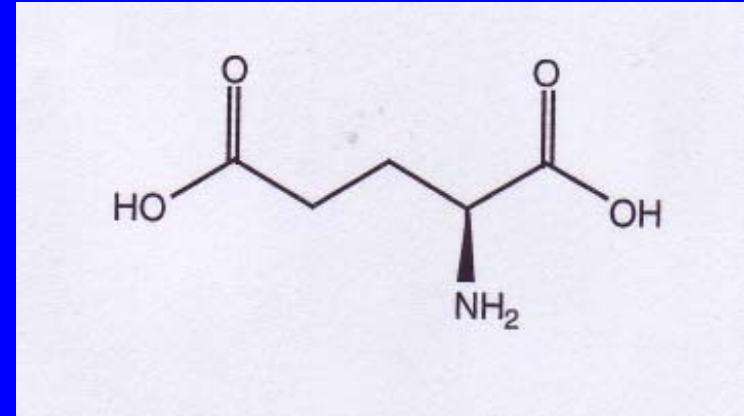


TRANSMISSION GLUTAMATERGIQUE

GLUTAMATE

STRUCTURE



VOIES GLUTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GLUTAMINERGIQUE

SYNTHESE

CAPTURE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GLUTAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

GLUTAMATE

STRUCTURE

VOIES GLUTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GLUTAMINERGIQUE

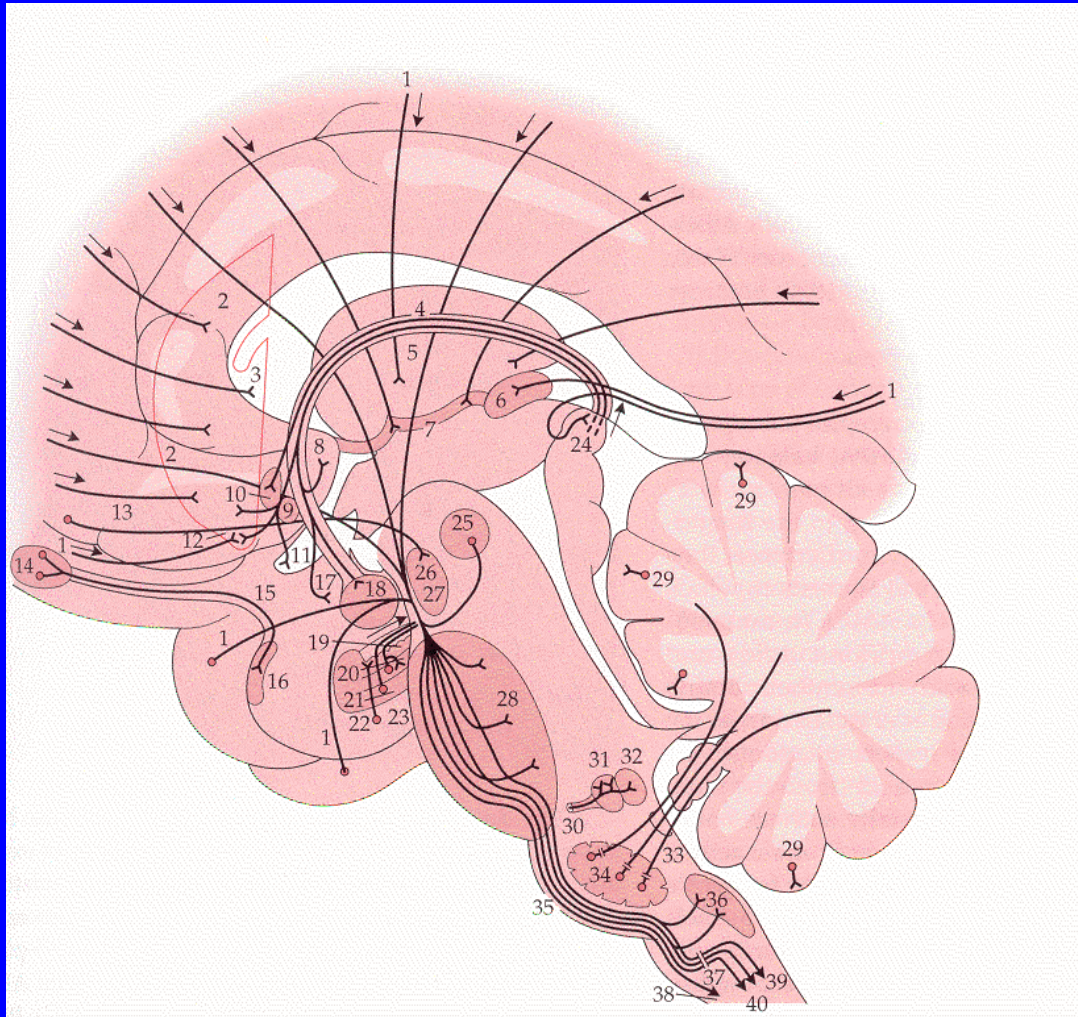
SYNTHESE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GLUTAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

