

Régulation intracellulaire du mode d'action des insecticides néonicotinoïdes : un nouveau mécanisme pour comprendre l'effet agoniste des insecticides néonicotinoïdes

Pesticides et transmission synaptique

➔ Insecticides neurotoxiques

➔ Néonicotinoïdes : mode d'action identique à l'acétylcholine

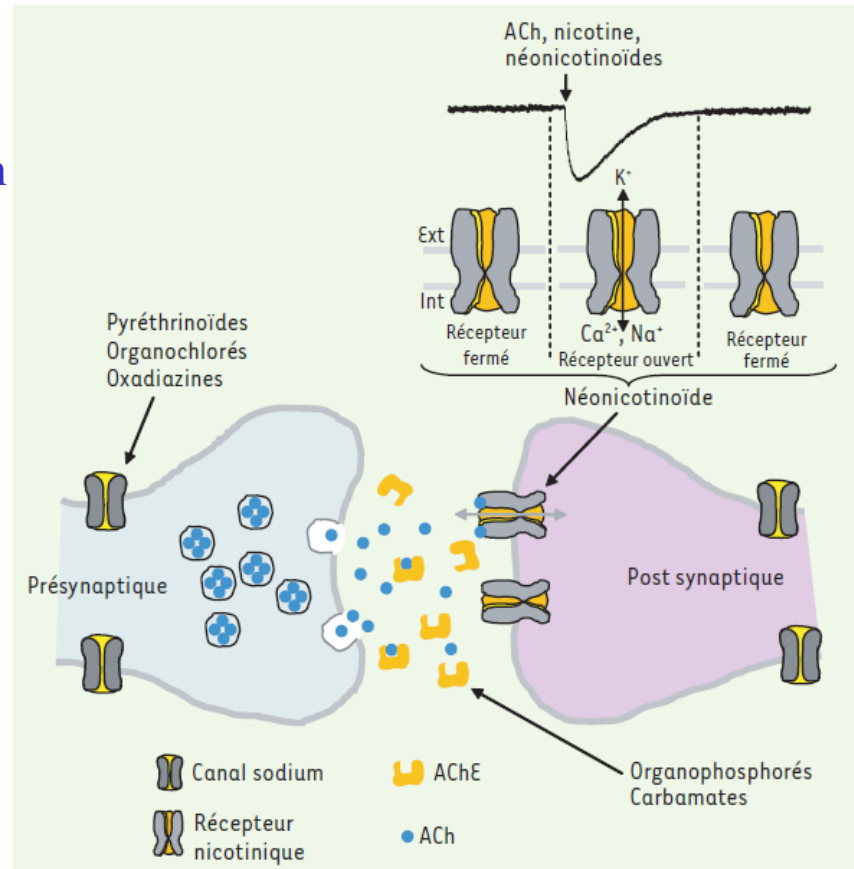


Agonistes des récepteurs à l'acétylcholine de type nicotinique



Effets physiologiques :

- Hyper excitation
- Tremblements
- Ataxie
- Mort par paralysie



Résistance aux insecticides néonicotinoïdes

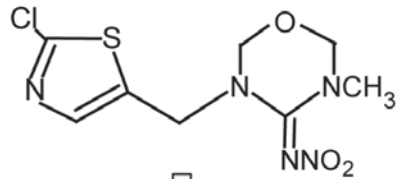
Deux types de mécanismes de résistance peuvent être envisagés

Métabolique

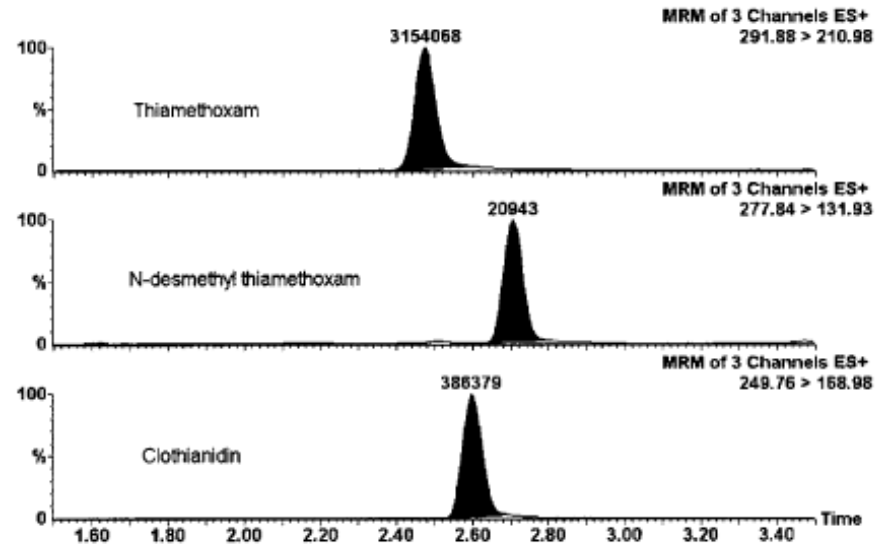
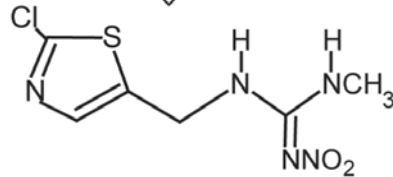
Cytochrome P450

