

TRANSMISSION GABAERGIQUE

FARM 2146 - 2004-2005

GABA = ACIDE γ -AMINO BUTYRIQUE

STRUCTURE

VOIES GABAERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GABAERGIQUES

SYNTHESE

CAPTURE

DEGRADATION

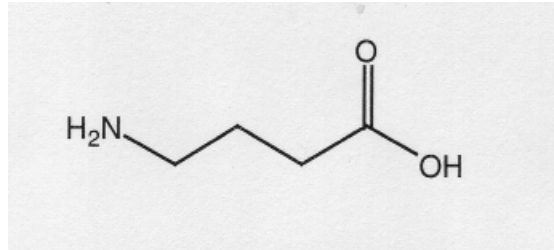
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GABAERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

GABA = ACIDE γ -AMINO BUTYRIQUE

Principal
neurotransmetteur
inhibiteur



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

FARM 2146 - 2004-2005

GABA = ACIDE γ -AMINO BUTYRIQUE

STRUCTURE

VOIES GABAERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GABAERGIQUE ET CIBLE PHARMACOLOGIQUE

SYNTHESE - DEGRADATION

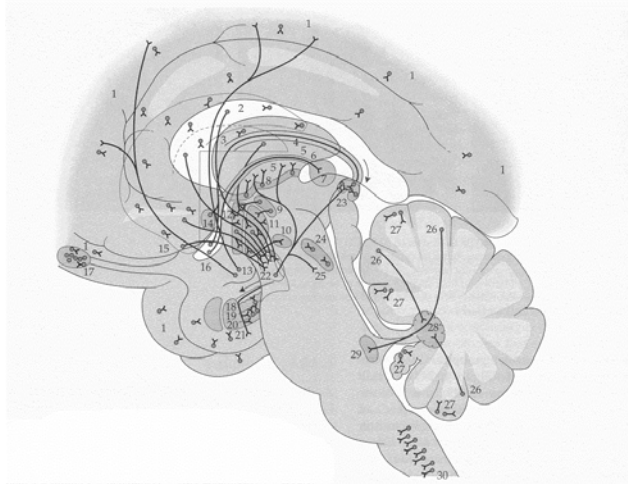
CAPTURE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GABAERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

SYSTEME GABAERGIQUE



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

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

FARM 2146 - 2004-2005

GABA = ACIDE γ -AMINO BUTYRIQUE

STRUCTURE
VOIES GABAERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

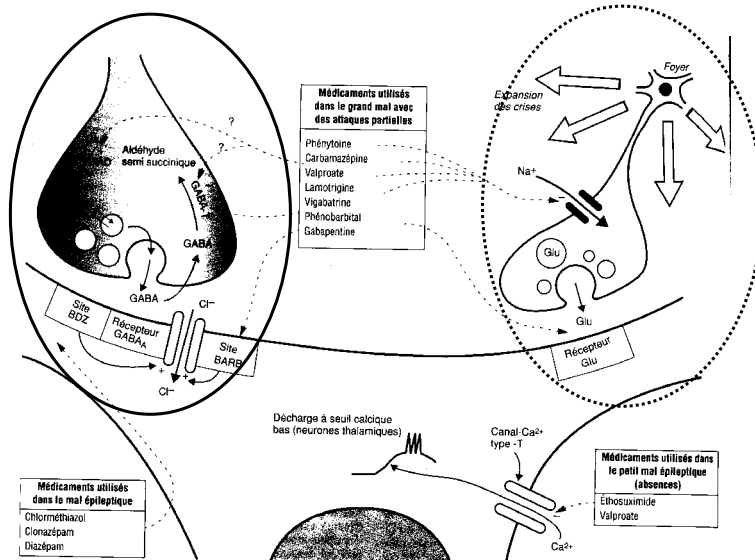
SYNAPSE GABAERGIQUE ET CIBLE PHARMACOLOGIQUE
SYNTHESE - DEGRADATION

CAPTURE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GABAERGIQUE
INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

EQUILIBRE GLUTAMATE/GABA ET EPILEPSIE



Neal, Pharmacologie médicale (1999) pp 56

FARM 2146 - 2004-2005

EQUILIBRE GLUTAMATE/GABA DANS L'ISCHEMIE CEREBRALE

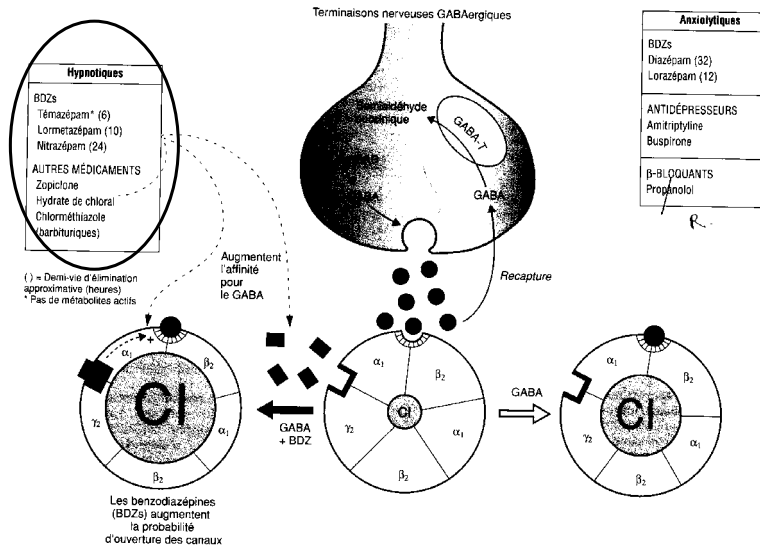
Lors d'un épisode aigu d'ischémie cérébrale, l'activité glutamatergique augmente, ce qui peut conduire à la mort neuronale.

Parallèlement l'activité gabaergique diminue.