GLUTAMINERGIC INNERVATIONS



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

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**

GLUTAMATE

STRUCTURE

VOIES GLUTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GLUTAMINERGIQUE

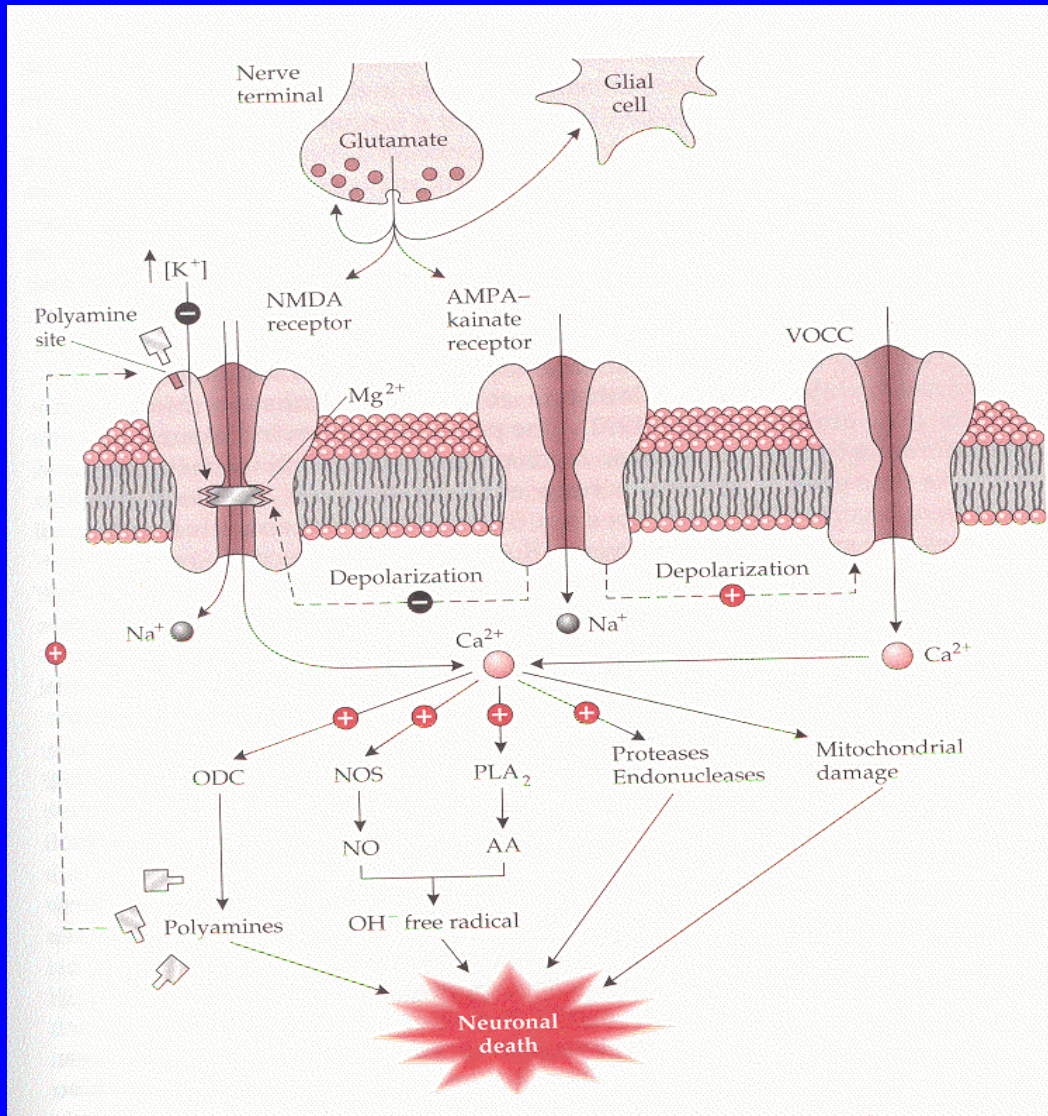
SYNTHESE

DEGRADATION

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GLUTAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