Cytochrome	Insecticides	Insectes
CYP6G1	- Néonicotinoïdes - Organochlorés	<i>D. melanogaster</i>
CYP6D1	- Pyrethrinoïdes - Neonicotinoïdes	House fly
CYP6D3	- Néonicotinoïdes	House fly

Thiamethoxam



Clothianidin

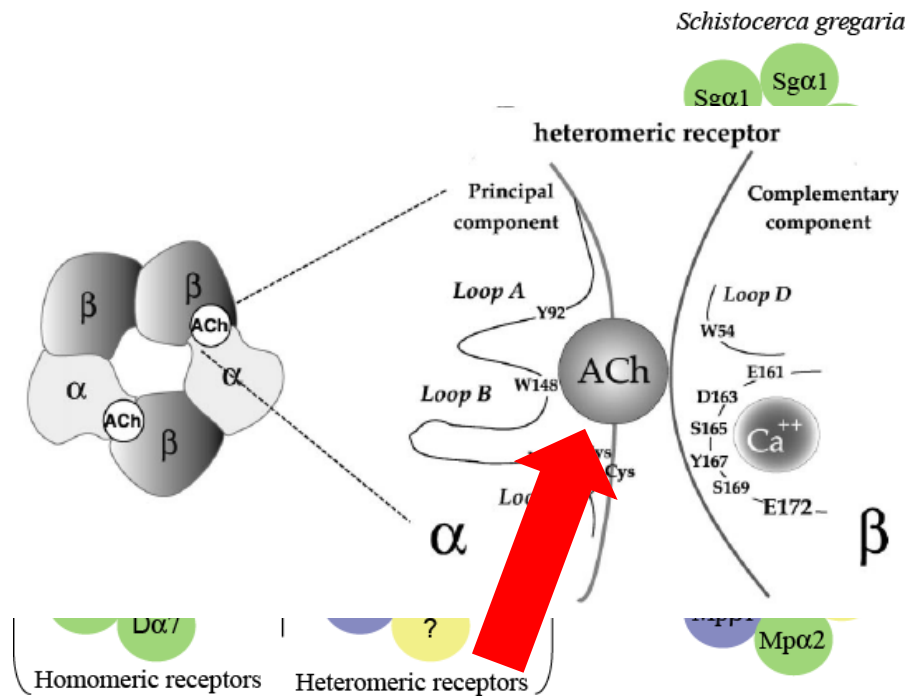


Résistance aux insecticides néonicotinoïdes

Deux types de mécanismes de résistance peuvent être envisagés

Résistance de cible

(1) Différent types de récepteurs nicotiniques



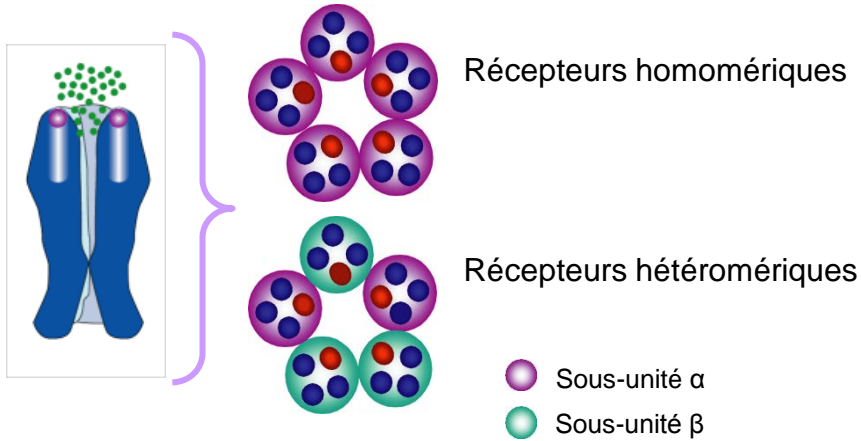
(2) Présence de mutations dans les sous-unités

