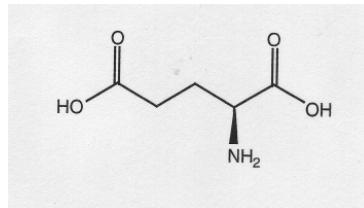


TRANSMISSION GLUTAMATERGIQUE

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE

STRUCTURE



VOIES GLUTAMINERGIQUES
INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE
SYNAPSE GLUTAMINERGIQUE
SYNTHESE
CAPTURE
DEGRADATION
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GLUTAMINERGIQUE
INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE

STRUCTURE

VOIES GLUTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GLUTAMINERGIQUE

SYNTHESE

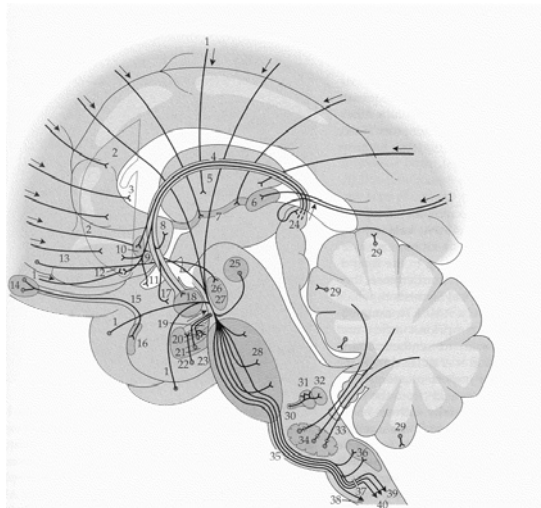
DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GLUTAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMINERGIC INNERVATIONS



Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer Ed.
Sinauer Associates Inc. 1997 - pp

FARM 2146 - 2004-2005

Noyaux du raphé
dorsal et médian.

Les neurones provenant
du raphé se projettent
vers le ganglion basal et
les diverses parties du
système
limbique, avec une large
distribution dans
l'ensemble du cortex
cérébral.

Le glutamate est le
principal neurotransmetteur

- des cellules thalamocorticales
- des cellules pyramidales
- des cellules corticostriées
- de l'hippocampe

GLUTAMATE LOCALISATION

Des récepteurs au glutamate ont également été mis en évidence dans des tissus non neuronaux intra et extracérébraux

**cellules astrocytaires
cellules endothéliales vasculaires**

**os
peau
organes thoraciques et intestinaux**

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE

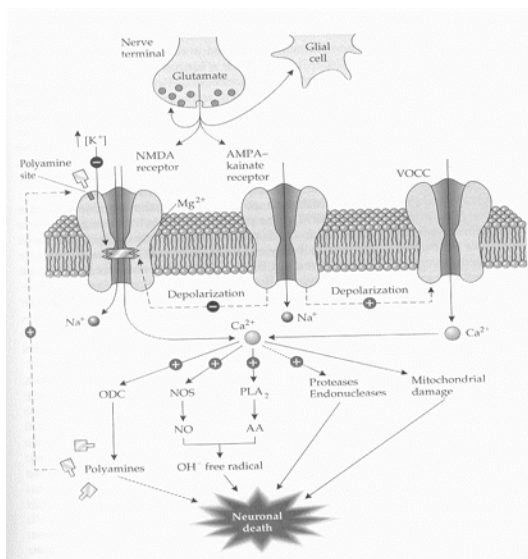
**STRUCTURE
VOIES GLUTAMINERGIQUES**

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

**SYNAPSE GLUTAMINERGIQUE
SYNTHESE
DEGRADATION
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GLUTAMINERGIQUE
INTERACTION ENTRE RECEPTEURS**

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE AND NEURONAL DEATH

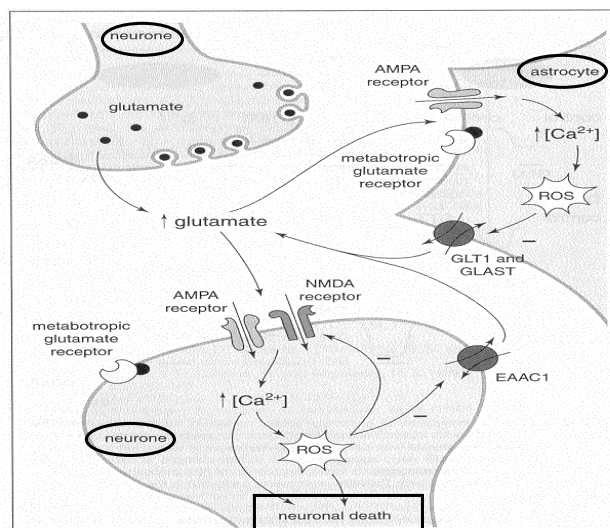


Ischemia ~ increase release and decrease reuptake of glutamate

Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer Ed.
Sinauer Associates Inc. 1997 - pp 415

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE AND NEURONAL DEATH



From Trotti et al *TIPS* (1998) 19: 328-334

FARM 2146 - 2004-2005

FARM 2146 - 2004-2005

Médicaments utilisés dans le grand mal avec des attaques partielles

Phénytoïne
Carbamazépine
Valproate
Lamotrigine
Vigabatrine
Phéncarbital
Gabapentine

Médicaments utilisés dans le mal épileptique

Chlorméthazol
Clonazépam
Diazépam

Médicaments utilisés dans le petit mal épileptique (absences)

Ethosuximide
Valproate

The diagram illustrates the GABAergic inhibitory pathway and the role of various receptors and channels. It includes two tables of drugs used in different types of epilepsy.