Intérêt de stimuler l'activité gabaergique pour privilégier un effet neuroprotecteur

FARM 2146 - 2004-2005

GABA AND ANXIETE



Neal, Pharmacologie médicale (1999) pp 54

FARM 2146 - 2004-2005

GABA = ACIDE γ-AMINO BUTYRIQUE

STRUCTURE

VOIES GABAÉRGQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GABAÉRGIQUE ET CIBLES PHARMACOLOGIQUES

SYNTHÈSE - DEGRADATION

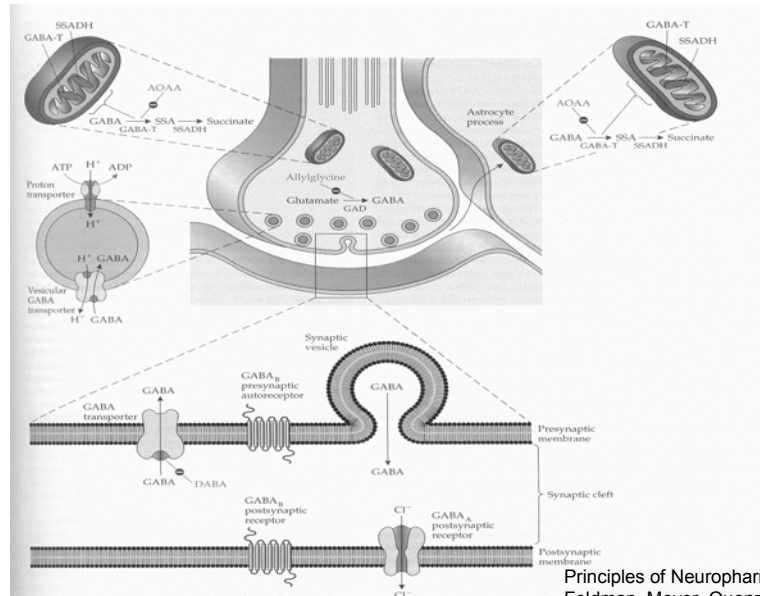
CAPTURE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GABAÉRGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

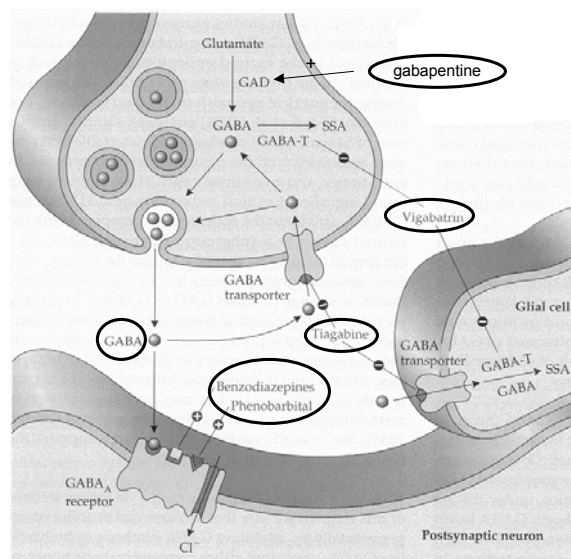
SYNAPSE GABAERGIQUE



FARM 2146 - 2004-2005

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

MEDICAMENTS AGISSANT SUR LA TRANSMISSION GABAERGIQUE



FARM 2146 - 2004-2005

Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer ed.
Sinauer Associates Inc 1997 pp 438

GABA = ACIDE γ -AMINO BUTYRIQUE

STRUCTURE

VOIES GABAERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GABAERGIQUES ET CIBLES PHARMACOLOGIQUES

SYNTHESE - DEGRADATION

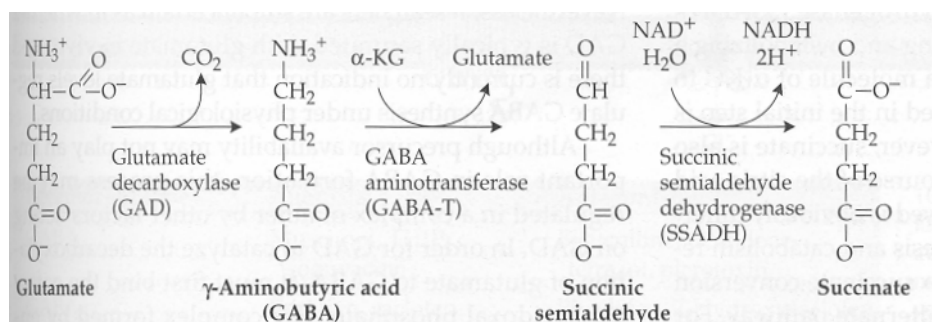
CAPTURE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GABAERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

GABA – SYNTHÈSE/DEGRADATION



Biosynthèse (GAD; cytosol)

Dégradation (GABA-T; mitochondrie)

→ **Importance en terme de régulation**

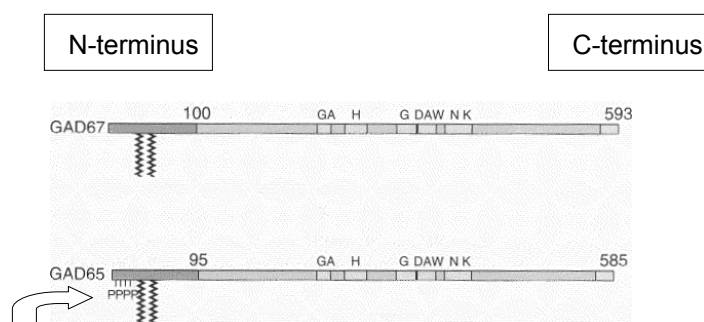
FARM 2146 - 2004-2005

GABA - SYNTHÈSE

Glutamate decarboxylase = GAD

- enzyme clef ~ synthèse
- présente dans la fraction cytosolique des terminaisons axonales
- cofacteur : pyridoxal phosphate
- existence d'isoformes
 - GAD 67 ~ somato dendritique
 - ~ more widely distributed in cells
 - ~ preferential synthesis of cytoplasmic GABA
 - GAD 65 ~ axonale
 - ~ targeted to membranes and nerve endings
 - ~ preferential synthesis of GABA for vesicular release
- pool of inactive enzyme (apoenzyme)
 - non lié au cofacteur
 - ⇒ synthèse accrue possible en cas de besoin