Subunit	Sequence	TM1
D α 2	FGSWTYDG --- YYPCC [*] E ^{**} EPY	
Bt α 3	FGSWTYDG --- FYTCCDEPY	
Bt α 4	FGSWTYNG --- YYPCCTEPY	
Bt α 7-2	FGSWTYDG --- YYQCCPEPY	
Nl α 1	FGSWTSNG --- FYSCCEEPY	
Nl α 2	FGSWTYNG --- VYSCCGEEY	
Nl α 3	FGSWTSNG --- YYTCCA [*] EWY	
Cf α 1	FGSWTYDG --- FYSCCEEPY	
Cf α 2	FGSWTYDG --- YYPCCAEPY	
Cf α 3	FGSWTYDG --- FYTCCDEPY	
Cf α 4	FGSWTYDG --- FYTCCDEPY	
Cf α 7	FGSWTYDG --- YYNCCPEPY	
Cf α 8	FGSWTYNG --- YYPCCPEPF	

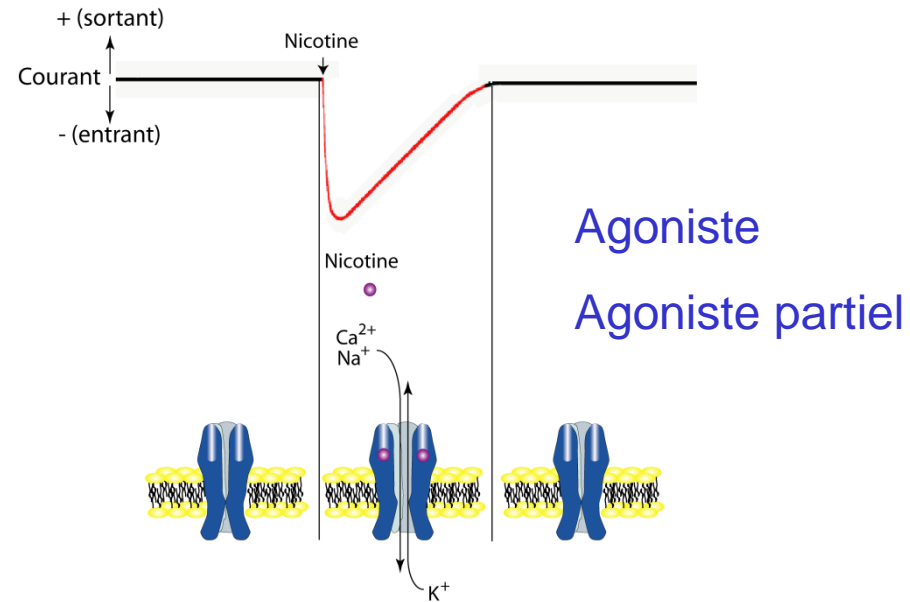
* Loop B
 Loop B-C interval
 ** Loop C

L'effet des insecticides néonicotinoïdes

Structure moléculaire des nAChRs

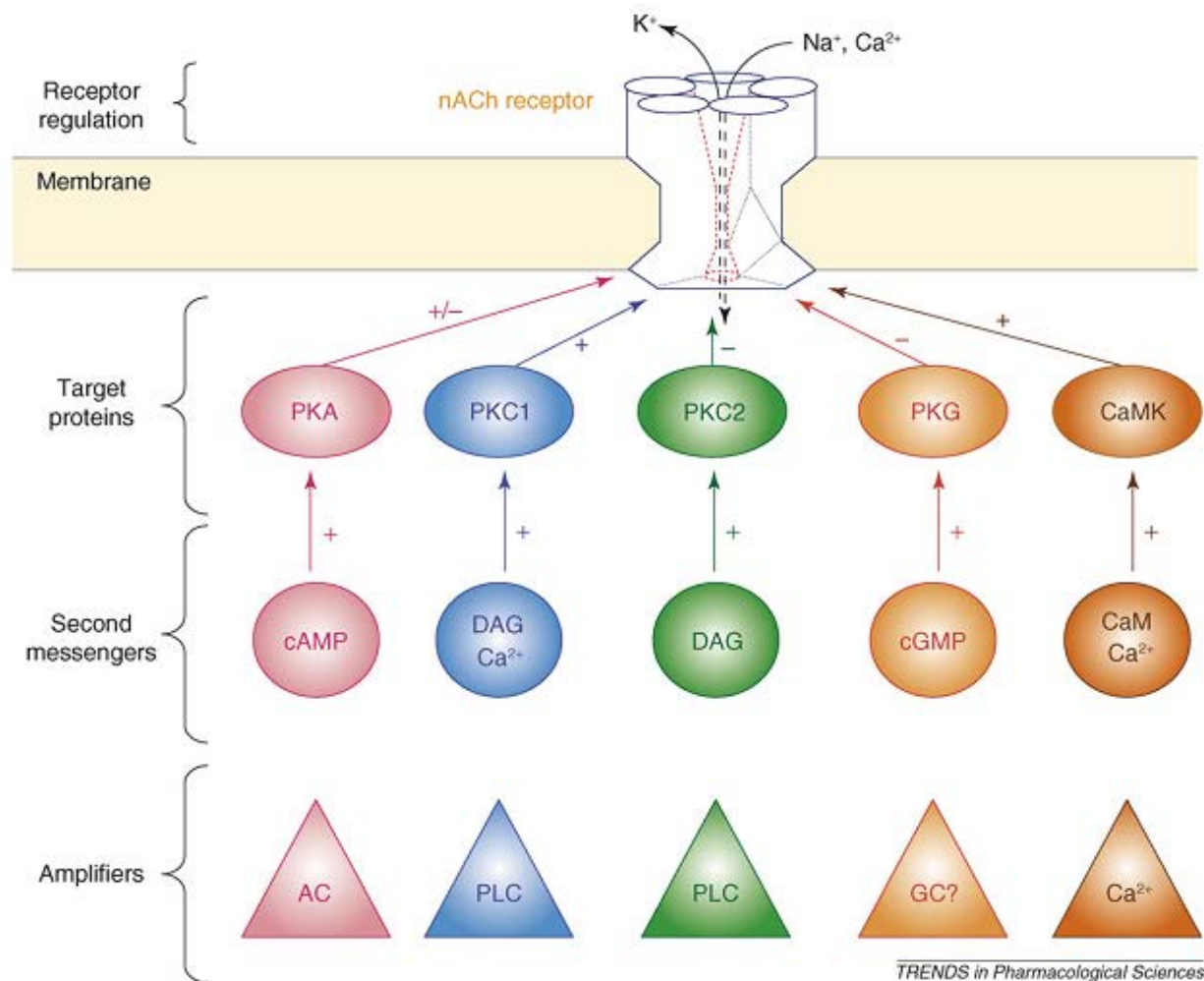


Pharmacologie des récepteurs nAChRs



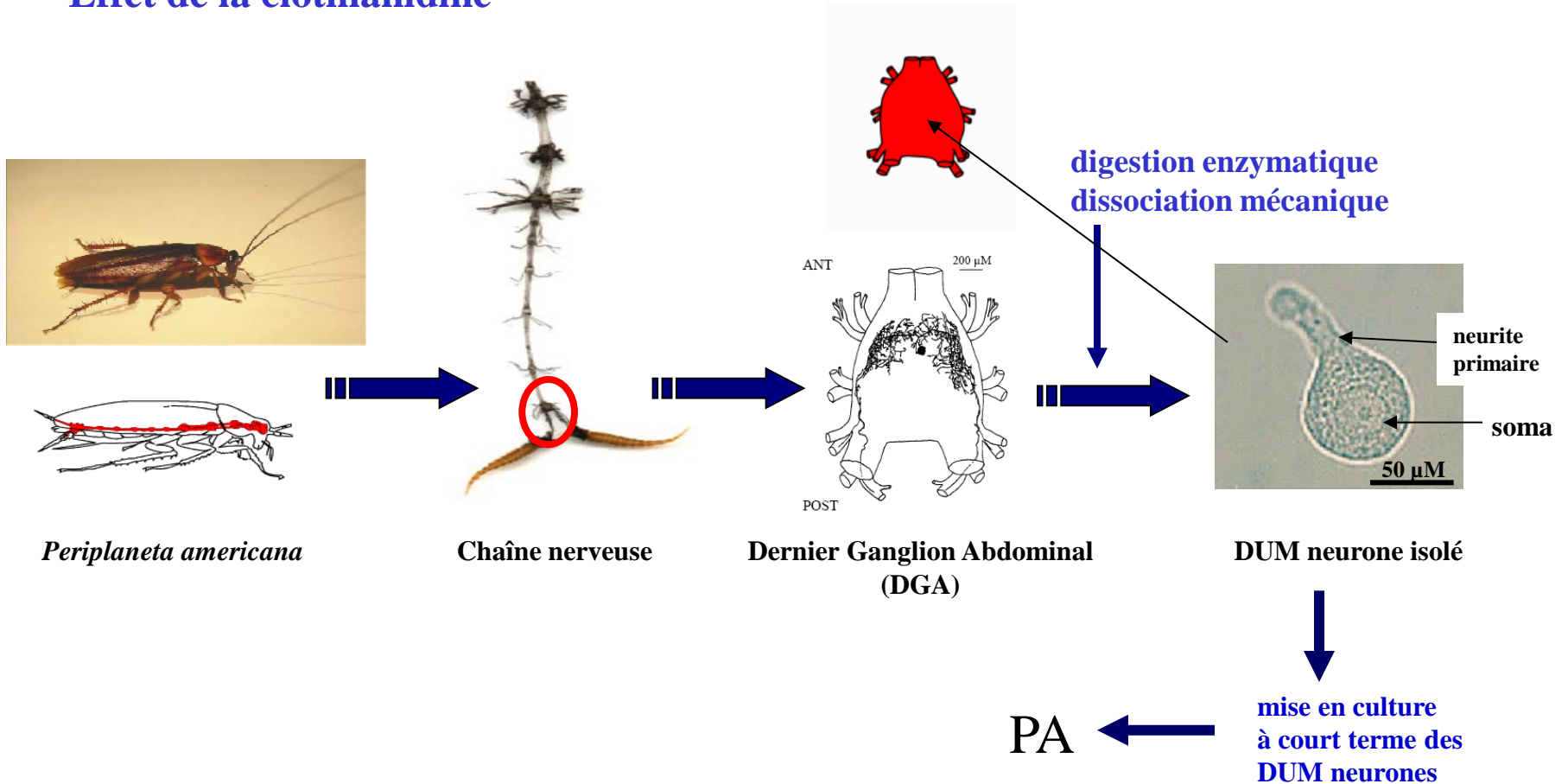