FARM 2146 - 2004-2005

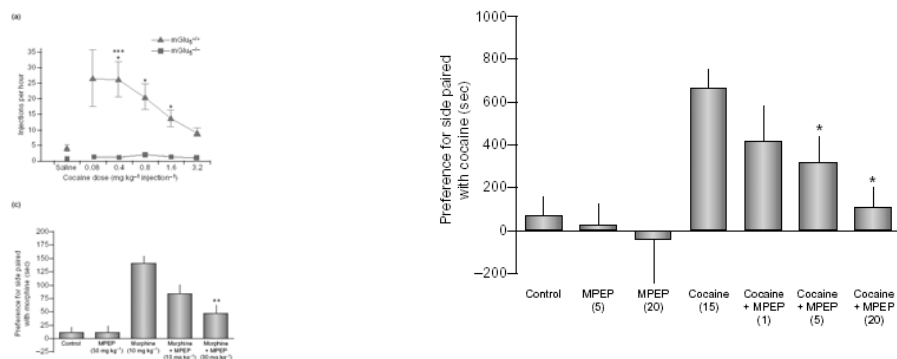
INTERET POTENTIEL DES LIGANDS DES RECEPTEURS NMDA AND AMPA

Sous-type	Agonistes	Antagonistes	Activité pharmacologique
AMPA Kainate	AMPA Acide kainique Acide quinalgique	CNQX NBQX	Dépolarisation rapide des synapses glutaminergiques → Traitement hyperglycémie
NMDA	NMDA	Phencyclidine ifenprodil	- Induction ~ plasticité synaptique - Développement sensibilité aux crises épileptiques et à leur survenue → Antagonistes NMDA = anticonvulsivants - Si activation excessive des récepteurs NMDA ⇒ mort cellulaire (~ ischémie, hypoglycémie cérébrale) → Antagonistes NMDA = neuroprotecteurs

FARM 2146 - 2004-2005

INTERET POTENTIEL DES LIGANDS DES RECEPTEURS m Glu

Les récepteurs m Glu5 sont des cibles particulièrement intéressantes pour inhiber la dépendance associée à la consommation de drogues



MPEP: 2-methyl-2-[phenylethynyl]-pyridine): antagoniste des récepteurs mGlu5

Kenny and Marko, (2004) Trends Pharmacol. Sc. 25: 265-272

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE

STRUCTURE

VOIES GLUTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GLUTAMINERGIQUE

SYNTHESE

DEGRADATION

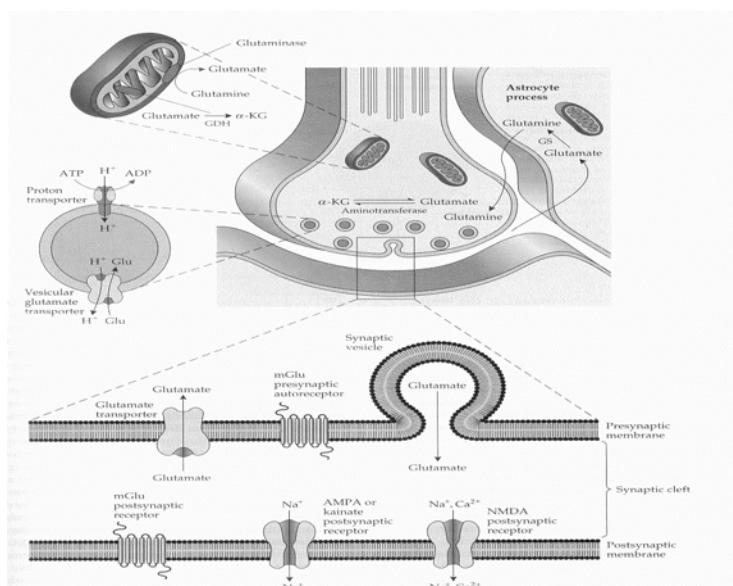
LIAISON AUX TRANSPORTEURS

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GLUTAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

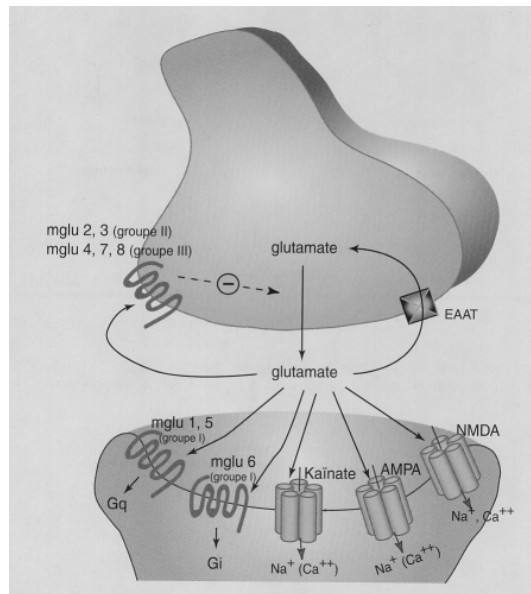
GLUTAMATE - SYNAPSE



Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer Ed.
Sinauer Associates Inc. 1997 - pp

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE - SYNAPSE

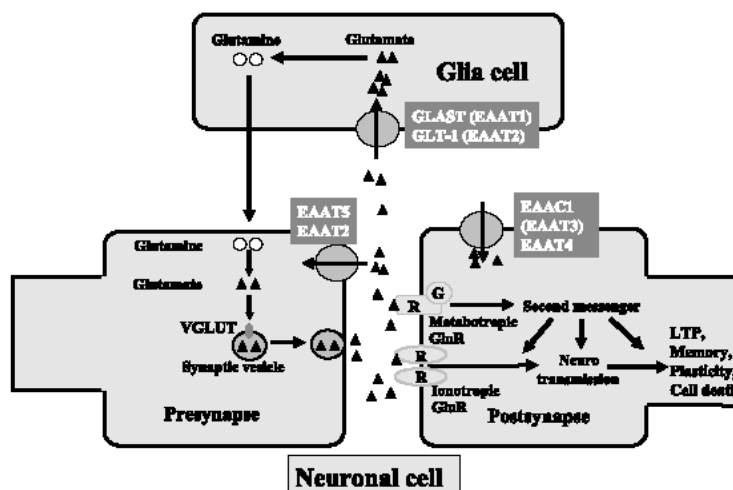


NMDA: N-méthyl-D-aspartate
 AMPA: acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique

From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); Pg 408

FARM 2146 - 2004-2005

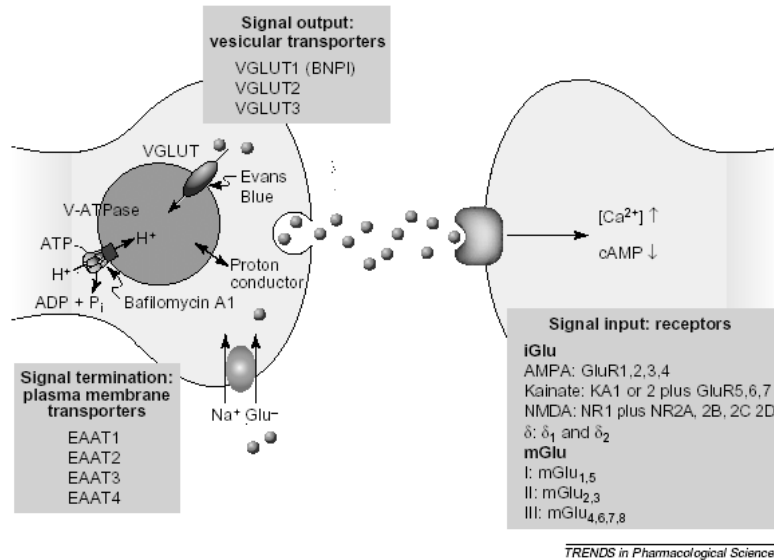
GLUTAMATE - SYNAPSE



Shigeri et al, (2004) Brain Research Reviews, 45: 250-265

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE - SYNAPSE



Moriyama and Hayashi (2003) Trends pharmacol. Sc. 24:511-517

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

DEGRADATION

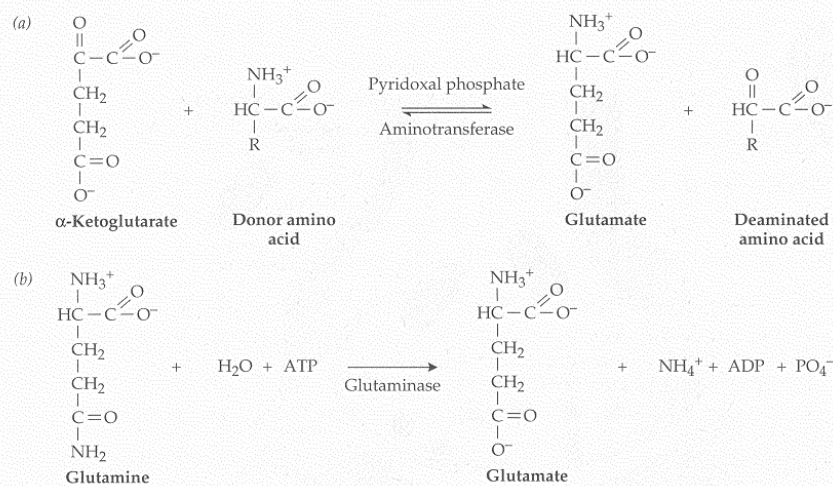
LIAISON AUX TRANSPORTEURS

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

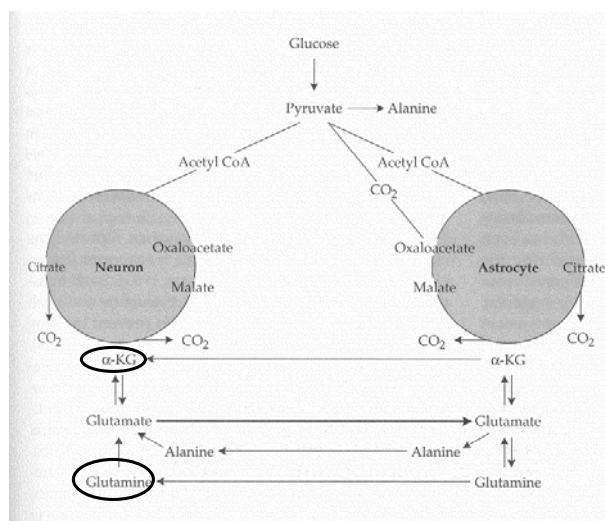
FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE - SYNTHESIS 2 MAJOR PATHWAYS



FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE - SYNTHESIS AND STORAGE IN NEURONS AND ASTROCYTES



Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer Ed.
Sinauer Associates Inc. 1997 - pp 415

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE

STRUCTURE

VOIES GLUTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GLUTAMINERGIQUE

SYNTHESE

DEGRADATION

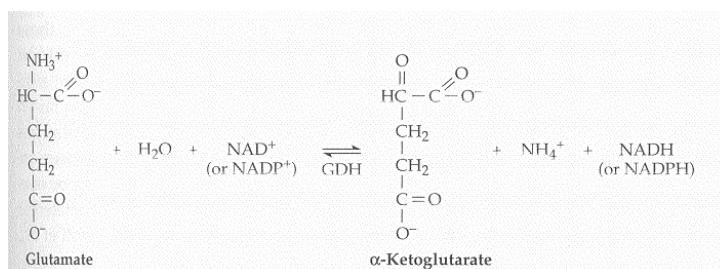
LIAISON AUX TRANSPORTEURS

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GLUTAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE - DEGRADATION



