEISS, J. GLOWINSKI, J. PREMONT, *Do secretin and VIP have independent receptors on striatal neurons and glial cells in primary cultures ? (J. Neurochem., 47, 608-613, 1986)*

F. PETIT, M. HAMON, M.C. FOURNIE-ZALUSKI, B. ROQUES, J. GLOWINSKI, *Further evidence for a role of delta-opiate receptors in the presynaptic regulation of newly synthesized dopamine release (Eur. J. Pharmacol., 126, 1-10, 1986).*

J.M. STUDLER, M. REIBAUD, D. HERVE, G. BLANC, J. GLOWINSKI, J.P. TASSIN, *Opposite effects of sulfated cholecystokinin on DA-sensitive adenylate cyclase in two areas of the rat nucleus accumbens (Eur. J. Pharmacol., 126, 125-128, 1986).*

J.C. BEAUJOUAN, Y. TORRENS, M. SAFFROY, J. GLOWINSKI, *Quantitative autoradiographic analysis of the distribution of binding sites for <sup>125</sup>I-Bolton Hunter derivatives of eledoisin and substance P in the rat brain (Neuroscience, 18, 857-875, 1986).*

D. HERVE, J.P. TASSIN, J.M. STUDLER, C. DANA, P. KITABGI, J.P. VINCENT, J. GLOWINSKI, *Dopaminergic control of <sup>125</sup>I-labeled neurotensin binding site density in corticolimbic structures of the rat brain (PNAS, 83, 6203-6207, 1986).*

S. LAVIELLE, G. CHASSAING, S. JULIEN, A. MARQUET, L. BERGSTRÖM, J.C. BEAUJOUAN, Y. TORRENS, J. GLOWINSKI, *Specific recognition of SP or NKB receptors by analogues of SP substituted at positions 8 and 9 (Eur. J. Pharmacol., 125, 461-462, 1986).*

F. PETIT, J. GLOWINSKI, *Stimulatory effect of substance P on the spontaneous release of newly synthesized  $^3\text{H}$ -dopamine from rat striatal slices: a tetrodotoxin-sensitive process (Neuropharmacology, 25, 1015-1021, 1986).*

S. LAVIELLE, G. CHASSAING, J. BESSEYRE, A. MARQUET, L. BERGSTRÖM, J.C. BEAUJOUAN, Y. TORRENS, J. GLOWINSKI, *A cyclic analog selective for the NKB specific binding site on rat brain synaptosomes (Eur. J. Pharmacol., 128, 283-285, 1986).*

D. HERVE, J.M. STUDLER, G. BLANC, J. GLOWINSKI, J.P. TASSIN, *Partial protection by desmethylimipramine of the mesocortical dopamine neurones from the neurotoxic effect of 6-hydroxydopamine injected in ventral mesencephalic tegmentum. The role of noradrenergic innervation (Brain Res., 383, 47-53, 1986).*

Y. TORRENS, J.C. BEAUJOUAN, M. SAFFROY, M.C. DAGUET DE MONTETY, L. BERGSTRÖM, J. GLOWINSKI, *Substance P receptors in primary cultures of cortical astrocytes from the mouse (PNAS, 83, 9216-9220, 1986).*

R. ROMO, A. CHERAMY, G. GODEHEU, J. GLOWINSKI, *In vivo presynaptic control of dopamine release in the cat caudate nucleus- I. Opposite changes in neuronal activity and release evoked from thalamic motor nuclei (Neuroscience, 19 n° 4, 1067-1080, 1986).*

A. CHERAMY, R. ROMO, G. GODEHEU, P. BARUCH, J. GLOWINSKI, *In vivo presynaptic control of dopamine release in the cat caudate nucleus- II. Facilitatory or inhibitory influence of L-glutamate (Neuroscience, 19 n° 4, 1081-1090, 1986).*

R. ROMO, A. CHERAMY, G. GODEHEU, J. GLOWINSKI, *In vivo presynaptic control of dopamine release in the cat caudate nucleus- III. Further evidence for the implication of corticostriatal glutamatergic neurons (Neuroscience, 19 n° 4, 1091-1100, 1986).*

J.A. GIRAULT, U. SPAMPINATO, H.E. SAVAKI, J. GLOWINSKI, M.J. BESSON, *In vivo release of ( $^3\text{H}$ )gamma-aminobutyric acid in the rat neostriatum- I. Characterisation and topographical heterogeneity of the effects of dopaminergic and cholinergic agents (Neuroscience, 19 n° 4, 1101-1108, 1986).*