-Modification du flux d'ions
-Modification des voies de signalisation

Plusieurs voies de régulation dépendante du calcium sont susceptibles de moduler l'effet agoniste des néonicotinoïdes



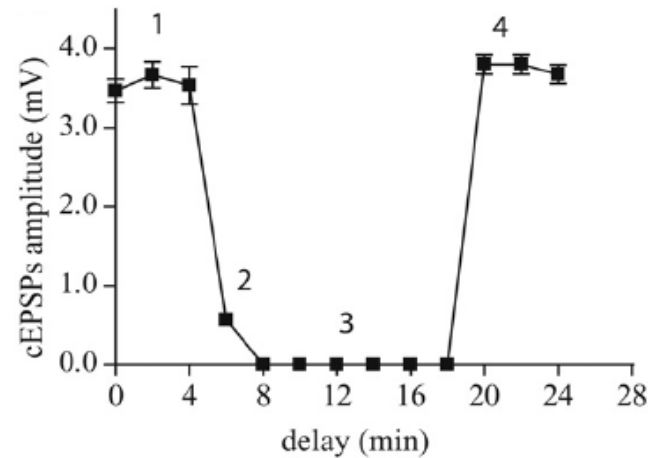
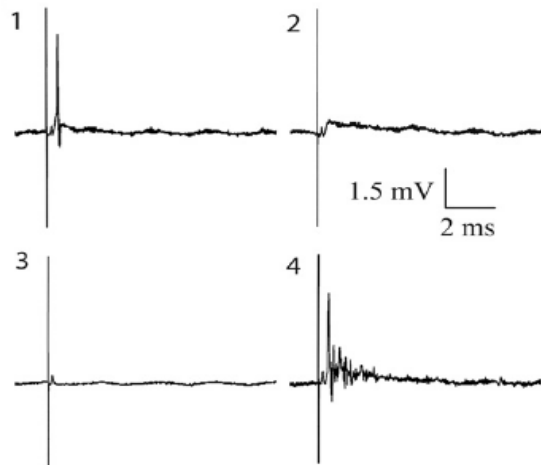
Les récepteurs extrasynaptiques: les neurone DUM de la blatte *P. americana*...