Oxidative deamination by GDH: glutamate deshydrogenase

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

DEGRADATION

LIAISON AUX TRANSPORTEURS

EEAT

VGLUT

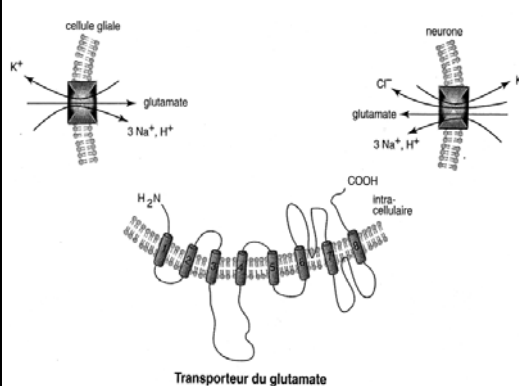
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE – TRANSPORTEUR EEAT

La recapture du glutamate est associée au fonctionnement du EAAT (excitatory amino acid transporter)



- Transporteur Na^+ -dependent

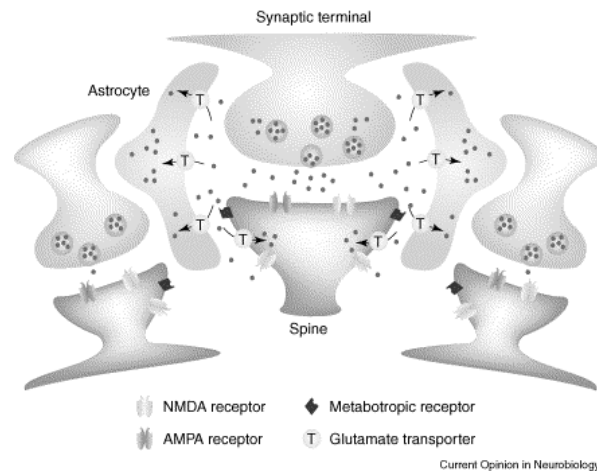
- 5 transporteurs ont été identifiés

- Développement possible de molécules capables de réguler la fonction de ces transporteurs

From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003)

FARM 2146 - 2004-2005

ASROCYTES EXPRESS THE HIGHEST DENSITY OF GLUTAMATE TRANSPORTERS

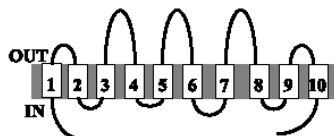


Huang and Bergles (2004), *Cur.Opin.Neurobiol* 14: 346-352

FARM 2146 - 2004-2005

TRANSPORT VESICULAIRE DU GLUTAMATE: STRUCTURE AND FUNCTIONS

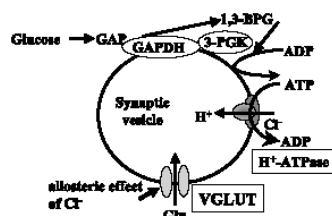
(C) Structures of VGLUTs 1, 2, 3



- Transporteur dépendant d'un gradient électrochimique

- 3 VGLU ont été identifiés

(D) Functions of VGLUTs 1, 2, 3



- Développement possible de molécules capables de réguler la fonction de ces transporteurs

Shigeri et al, (2004) *Brain Research Reviews*, 45:250-265

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE

STRUCTURE

VOIES GLUTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GLUTAMINERGIQUE

SYNTHESE

DEGRADATION

LIAISON AUX TRANSPORTEURS

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GLUTAMINERGIQUE

Récepteurs de type canal (NMDA, AMPA, kainate)

Récepteurs métabotropiques mGlu

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS AU GLUTAMATE

Table 10.1 Structural and Functional Properties of Excitatory Amino Acid Receptors

Receptor subtype	Properties			
	Superfamily	Genes	Cation selectivity	Second messengers
AMPA	Ligand-gated channel	<i>GluR1–GluR4</i>	Na ⁺ , K ⁺	
Kainate	Ligand-gated channel	<i>GluR5–GluR7, KA1, KA2</i>	Na ⁺ , K ⁺	
NMDA	Ligand-gated channel	<i>NR1, NR2A–NR2D</i>	Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺	
Metabotropic	G protein-coupled receptor	<i>mGluR1–mGluR7</i>		IP ₃ , DAG, cAMP

Analogues synthétiques

NMDA: N-méthyl-D-aspartate

AMPA: acide α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionique

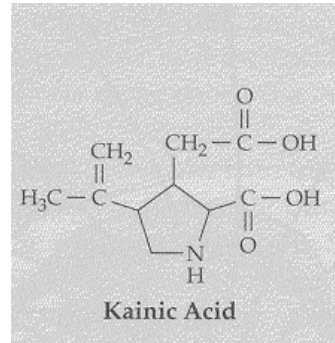
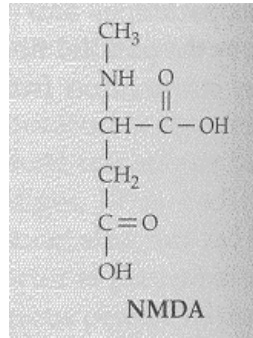
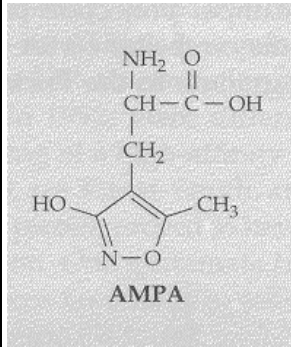
Natural compound isolated from seaweed *Digena simplex*