J.A. GIRAULT, U. SPAMPINATO, J. GLOWINSKI, M.J. BESSON, *In vivo release of ( $^3\text{H}$ )gamma-aminobutyric acid in the rat neostriatum- II. Opposing effects of D1 and D2 dopamine receptor stimulation in the dorsal caudate putamen (Neuroscience, 19 n° 4, 1109-1118, 1986).*

L. BERGSTRÖM, Y. TORRENS, M. SAFFROY, J.C. BEAUJOUAN, S. LAVIELLE, G. CHASSAING, J.L. MORGAT, J. GLOWINSKI, A. MARQUET,  *$^3\text{H}$ -Neurokinin B and  $^{125}\text{I}$ -Bolton Hunter eledoisin label identical tachykinin binding sites in the rat brain (J. Neurochem., 48, 125-13, 1987).*

F. FERINO, A.M. THIERRY, J. GLOWINSKI, *Anatomical and electrophysiological evidence for a direct projection from Ammon's horn to the medial prefrontal cortex in the rat (Exp. Brain Research, 65, 421-426, 1987).*



L. BERGSTRÖM, J.C. BEAUJOUAN, U. TORRENS, M. SAFFROY, J. GLOWINSKI, *Sulfhydryl reagents have different effects on substance P and neurokinin B binding sites on cortical synaptosomes in the rat (Neuropeptides, 9, 151-159, 1987).*

Différents chercheurs ont présenté leurs travaux dans les congrès suivants :

A. CHERAMY, R. ROMO, G. GODEHEU, J. GLOWINSKI *In vivo presynaptic control of dopamine release.* Int. Basal Ganglia Society, 2nd Triennial Meeting, Victoria, Canada, 21-23 juillet 1986.

L. BERGSTRÖM, Y. TORRENS, M. SAFFROY, J.C. BEAUJOUAN, S. LAVIELLE, G. CHASSAING, J.L. MORGAT, J. GLOWINSKI, A. MARQUET, *<sup>3</sup>H-neurokinin B and <sup>125</sup>I-Bolton Hunter eledoisin label identical tachykinin binding sites in the rat brain.* Substance P & Neurokinins, satellite symp. of XXX Intern. Cong. Physiological Sciences, Montreal, 21-23 juillet 1986.

Y. TORRENS, J.C. BEAUJOUAN, M. SAFFROY, M.C. DAGUET DE MONTETY, L. BERGSTRÖM, J. GLOWINSKI, *<sup>125</sup>I-Bolton Hunter substance P (<sup>125</sup>I-BHSP) specific binding sites on cortical astrocytes from new born mouse in primary culture.* Substance P & Neurokinins, satellite symp. of XXX Intern. Cong. Physiological Sciences, Montreal, 21-23 juillet 1986.

P. BARUCH, F. PETIT, F. ARTAUD, G. GODEHEU, A. CHERAMY, J. GLOWINSKI, *Effects of tachykinins on dopamine release in the striatum : in vitro and in vivo studies.* Substance P & Neurokinins, satellite symp. of XXX Intern. Cong. Physiological Sciences, Montreal, 21-23 juillet 1986.

A. ROUSSELET, B. CHAMAK, G. BARBIN, L. FETLER, A. FELLOUS, A. TOUATI, A. PROCHIANTZ, *Regional specification of neuroastroglial interactions.* 17th FEBS Meeting Berlin, 24-29 août 1986.

A. PROCHIANTZ, *Astrocytes synthesize specific local neuronotrophic factors.* ESN, 6th General Meeting, Prague, Tchécoslovaquie, 1-9 septembre 1986.

Y. TORRENS, J.C. BEAUJOUAN, L. BERGSTRÖM, M. SAFFROY, J. GLOWINSKI, S. LAVIELLE, G. CHASSAING, A. MARQUET, J.L. MORGAT, *Different properties of two tachykinin receptors in the rat CNS.* ESN, 6th General Meeting, Prague, Tchécoslovaquie, 1-9 septembre 1986.