Effet de la clothianidine

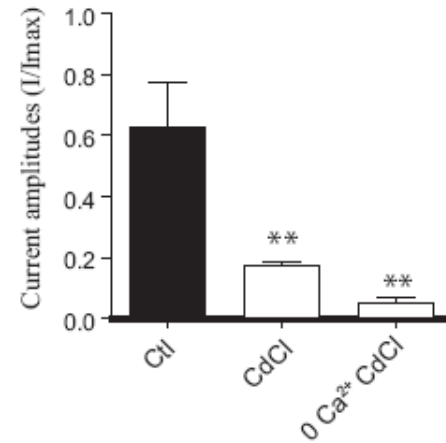
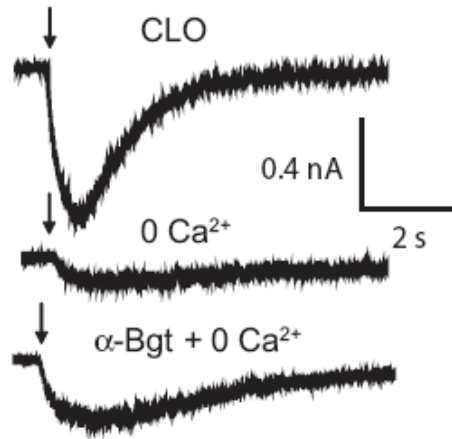


Effet du Ca^{2+} sur la stimulation électrique du 6^e ganglion

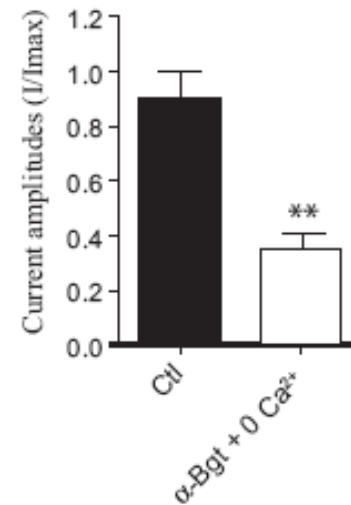
Le Ca^{2+} supprime les stimulations électriques du 6^e ganglion abdominal en présence de clothianidine



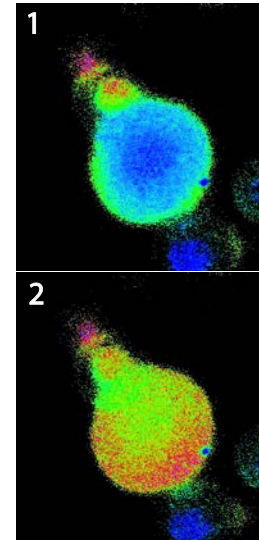
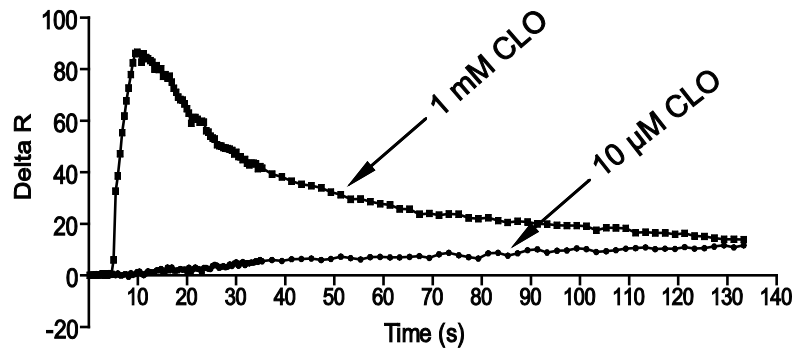
L'inhibition du flux Ca^{2+} bloque l'effet de la clothianidine sur les récepteurs nicotiques