Kainic acid

Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer Ed.
Sinauer Associates Inc. 1997 - pp

FARM 2146 - 2004-2005

STRUCTURE OF AMPA, NMDA, KAINATE

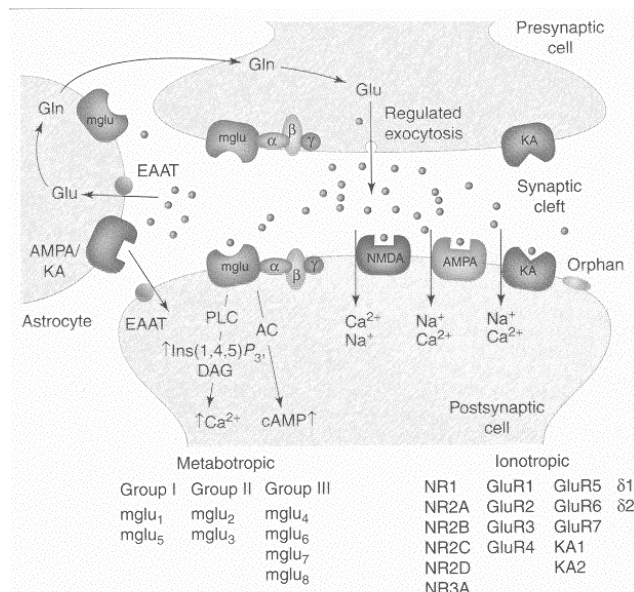


NMDA: N-méthyl-D-aspartate

AMPA: acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE ET TRANSDUCTION DU SIGNAL



La stimulation des mécanismes de signalisation entraîne des modifications de la transmission synaptique à long terme qui pourrait jouer un rôle dans les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation

Skerry and Genever *TIPS* (2001) 22: 174-181

TRENDS in Pharmacological Sciences

FARM 2146
2004-2005

RECEPTEURS AU GLUTAMATE AGONISTES ET ANTAGONISTES

Receptor	Agonists	Antagonists
AMPA/Kainate	AMPA, kainic acid, quisqualic acid, domoic acid	CNQX, NBQX
NMDA	NMDA	CPP, D-AP5 (D-APV), D-AP7
Metabotropic	Quisqualic acid, <i>trans</i> -ACPD, L-AP4	α -Methyl-4-carboxyphenyl glycine

Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer Ed.
Sinauer Associates Inc. 1997 - pp 415

FARM 2146 - 2004-2005

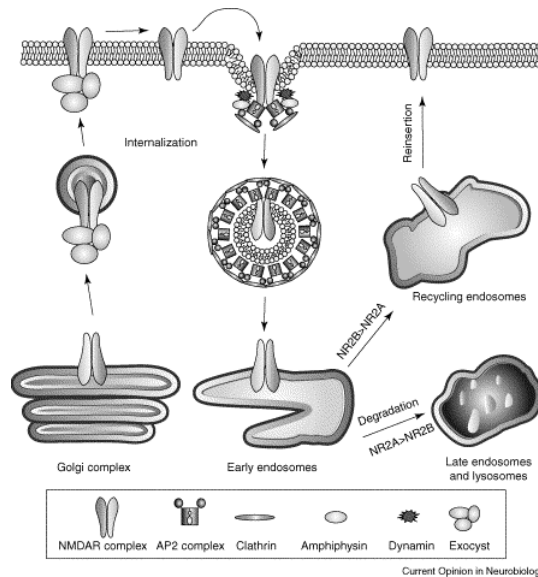
PRINCIPAUX LIGANDS DES RECEPTEURS IONOTROPES AU GLUTAMATE

	NMDA		AMPA	kainate
	site glutamate	site glycine		
agonistes	glutamate, aspartate, NMDA	glycine, D-sérine, D-cyclosérine	glutamate, AMPA, quisqualate	glutamate, kainate, quisqualate, acide domoïque
antagonistes compétitifs	AP5, AP-7, CGS19755	acide kynurénique, 5,7 dichlorokynurénate, CGP61594	CNQX, NBQX, LY246492	CNQX, NBQX, LY293558
antagonistes non compétitifs	ifenprodil, eliprodil		2,3 benzodiazépines	
bloqueurs du canal	Mg ⁺⁺ , dizolcipine (MK801), kétamine, phencyclidine (PCP)		polyamines intracellulaires, argiotoxine, jorotoxine	polyamines intracellulaires

From Pharmacologie, Landry et Gies, Ed Dunod (2003); Pg 414

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS NMDA - TRAFIC



Nong et al, (2004), Cur. Opin. Neurobiol. 14: 353-361

FARM 2146 - 2004-2005

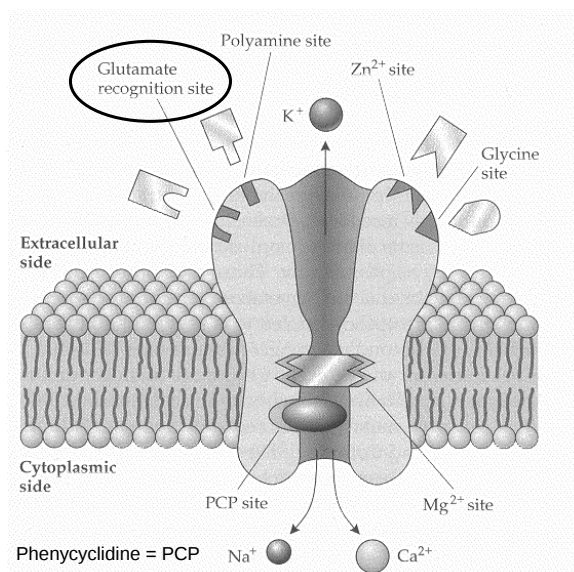
RECEPTEURS NMDA AU GLUTAMATE

La glycine est un co-agoniste nécessaire à l'activation du récepteur

Les ions Mg^{2+} exercent un blocage voltage-dépendant des récepteurs NMDA

Les ions Zn^{2+} et H^+ exercent également une inhibition voltage-dépendante

L'activation des récepteurs NMDA requiert une dépolarisation postsynaptique induite par l'activation des récepteurs AMPA co-localisés avec les récepteurs NMDA