GABA - SYNTHÈSE - GLUTAMATE DECARBOXYLASE



Serine phosphorylated which play a role in membrane association

GAD = glutamate decarboxylase

Catalytic domains: yellow

MEDICAMENTS AGISSANT AU NIVEAU DE LA GLUTAMATE DECARBOXYLASE

INHIBITEURS

Allylglycine
Acide 2-oxo-4 pentenoïque
Acide chelidonique
Acide 3-mercaptopropionique
2-méthyl 3,4 didehydroglutamate

ACTIVATEURS

Gabapentine

FARM 2146 - 2004-2005

GABA - DEGRADATION

GABA aminotransferase et semi-succinique aldéhyde déshydrogénase

- GABA Aminotransférase: enzyme clef dégradation
- cofacteur : phosphate de pyridoxal
- K_m GABA : 1.1 mM
- GABA
 - ⇒ acide succinique semi-aldéhyde GABA Aminotransférase
 - ⇒ succinate semi-succinique aldéhyde déshydrogénase
- mitochondrie

GABA shunt

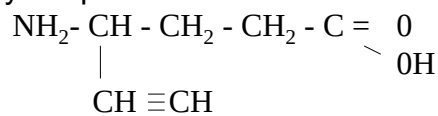
α -cetoglutarate → succinate (qui peut rentrer dans le cycle de Krebs)

FARM 2146 - 2004-2005

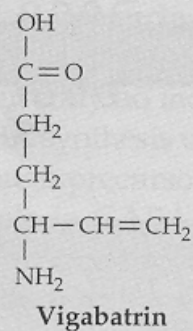
MEDICAMENTS AGISSANT COMME INHIBITEURS DE LA GABA AMINOTRANSFERASE

Isoniazide

γ -Acetylenique GABA



Vinyl-GABA (Vigabatrine)
Inhibiteur suicide



FARM 2146 - 2004-2005

GABA = ACIDE γ -AMINO BUTYRIQUE

STRUCTURE

VOIES GABAÉRIQUES

INTÉRÊT PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GABAÉRIQUES ET CIBLES PHARMACOLOGIQUES

SYNTHÈSE - DÉGRADATION

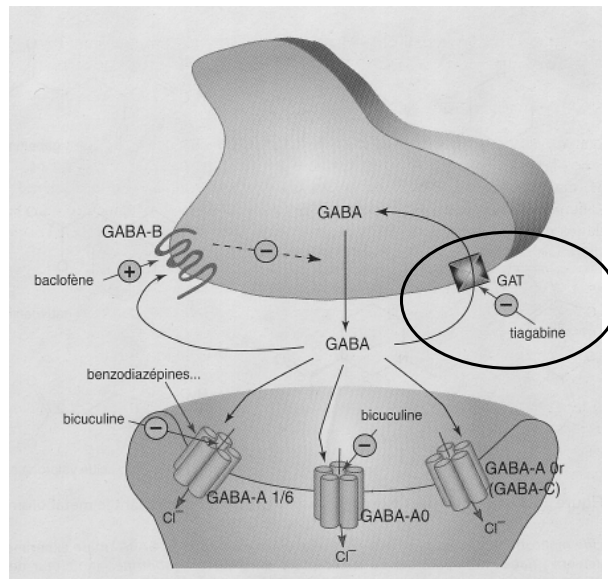
CAPTURE

INTERACTION LIGAND/RÉCEPTEUR GABAÉRIQUE

INTERACTION ENTRE RÉCEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

GABA - RECAPTURE



From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); Pg 421

FARM 2146 - 2004-2005

MEDICAMENTS AGISSANT COMME INHIBITEURS DE CAPTURE

Quatre types de transporteurs au GABA ont été identifiés

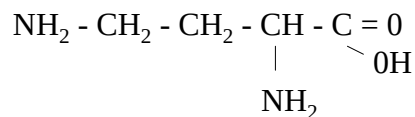
- GAT1 et GAT4: exprimés principalement au niveau neuronal
- GAT 2 et GAT3: transporteurs principalement exprimés par les cellules gliales mais aussi par les cellules rénales et hépatiques

Rôle de l'hétérogénéité cellulaire???