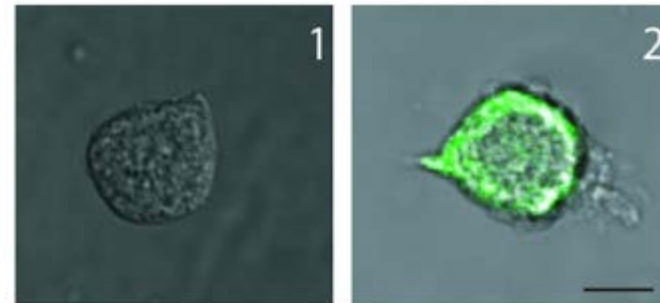
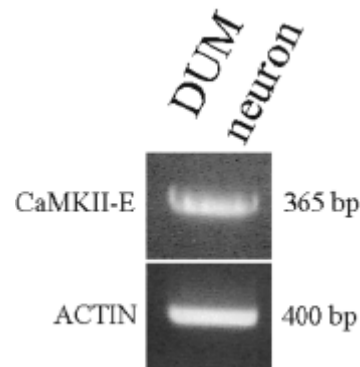
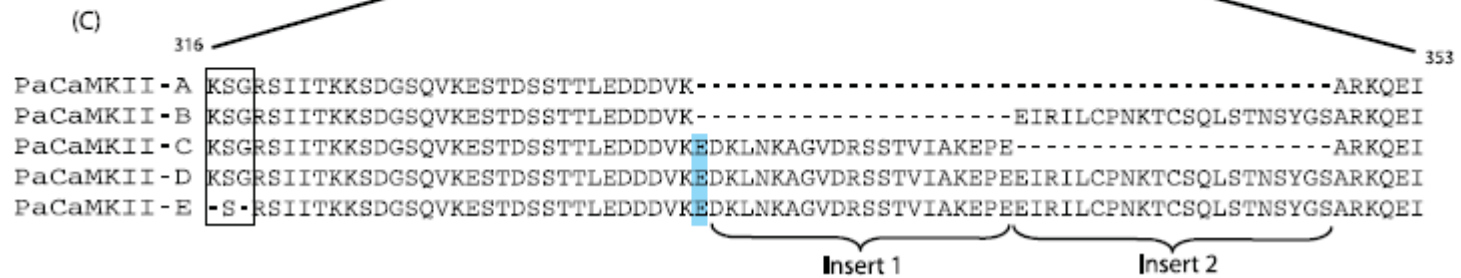
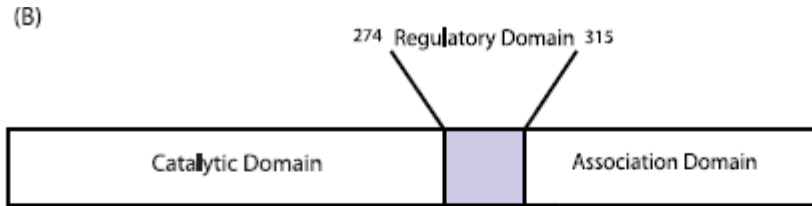
Un effet identique est obtenu avec l'imidaclopride



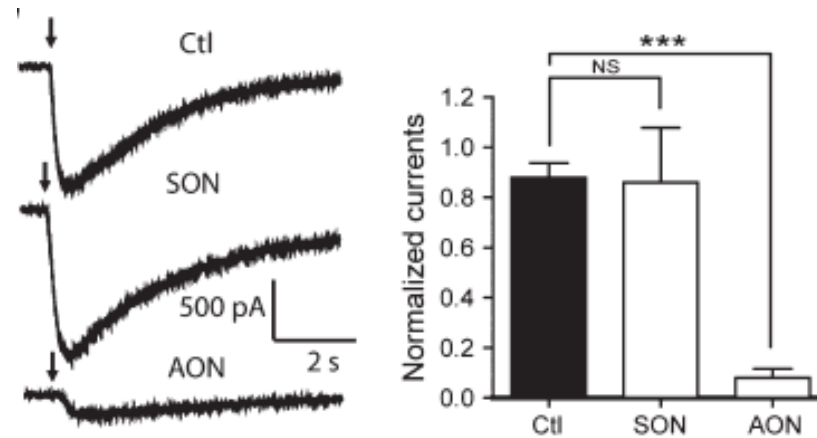
L'effet de la clothianidine est associé à une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire



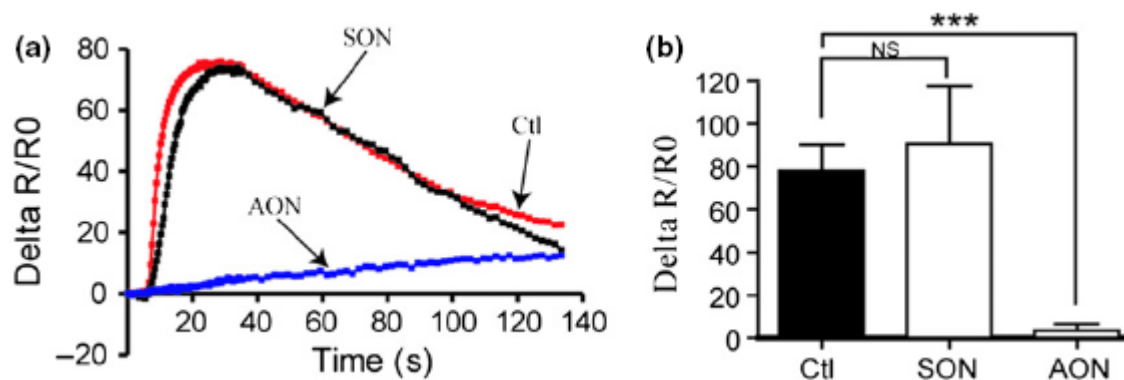
Rôle de la CaMKII dans l'effet de la clothianidin