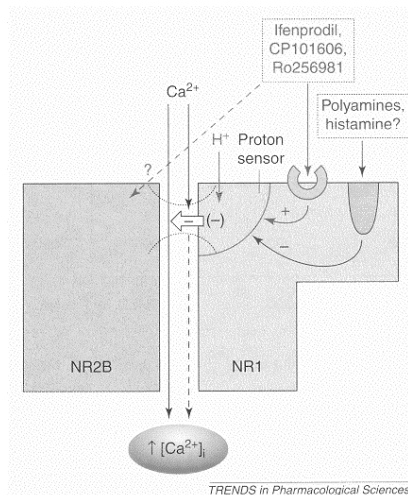


Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer Ed. Sinauer Associates Inc. 1997 - pp 403

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS NMDA

Interactions between endogenous modulators and ifenprodil-like selective antagonists of NR2B-containing NMDA receptors



A protonated H⁺-sensor stabilizes the NR1-NR2B heterodimer in low-conductance state

Polyamines (spermine, spermidine) shield the H⁺-sensor from protons thus attenuating the inhibition by proton and potentialising the influx of Ca²⁺

Ifenprodil enhances the sensitivity to protons

From Chizh et al. *TIPS* 22: 636-642 (2001)

FARM 2146 - 2004-2005

ANTAGONISTES NON COMPETITIFS DES RECEPTEURS NMDA ANESTHESIQUES OU DROGUES?

Phencyclidine ou PCP ou phényl-cyclohexyl-pipéridine

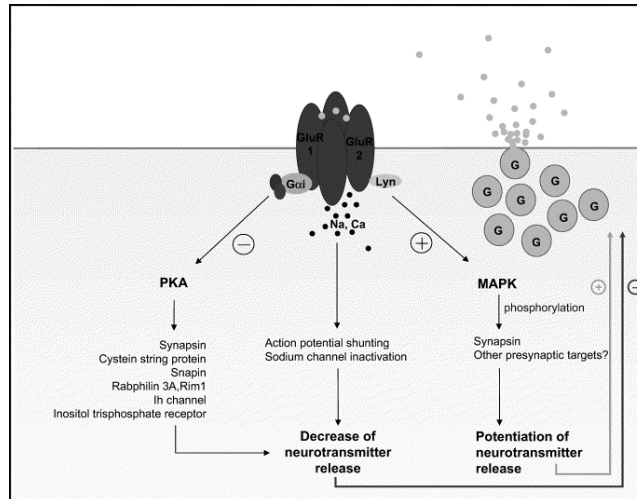
- Brevetée en 1960 aux USA comme anesthésiques
- Connue sous les termes : « *Angel dust, ozone, wack, Rocket fuel, Killer joints, Crystal supergrass* »
- Se trouve souvent mélangée à d'autres psychotropes, cocaïne, LSD, amphétamines
- Induit une dépendance physique et psychique

Kétamine

- Dérivé de la phencyclidine brevetée en 1963
- Utilisée comme anesthésique et en pratique vétérinaire
- Fait l'objet de trafics illicites comme le LSD
- A doses subanesthésiques, induit des symptômes proches de ceux de la schizophrénie avec dépersonnalisation, hallucinations visuelles, rêves ou cauchemars...

FARM 2146 - 2004-2005

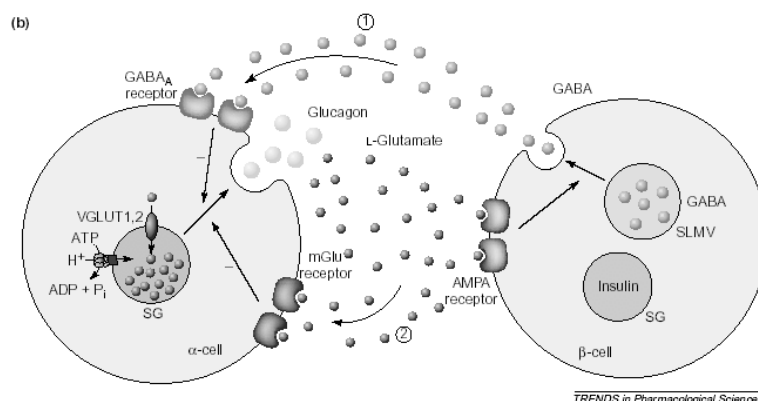
RECEPTEURS AMPA PRESYNAPTiques: RECEPTEURS CANAUX OU RECEPTEURS POSSEDANT DES PROPRIETES METABOTROPIQUES?