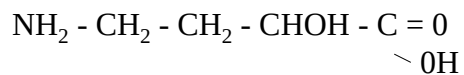
FARM 2146 - 2004-2005

MEDICAMENTS AGISSANT COMME INHIBITEURS DE CAPTURE

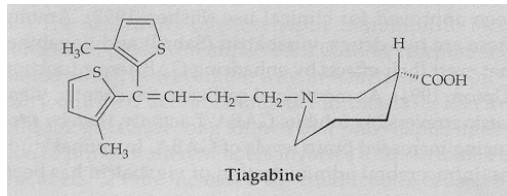
2,4 diaminobutyric acid



2-OH GABA



Tiagabine



FARM 2146 - 2004-2005

GABA = ACIDE γ -AMINO BUTYRIQUE

STRUCTURE

VOIES GABAERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GABAERGIQUES ET CIBLES PHARMACOLOGIQUES

SYNTHESE - DEGRADATION

CAPTURE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GABAERGIQUE

GABA_A

GABA_B

GABA_C

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

GABA RECEPTORS IN SNC

Table 1. Comparative properties of GABA receptors in the CNS

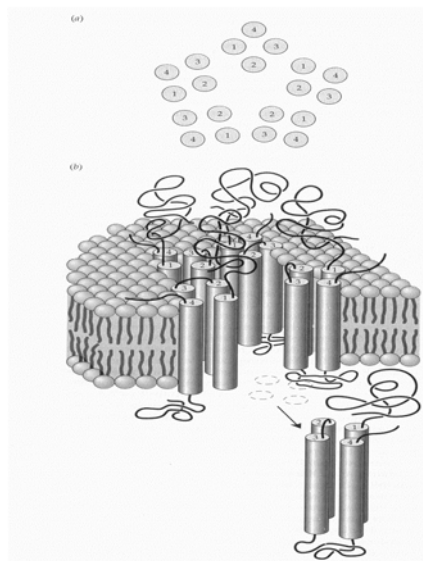
Characteristic	GABA _A	GABA _B	GABA _C
Receptor mechanism	Ionotropic (Cl ⁻ channel)	Metabotropic (G protein-coupled)	Ionotropic (Cl ⁻ channel)
Protein subunits	$\alpha_{1-6}, \beta_{1-3}, \gamma_{1-3}, \delta$	Not known	ρ_1, ρ_2
Single channel currents	≈ 30 pS	—	≈ 8 pS
Mean channel open time	≈ 25 ms	—	≈ 150 ms
Pharmacology			
GABA	≈ 10 μ M (EC ₅₀)	≈ 10 μ M (EC ₅₀)	≈ 1 μ M (EC ₅₀)
Muscimol	Potent agonist	Inactive	Partial agonist
THIP, P4S	Potent agonists	Inactive	Competitive antagonists
TACA	Potent agonist	Inactive	Potent agonist
CACA	Inactive?	Inactive	Partial agonist
3-APMPA, 3-APPA	Inactive	Potent agonists	Potent competitive antagonists
3-APA	Inactive	Partial agonist	Potent competitive antagonist
Baclofen	Inactive	Agonist	Inactive
Saclofen, phaclofen	Inactive	Competitive antagonists	Inactive
Bicuculline	Competitive antagonist	Inactive	Inactive
Picrotoxin	Noncompetitive antagonist	Inactive	Noncompetitive antagonist

3-APA, 3-aminopropylphosphonic acid; 3-APMPA, [3-aminopropyl(methyl)phosphonic acid; 3-APPA, 3-aminopropylphosphonic acid; CACA, *cis*-4-aminocrotonic acid; P4S, (piperidine-4-sulphonic acid; TACA, *trans*-4-aminocrotonic acid; THIP, 4,5,6,7-tetrahydroisoxazole[4,5-*c*]pyridin-3-ol.

Johnston, *TIPS* (1996) 17: 319-323

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEUR GABA_A

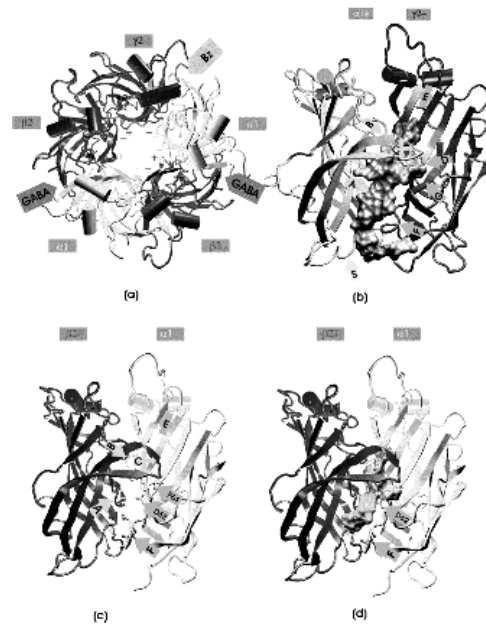


5 sous-unités comprenant chacune 4 segments transmembranaires

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

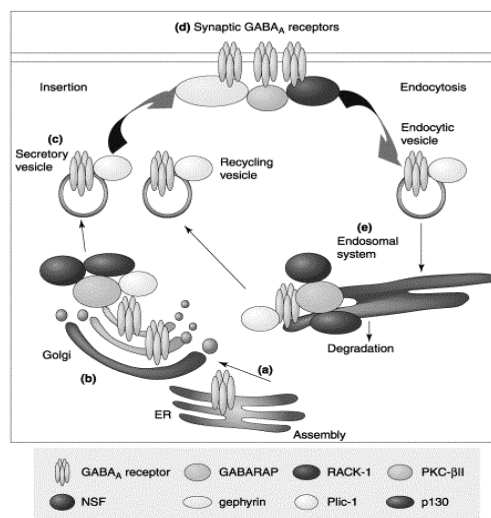
FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEUR GABA_A



FARM 2146 - 2004-2005

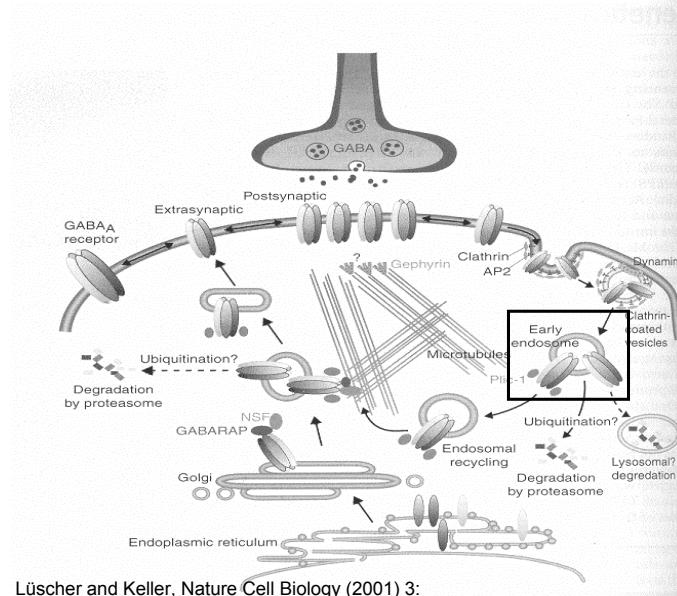
TRAFFICKING AND MEMBRANE TARGETING OF GABA_A RECEPTORS