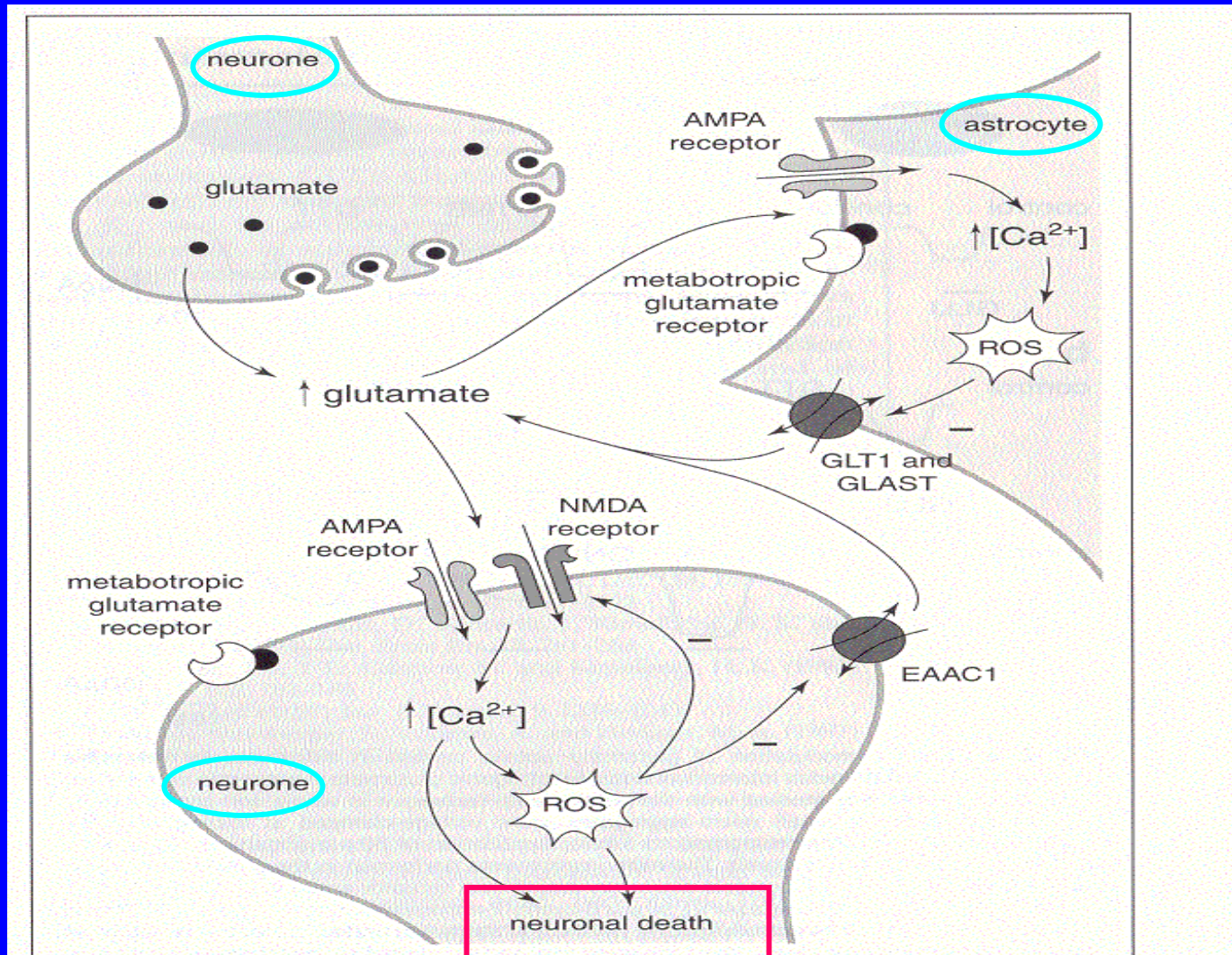
GLUTAMATE AND NEURONAL DEATH



Ischemia ~ increase release and decrease reuptake of glutamate