Schenck and Matteoli (2004) *Biology of the Cell*, 96: 257-260

FARM 2146
2004-2005

PARTICIPATION DE RECEPTEURS AMPA A LA SECRETION DE GLUCAGON

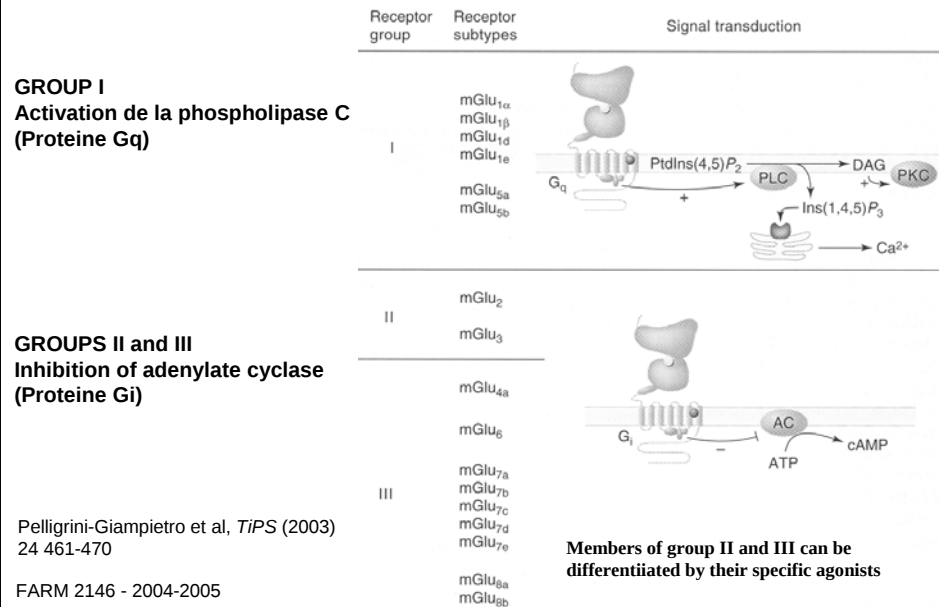


Intérêt potentiel dans le traitement des hyperglycémies

Moriyama and Hayashi (2003) *Trends Pharmacol Sc.* 24: 511-517

FARM 2146
2004-2005

RECEPTEURS METABOTROPIQUES AU GLUTAMATE



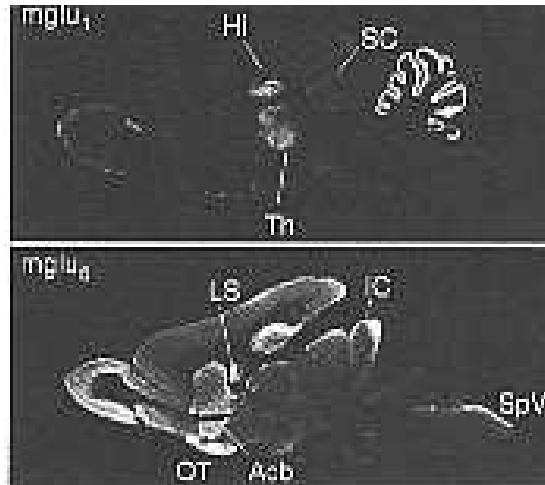
RECEPTEURS METABOTROPES AU GLUTAMATE

mglu1 et 5	mglu2,3,4,7,8
Gq	Gi(α)
PLCβ	Inhibition adenylyl cyclase
IP3 et DAG	↘ cAMP
↑ Ca ²⁺	Inactivation pKA
Activation PKC	↘ réduction phosphorylation des canaux calciques
	↘ influx calcique
	↘ exocytose

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS METABOTROPIQUES AU GLUTAMATE - LOCALISATION

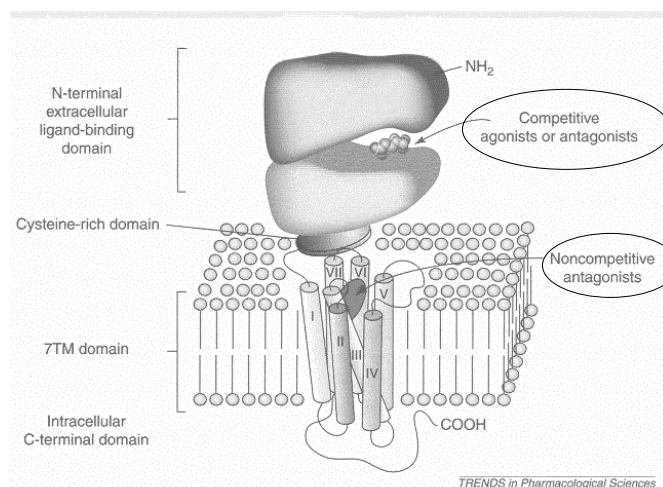
Acb: nucleus accumbens
 Hi: hippocampus
 IC: inferior colliculus
 LS: lateral septal nucleus
 OT: olfactory tubercle
 SC: superior colliculus
 SpV: spinal trigeminal nuclei
 Th: thalamus



Spooren et al, *TIPS* (2001) 22 321-327

FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS METABOTROPIQUES AU GLUTAMATE mGlu5 - STRUCTURE OF THE MONOMERIC FORM



Spooren et al, *TIPS* (2001) 22 321-327

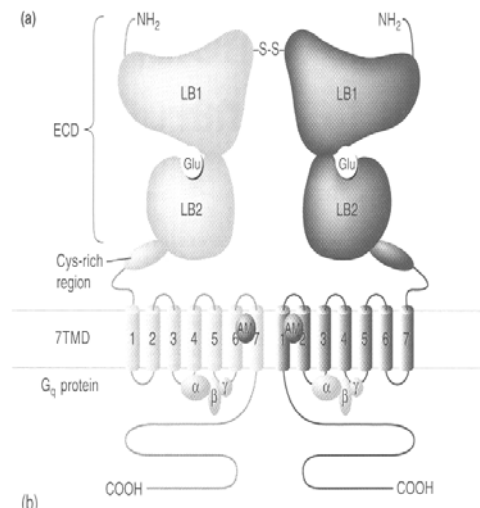
FARM 2146 - 2004-2005

RECEPTEURS METABOTROPIQUES AU GLUTAMATE

Agonist binding site is located in the large N-terminal extracellular domain which is connected to the seven-transmembrane G-protein-coupled receptor by a cysteine rich linker