Kittler and Moss, (2003), Cur. Opin. Neurobiol, 13: 341-347

FARM 2146
2004-2005

TRAFFICKING AND MEMBRANE TARGETING OF GABA_A RECEPTORS



FARM 2146
2004-2005

TRAFFICKING AND MEMBRANE TARGETING OF GABA_A RECEPTORS

Ubiquitin act as a sorting signal in early endosomes
 → conjugation with ubiquitin = means to terminate signalling by rapid downregulation of receptors at the plasma membrane

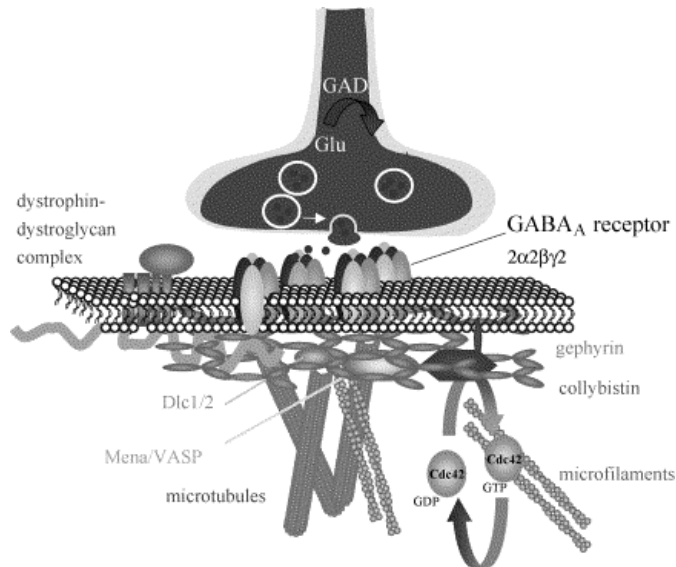
Plic proteins interfere with the degradation of ubiquitin-substrates → $\nearrow T_{1/2}$

$T_{1/2}$ of GABA receptors $\nearrow$ by binding of the receptor to Plic

- ⇒ Modulation of the surface expression of GABA receptors
- ⇒ Rapid adaptation of neural excitability

FARM 2146 - 2004-2005

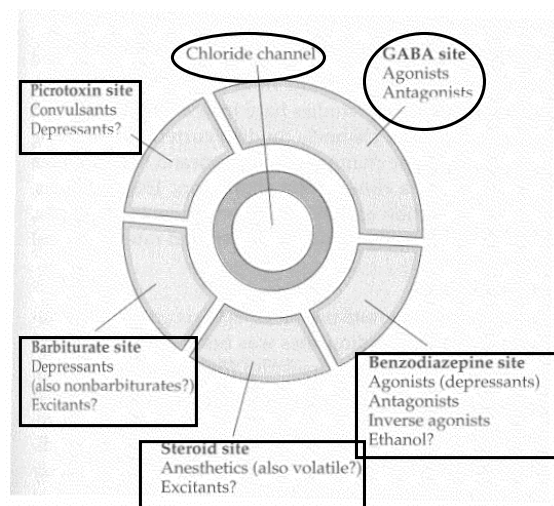
GABA A RECEPTEUR ET PROTEINES ASSOCIEES



Lüscher and Keller, (2004), Pharmacology and Therapeutics, 102: 195-221

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEUR GABA_A

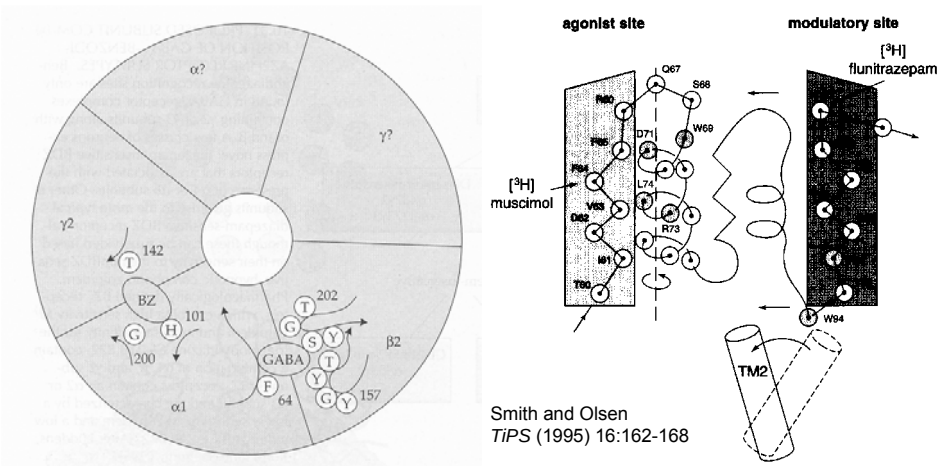


FARM 2146
2004-2005

↗conductance Cl⁻
Hyperpolarisation cellule postsynaptique
Diminution du potentiel d'action