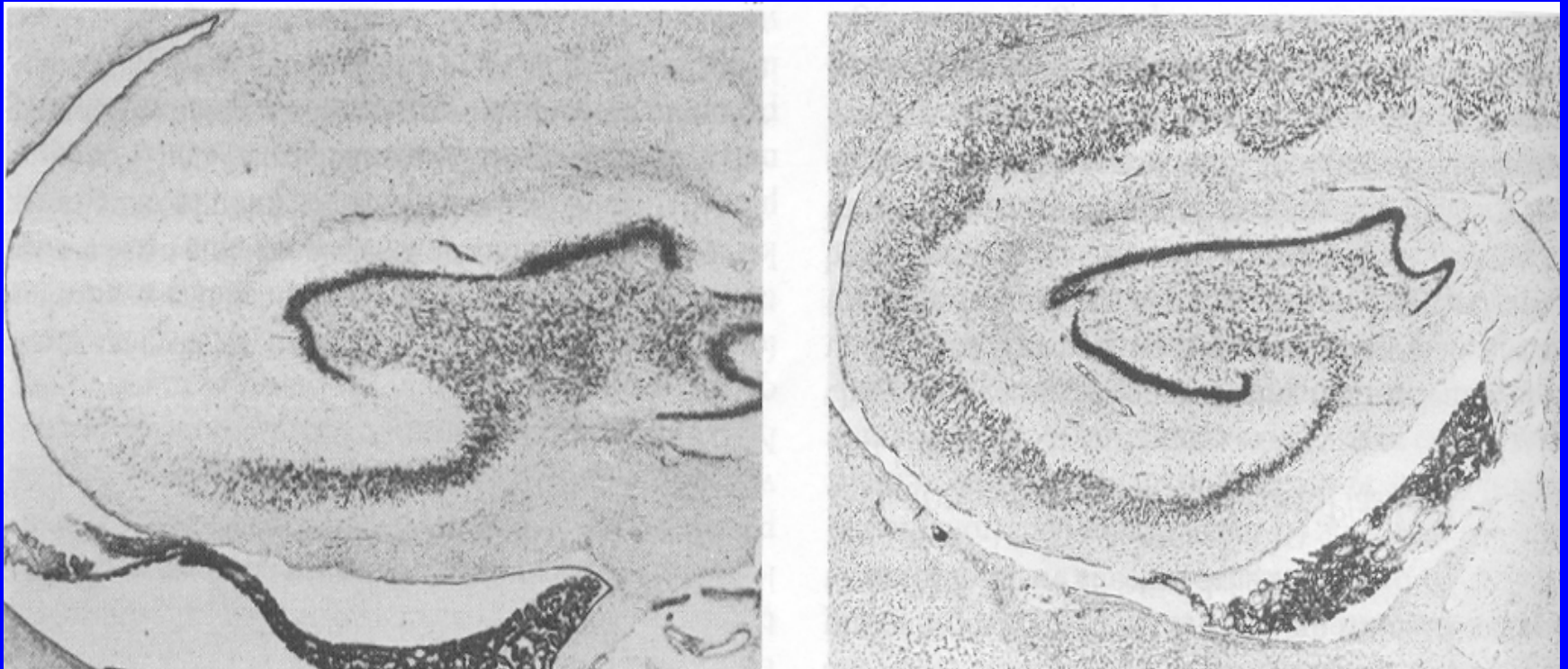
Principles of Neuropharmacology
Feldman, Meyer, Quenzer Ed.
Sinauer Associates Inc. 1997 - pp 415