A. ROUSSELET, B. CHAMAK, G. BARBIN, L. FETLER, A. FELLOUS, A. TOUATI, A. PROCHIANTZ, *Regional specification of neuro-astroglial interactions.* ESN, 6th General Meeting, Prague, Tchécoslovaquie, 1-9 septembre 1986.

J.P. TASSIN, D. HERVE, K. TAGHZOUTI, P. KITABGI, W. ROSTENE, H. SIMON, J. GLOWINSKI, *Adaptive responsiveness of receptors to denervation of heterologous afferent fibers. Relationship with behaviour. Purification, Biosynthesis and regulation of membrane receptors,* Cap d'Agde, 08-12 septembre 1986.

J. GLOWINSKI, *Nerve terminals and dendrites of the nigrostriatal dopaminer-*

*gic neurons : independent functional units.* ENA, 10th Annual Meeting, Marseille, 14-18 septembre 1986.

O. LOCKERBIE, A. PROCHIANTZ, *In vitro adhesion of isolated neuronal growth cones to glial cells.* ENA, 10th Annual Meeting, Marseille, 14-18 septembre 1986.

B. CHAMAK, A. FELLOUS, A. PROCHIANTZ, *Dendritic outgrowth is regulated in vitro through specific neuro-astroglial interactions.* ENA, 10th Annual Meeting, Marseille, 14-18 septembre 1986.

G. BARBIN, *Region specific neuro-astroglial interactions during brain development.* ENA, 10th Annual Meeting, Marseille, 14-18 septembre 1986.

A. BERGSTRÖM, J.C. BEAUJOUAN, Y. TORRENS, M. SAFFROY, J. GLOWINSKI, S. LAVIELLE, G. CHASSAING, A. MARQUET, J.L. MORGAT, *Tachykinin binding sites in the rat central nervous system.* ENA, 10th Annual Meeting, Marseille, 14-18 septembre 1986.

A.M. THIERRY, F. FERINO, J. GLOWINSKI, *Some evidence for the existence of a direct projection from ammon's horn to the medial prefrontal cortex in the rat.* ENA, 10th Annual Meeting, Marseille, 14-18 septembre 1986.

M.L. KEMEL, M. DESBAN, C. GAUCHY, J. GLOWINSKI, M.J. BESSON, *Heterogeneous organization of the striatum : an analysis of the striato-nigral and nigro-striatal projections in the cat.* ENA, 10th Annual Meeting, Marseille, 14-18 septembre 1986.

F. ARTAUD, P. BARUCH, M. SAFFROY, A. CHERAMY, J. GLOWINSKI, *In vivo release of cholecystokinin in the cat caudate nucleus and substantia nigra.* ENA, 10th Annual Meeting, Marseille, 14-18 septembre 1986.

P. BARUCH, F. ARTAUD, G. GODEHEU, A. CHERAMY, J. GLOWINSKI, *Differential effects of various tachykinins on dopamine release in the cat caudate nucleus in vivo.* ENA, 10th Annual Meeting, Marseille, 14-18 septembre 1986.

A. PROCHIANTZ, B. CHAMAK, A. AUTILLO-TOUATI, A. FELLOUS, L. FETLER, A. ROUSSELET, *Regionally specified neuro-astroglial interaction in the developing nervous system.* 16th Annual Meeting Society for Neuroscience, Washington, 9-14 novembre 1986.

G. BARBIN, B. CHAMAK, A. ROUSSELET & A. PROCHIANTZ, *Biochemical heterogeneity of cultured astrocytes from different parts of the brain.* 16th Annual Meeting Society for Neuroscience, Washington, 9-14 novembre 1986.

J.A. GIRAULT, U. SPAMPINATO, L. BARBEITO, J. GLOWINSKI, M.J. BESSON, *In vivo release of glutamate and aspartate from the cortico-striatal neurons in the rat.* 16th Annual Meeting Society for Neuroscience, Washington, 9-14 novembre 1986.

A. CHERAMY, R. ROMO, L. BARBEITO, G. GODEHEU, J. GLOWINSKI, *Rôle de la voie cortico-striatale glutamatergique dans le contrôle présynaptique de la libération de dopamine.* Journées Rhône Poulenc, 20-21 novembre 1986.

D. HERVE, W. ROSTENE, J.M. STUDLER, C. DANA, P. KITABGI, J.P. VINCENT, J. GLOWINSKI, J.P. TASSIN, *Régulation de la densité des sites de liaisons à la neurotensine iodée par les systèmes dopaminergiques ascendants*. Journées Rhône-Poulenc, Neuroscience 20-21 novembre 1986.