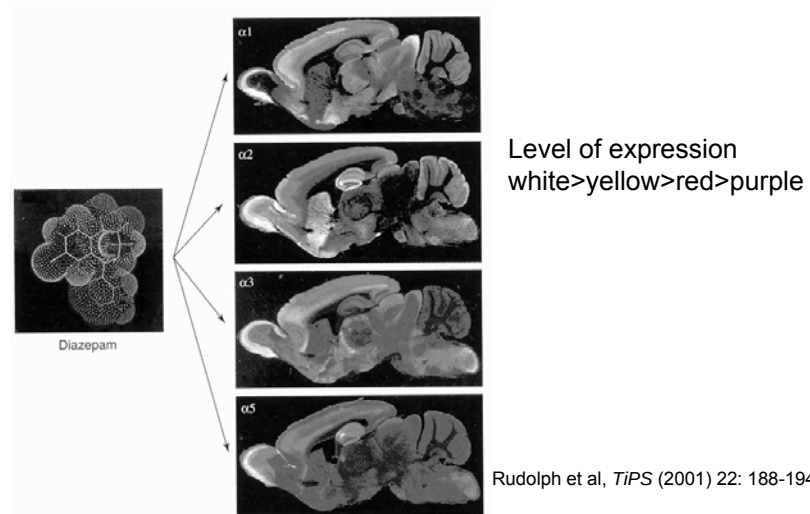
Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer ed.
Sinauer Associates Inc 1997 pp 425

RECEPTEUR GABA_A LIAISON DES BENZODIAZEPINES



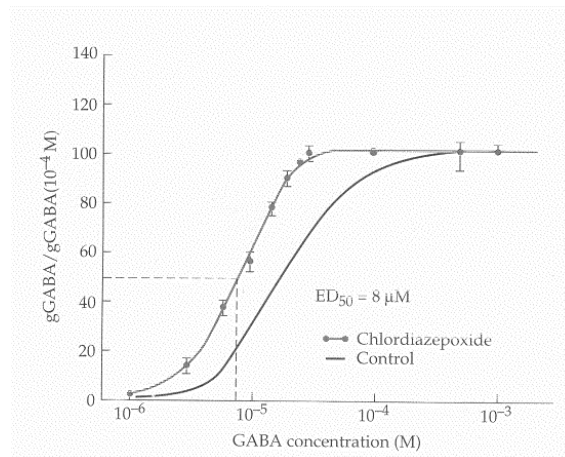
FARM 2146 2004-2005

IMMUNOHISTOCHEMICAL DISTRIBUTION OF DIAZEPAM-SENSITIVE GABA_A RECEPTOR SUBTYPES



FARM 2146 - 2004-2005

BENZODIAZEPINE-INDUCED SHIFT IN THE GABA DOSE-RESPONSE CURVE



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

La fixation des benzodiazépines sur un site allostérique du récepteur augmente la puissance du GABA (déplacement de la courbe vers la gauche), mais pas son efficacité maximale

FARM 2146 - 2004-2005

BENZODIAZEPINE PHARMACOLOGY OF GABA_A RECEPTOR SUBTYPES

Pharmacological effect ^a	Receptor involved
Anxiolysis	α2-containing
Sedation	α1-containing
Anticonvulsion	α1-containing and those not containing α1
Anterograde amnesia	α1-containing

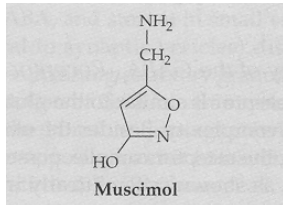
Rudolph et al, *TIPS* (2001) 22: 188-194

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEUR GABA_A

Muscimol

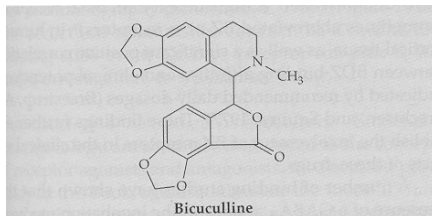
produit de dégradation de l'acide
iboténique ~ Amonita muscaria