GLUTAMATE AND NEURONAL DEATH

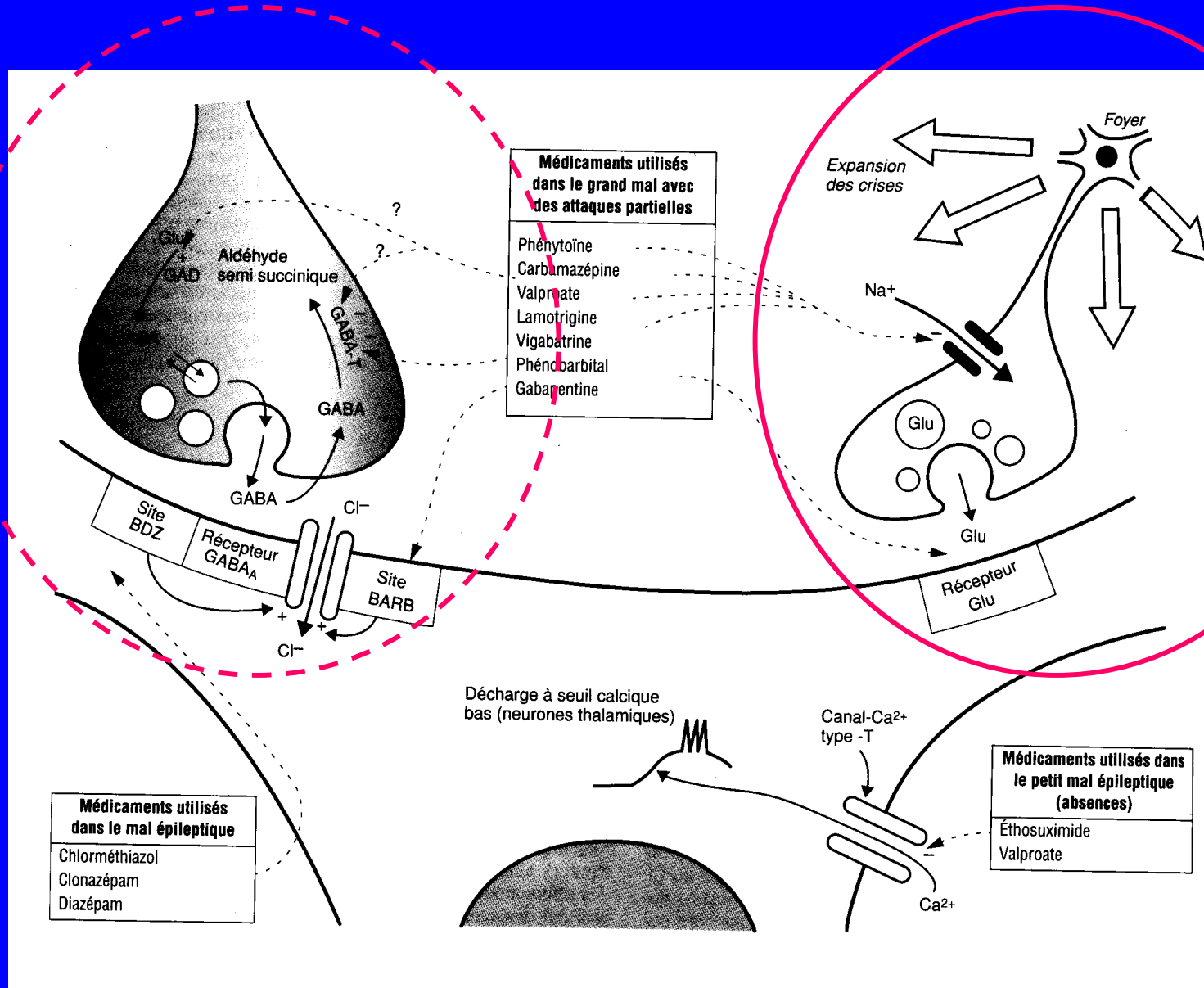


From Trotti et al *TIPS* (1998) 19: 328-334

EPILEPSIE ET PERTE NEURONALE



GLUTAMATE AND EPILEPSIE

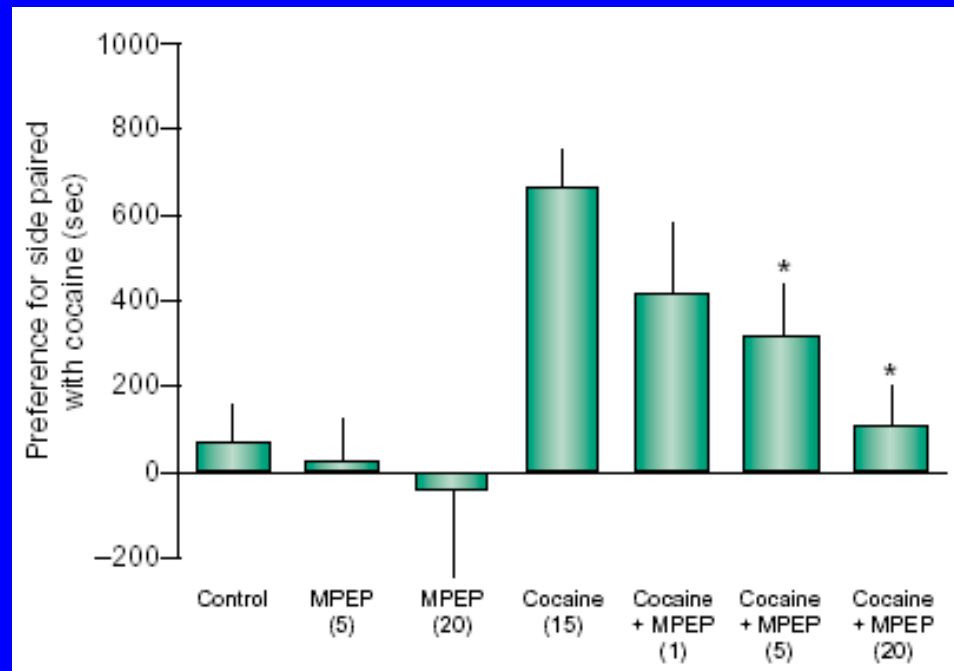
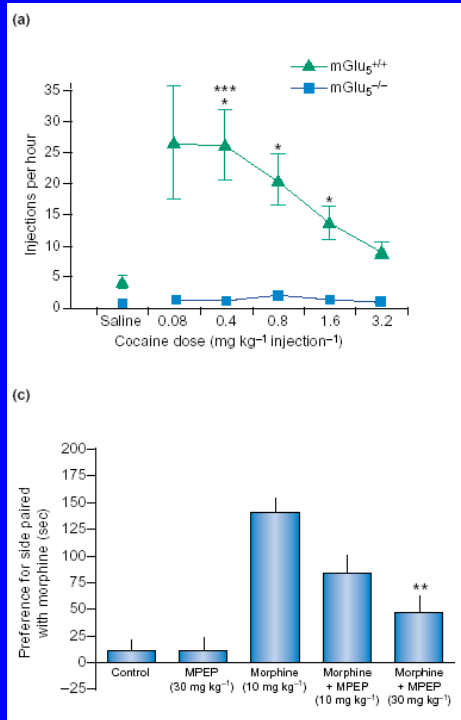


INTERET POTENTIEL DES LIGANDS DES RECEPTEURS NMDA AND AMPA

Sous-type	Agonistes	Antagonistes	Activité pharmacologique
AMPA Kainate	AMPA Acide kainique Acide quinqualique	CNQX NBQX	Dépolarisation rapide des synapses glutaminergiques ➔ Traitement hyperglycémie
NMDA	NMDA	Phenylcyclidine 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