L. BERGSTRÖM, *Specific binding sites for <sup>3</sup>H-neurokinin A and <sup>3</sup>H-neurokinin B in the rat central nervous system and at the periphery*. Journées Rhône-Poulenc, Neuroscience 20-21 novembre 1986.

H. CHNEIWEISS, J. PREMONT, J. GLOWINSKI *Co-existence et hétérorégulation de certains récepteurs des monoamines et des neuropeptides couplés à l'adénylate cyclase au niveau de neurones striataux de la souris en culture primaire*. Journées Rhône-Poulenc, Neuroscience 20-21 novembre 1986.

A. CHERAMY, L. BARBEITO, R. ROMO, G. GODEHEU, J. GLOWINSKI, *Involvement of cortico-striatal « glutamatergic neurons in the presynaptic control of DA release in the cat caudate nucleus*. 15th CINP Congress, Puerto Rico (in Clinical Neuropharmacology) 14-17 décembre 1986.

H. CHNEIWEISS, J. PREMONT, J. GLOWINSKI, *Neuropeptide and biogenic amine receptors colocalization and heteroregulation on striatal neurons and astrocytes in primary culture*. 7th EWCBR, Val-Thorens, 07-14 mars 1987.

M. MAUS, H. CHNEIWEISS, J. GLOWINSKI, J. PREMONT, *Modulation of D1- and D2-dopaminergic-sensitive adenylate cyclases by sexual steroids on striatal neurons in primary culture*. 7th EWCBR, Val-Thorens, 07-14 mars 1987.

S. BIRMAN, H. CHNEIWEISS, J. CORDIER, J. GLOWINSKI, J. PREMONT, *c-AMP-dependent protein kinase and phosphorylations in mouse striatal neurons and astrocytes in primary culture : a preliminary study*. 7th EWCBR, Val-Thorens, 07-14 mars 1987.

J.P. TASSIN, D. HERVE, G. BLANC, A.M. THIERRY, J. GLOWINSKI, *Functional significance of long term receptor hetero-regulation. Further evidence for cortico-subcortical relationships*. 7th EWCBR, Val-Thorens, 07-14 mars 1987.

J. GLOWINSKI, D. HERVE, J.P. TASSIN, *Heterologous regulation of receptors on target cells on dopamine neurons in the prefrontal cortex and nucleus accumbens*. Conf. Mesocorticolimbic DA system, Miami, Floride, 4-6 mai 1987.

A.M. THIERRY, *Influence of the mesocortical prefrontal dopamine neurons on their target cells*. Conf. Mesocorticolimbic DA system, Miami, Floride, 04-06 mai 1987.

J.P. TASSIN, P. KITABGI, G. TRAMU, J.M. STUDLER, D. HERVE, J. GLOWINSKI, *Meso-cortical dopaminergic neurons are mixed neurotensin/dopaminergic neurons : biochemical and immuno-histochemical evidence*. Conf. Mesocorticolimbic DA system, Miami, Floride, 04-06 mai 1986.

D. HERVE, F. TROVERO, G. BLANC, J.M. STUDLER, J. GLOWINSKI, J.P. TASSIN. *Reciprocal hetero-regulation of 3-adrenergic and dopaminergic (D1)*

*receptors by dopaminergic and noradrenergic fibers in the rat prefrontal cortex. 6th Int. CA symposium, Jerusalem, 14-19 juin 1987.*

J.M. STUDLER, G. TRAMU, P. KITABGI, D. HERVE, J. GLOWINSKI J.P. TASSIN, *Biochemical and immunohistochemical localization of cholecystokinin and neurotensin in dopaminergic nerve terminals.* 6th Int. CA symposium, Jerusalem, 14-19 juin 1987.

J. MANTZ, C. MILLA, A.M. THIERRY, J. GLOWINSKI, *Excitatory evoked responses to tail-pinch in the rat prefrontal cortex : modulation by noradrenergic and dopaminergic systems.* 6th Int. CA symposium, Jerusalem, 14-19 juin 1987.

J. GLOWINSKI, A. PROCHIANTZ *Local factors affecting the in vitro maturation of mesencephalic dopaminergic neurons.* 6th Int. CA symposium, Jerusalem, 14-19 juin 1987.