Agoniste

Bicuculline

alcaloïde dérivé de *Dicentra cucullaria*



Antagoniste compétitif

FARM 2146 - 2004-2005

GABA = ACIDE γ -AMINO BUTYRIQUE

STRUCTURE

VOIES GABAÉRGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GABAÉRGIQUES ET CIBLES PHARMACOLOGIQUES

SYNTHÈSE

DEGRADATION

CAPTURE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GABAÉRIQUE

GABA_A

GABA_B

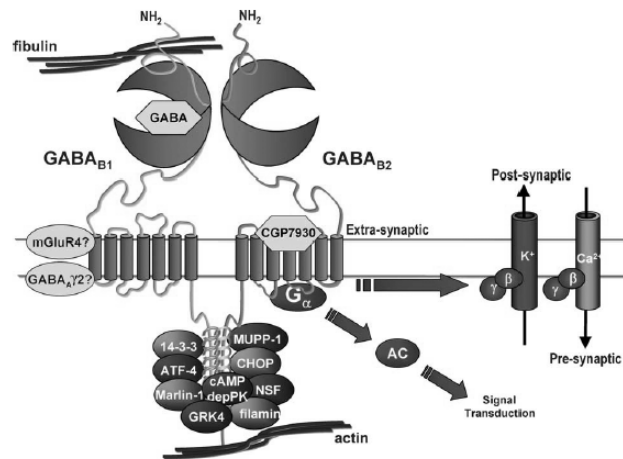
GABA_C

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

GABA_B HETERODIMERS

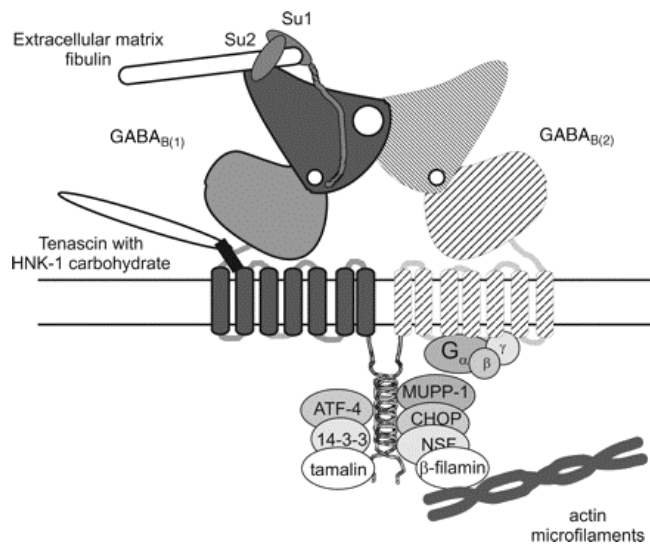
Récepteurs métabotropiques



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

FARM 2146 - 2004-2005

GABA B RECEPTOR INTERACTING PROTEINS

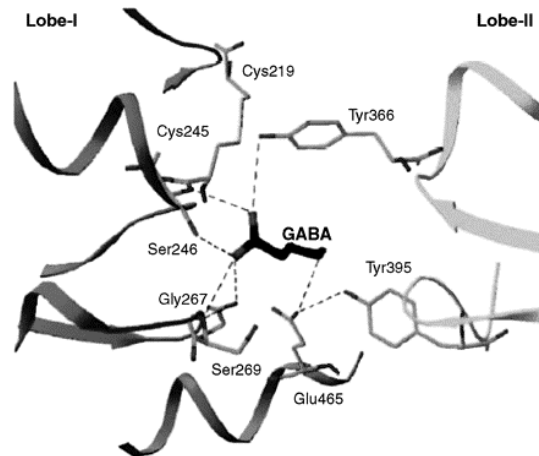


Bettler et al, (2004), Physiol Rev. 84: 835-867

FARM 2146 - 2004-2005

GABA BINDING SITE IN GABA B RECEPTEUR

GABA docked into the ligand-binding site of GABA (B)



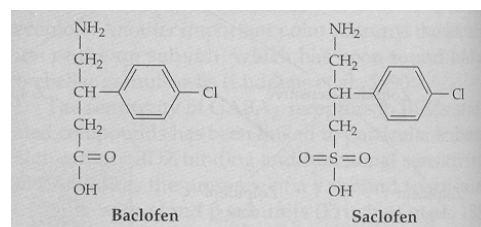
Bettler et al, (2004), Physiol Rev. 84: 835-867

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS GABA_B

Mécanismes effecteurs

1. Inhibition de l'adénylate cyclase
2. Stimulation de la phospholipase A₂
3. Augmentation de la conductance K⁺
4. Inhibition conductance voltage dependant Ca²⁺



Agonist

Antagonist

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES ~ Gs

GABA B présynaptique	GABA B-postsynaptique
Gi (α)	Gi
Inactivation Adenylyl cyclase	Inactivation Adenylyl cyclase
↓ cAMP	↓ cAMP
Inactivation PKA	Inactivation PKA
↓ phosphorylation des canaux calciques	↑ conductance potassique
↓ influx calcique	hyperpolarisation
↓ exocytose	↓ potentiel d'action

FARM 2146 - 2004-2005

AGONISTES DES RECEPTEURS GABA B: DE L'ANESTHESIE AUX DROGUES

GHB ou γ -hydroxy-butyrat

- Largement utilisé en anesthésiologie mais retiré du marché en 1990
- Vente illicite sous de nombreux noms:
Ecstasy liquide, Renutrient, Liquide X, Scoop, Soap, Salty water...
- Drogue du viol en raison de l'état de confusion, d'inconscience et d'amnésie qu'il induit.

FARM 2146 - 2004-2005

GABA = ACIDE γ -AMINO BUTYRIQUE

STRUCTURE

VOIES GABAERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GABAERGIQUES ET CIBLES PHARMACOLOGIQUES

SYNTHESE

DEGRADATION

CAPTURE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GABAERGIQUE

GABA_A

GABA_B

GABA_C

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

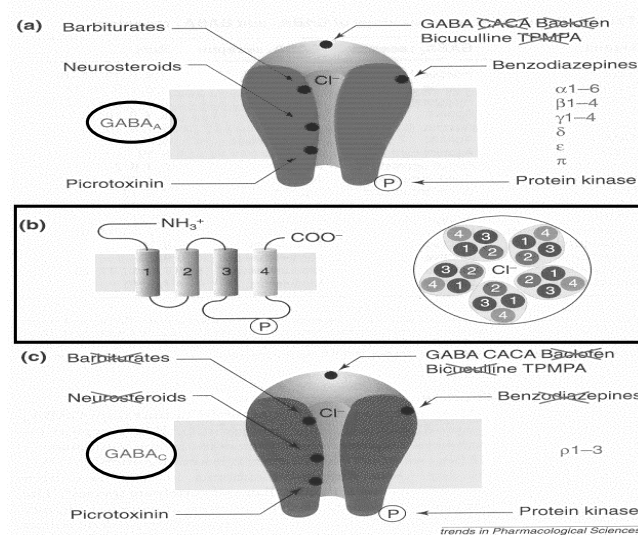
FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEUR GABA_C

- activé par :
 - cis-4-aminocrotonic acid
 - GABA
 - Muscinol
- + sensible que GABA_A ou GABA_B
- pas de modulation - benzodiazépines
 - barbituriques
 - neurostéroïdes

FARM 2146 - 2004-2005

COMPARISON BETWEEN GABA_A and GABA_C RECEPTORS



Bormann *TIPS* (2000) 21: 16-19

FARM 2146 - 2004-2005

FUNCTIONAL COMPARISON OF GABA_A AND GABA_C RECEPTORS

Property	GABA _C receptor	GABA _A receptor
GABA EC ₅₀	1–4 μ M	5–100 μ M
Hill slope	3–5	2
Activation/inactivation	Slow	Fast
Desensitization	Weak	Strong
Conductance	7 pS	27–30 pS
Open time	150–200 ms	25–30 ms
Selectivity	Anions (Cl ⁻)	Anions (Cl ⁻)
Pore size	5.1 Å	5.6 Å