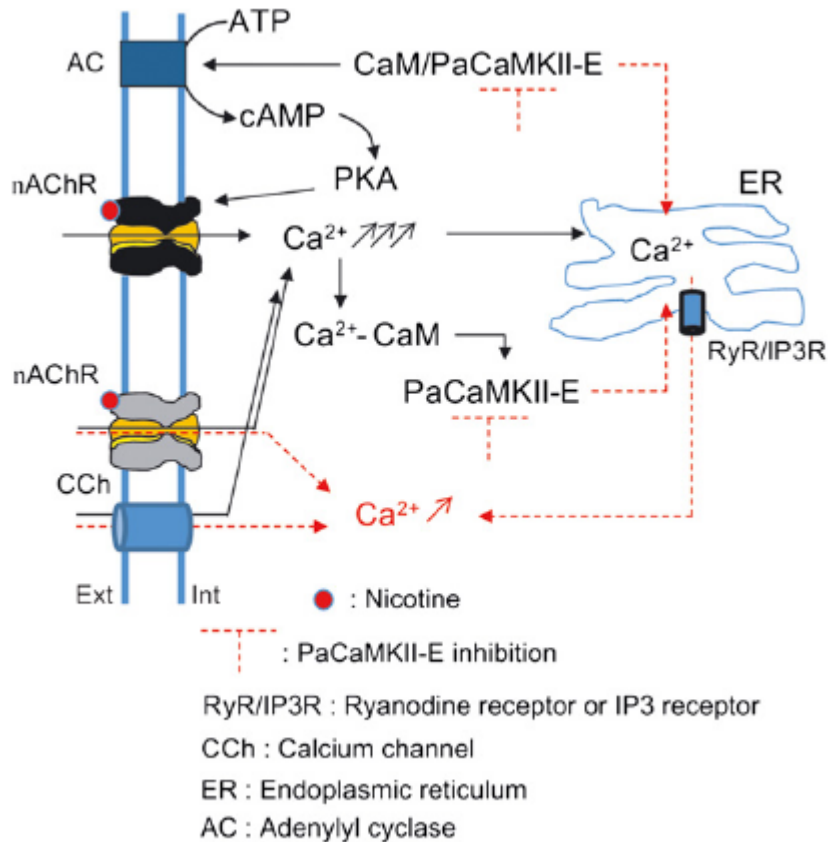
L'inhibition de PaCaMKII-E induit une diminution de l'effet agoniste de la clothianidine



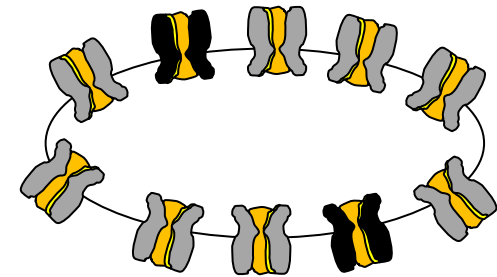
L'inhibition de PaCaMKII-E est associée à une diminution du Ca^{2+} intracellulaire



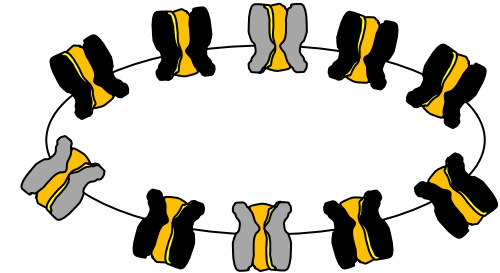
Mécanismes de régulation des récepteurs nicotiniques et effet des néonicotinoïdes



A l'échelle de la synapse ?



Le nombre de récepteurs est stable



Augmentation du nombre de récepteurs insensibles (Rôle de la phosphorylation)

Merci de votre
attention