Residues within intracellular loops 2 and 3 appear to be crucial for G-protein coupling selectivity and activation

C-terminal tail contains residues that are involved in the protein kinase C-induced desensitization of the receptor and in the interaction with intracellular proteins

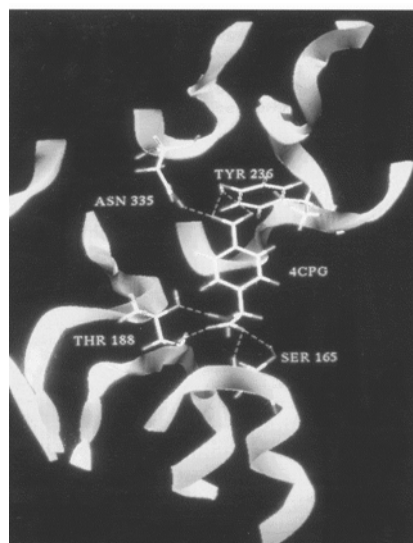


ECB: Extracellular domain
LB: ligand binding lobes
AM: allosteric modulators

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

FARM 2146 - 2004-2005

mGLU AND RECEPTOR ANTAGONIST 4-CARBOXYPHENYLGLYCINE



Toms et al, *TIPS* (1996) 17: 429-435

FARM 2146 - 2004-2005

GLUTAMATE

STRUCTURE

VOIES GLUTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GLUTAMINERGIQUE

SYNTHESE

DEGRADATION

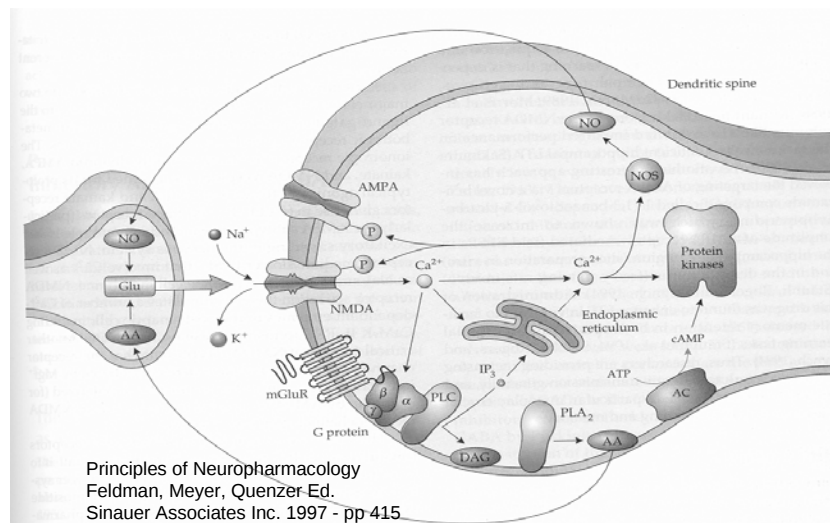
LIAISON AUX TRANSPORTEURS

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GLUTAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

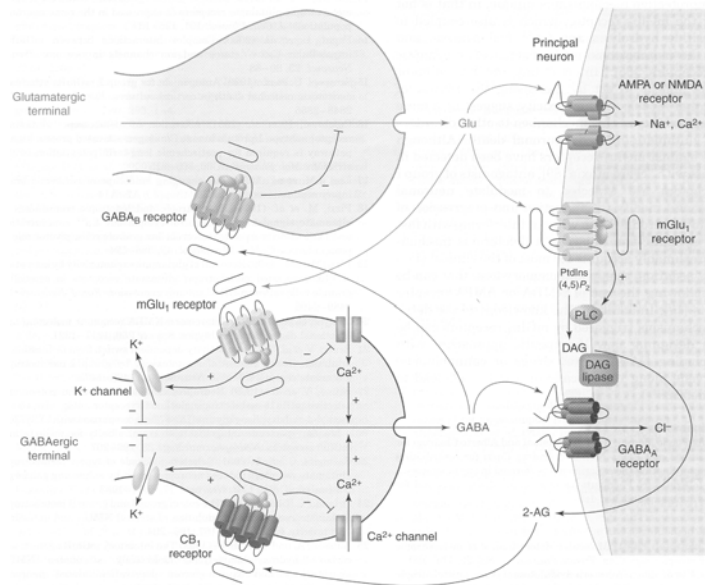
FARM 2146 - 2004-2005

MAINTENANCE OF NMDA RECEPTOR ACTIVATION AND INTERCONNECTIONS BETWEEN METABOTROPIC AND NMDA RECEPTORS



FARM 2146 - 2004-2005

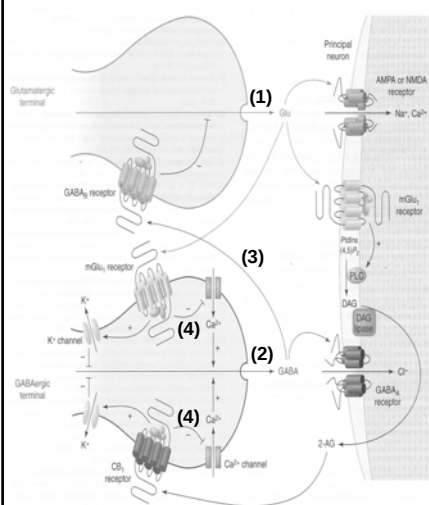
GLUTAMATE –GABA INTERACTIONS



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 prompted by mGlu1 receptors located postsynapically

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

FARM 2146 - 2004-2005