Bormann *TIPS* (2000) 21: 16-19

FARM 2146 - 2004-2005

COMPARISON OF GABA_A AND GABA_C RECEPTORS

Ligand	GABA _C receptor	GABA _A receptor
Bicuculline	Inactive	Antagonist
Baclofen	Inactive	Inactive
Picrotoxinin	Antagonist ^a	Antagonist
TACA	Agonist	Agonist
CACA	Agonist	Inactive
TAMP	Agonist	Weak agonist
CAMP	Agonist	Inactive
Muscimol	Partial agonist	Agonist
Isoguvacine	Weak antagonist	Agonist
THIP	Weak antagonist	Agonist
I4AA	Antagonist	Agonist
TPMPA	Antagonist	Inactive
1,4-Benzodiazepines	Inactive	Modulators ^b
Triazolopyridazines	Inactive	Modulators ^b
Imidazopyridines	Inactive	Modulators ^b
Barbiturates	Inactive	Modulators
Neurosteroids	Inactive	Modulators

FARM 2146 - 2004-2005

GABA = ACIDE γ -AMINO BUTYRIQUE

STRUCTURE

VOIES GABAERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GABAERGIQUES ET CIBLES PHARMACOLOGIQUES

SYNTHESE

DEGRADATION

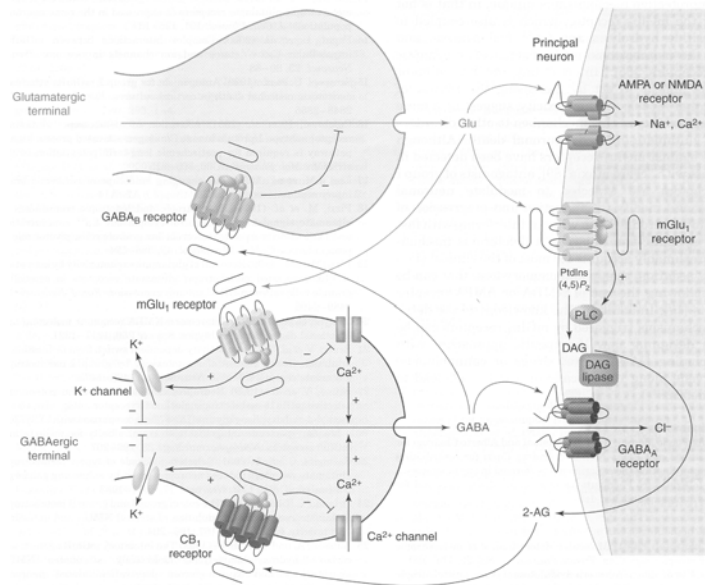
CAPTURE

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GABAERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

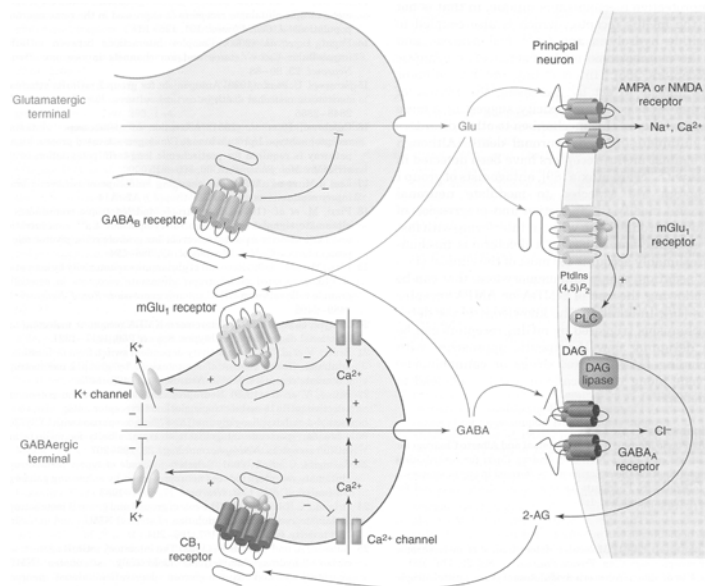
GLUTAMATE –GABA INTERACTIONS



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

FARM 2146 - 2004-2005

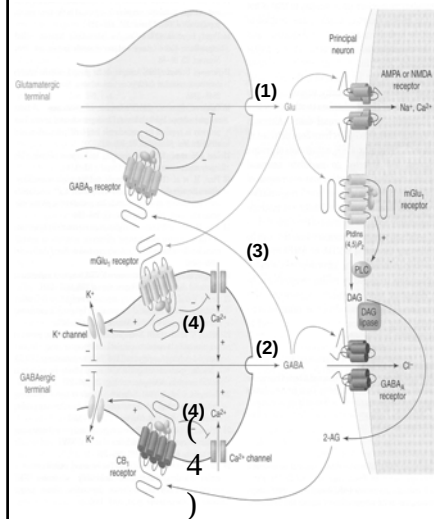
GLUTAMATE –GABA INTERACTIONS



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

FARM 2146 - 2004-2005

POSSIBLE EXPLANATION FOR THE NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF METABOTROPIC GLUTAMATE 1 RECEPTOR ANTAGONISTS



(1) Excessive activation of postsynaptic AMPA and NMDA receptors by glutamate produces a sustained depolarizing influx of Na⁺ and Ca²⁺, which eventually leads to neurodegeneration

(2) Activation of postsynaptic GABA_A receptors produces an influx of Cl⁻, hyperpolarization and neuroprotection

(3) GABA can also interact with presynaptic GABA_B receptors that negatively control the release of glutamate, thus leading to reduced excitation of postsynaptic neurons

(4) The release of GABA is negatively-controlled by mGlu1 receptors and cannabinoid CB1 receptors, via suppression of Ca²⁺ currents through N-type channels or activation of K⁺ channels

Antagonists of mGlu1 receptors can lead to increased release of GABA and therefore to neuroprotective hyperpolarization

- Direct blockade of presynaptic mGlu1 receptor on GABAergic terminals
- Indirect inhibition of CB1 receptors located on GABAergic terminals promoted by mGlu1 receptors located postsynapically

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

FARM 2146 - 2004-2005