INTERET POTENTIEL DES LIGANDS DES RECEPTEURS mGlu

Les récepteurs mGlu5 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

GLUTAMATE

STRUCTURE

VOIES GLUTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GLUTAMINERGIQUE

SYNTHESE

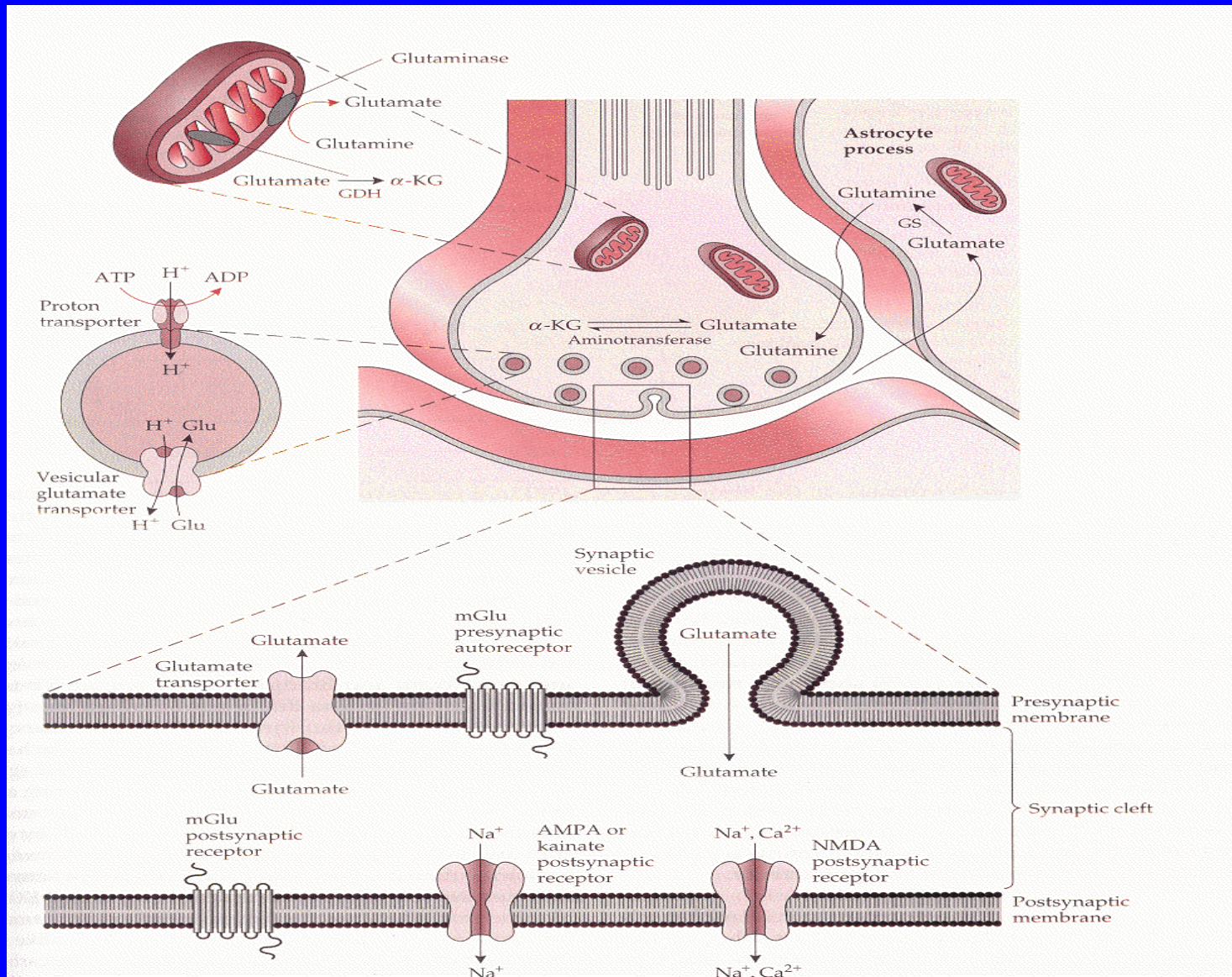
DEGRADATION

LIAISON AUX TRANSPORTEURS

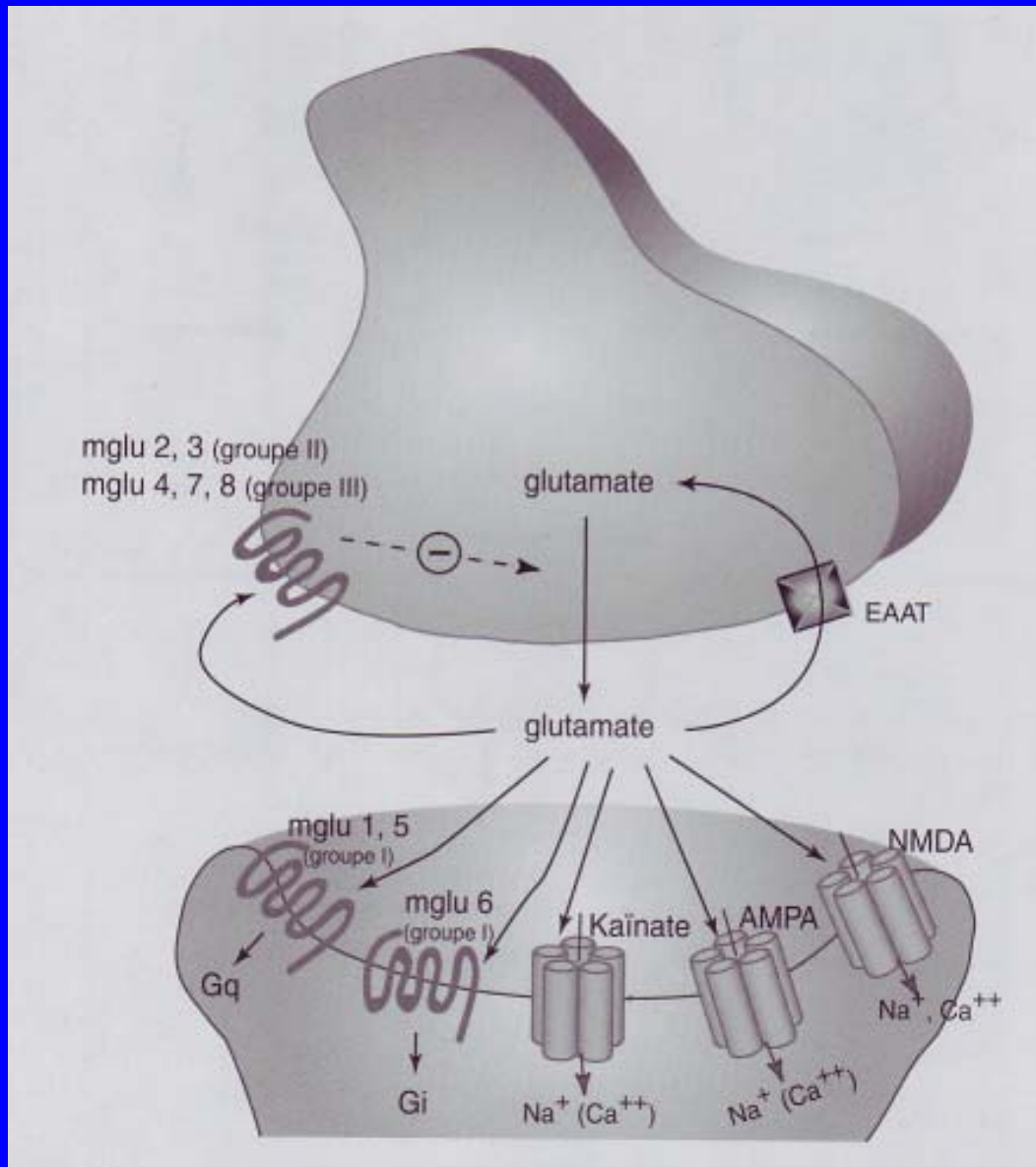
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GLUTAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

GLUTAMATE - SYNAPSE



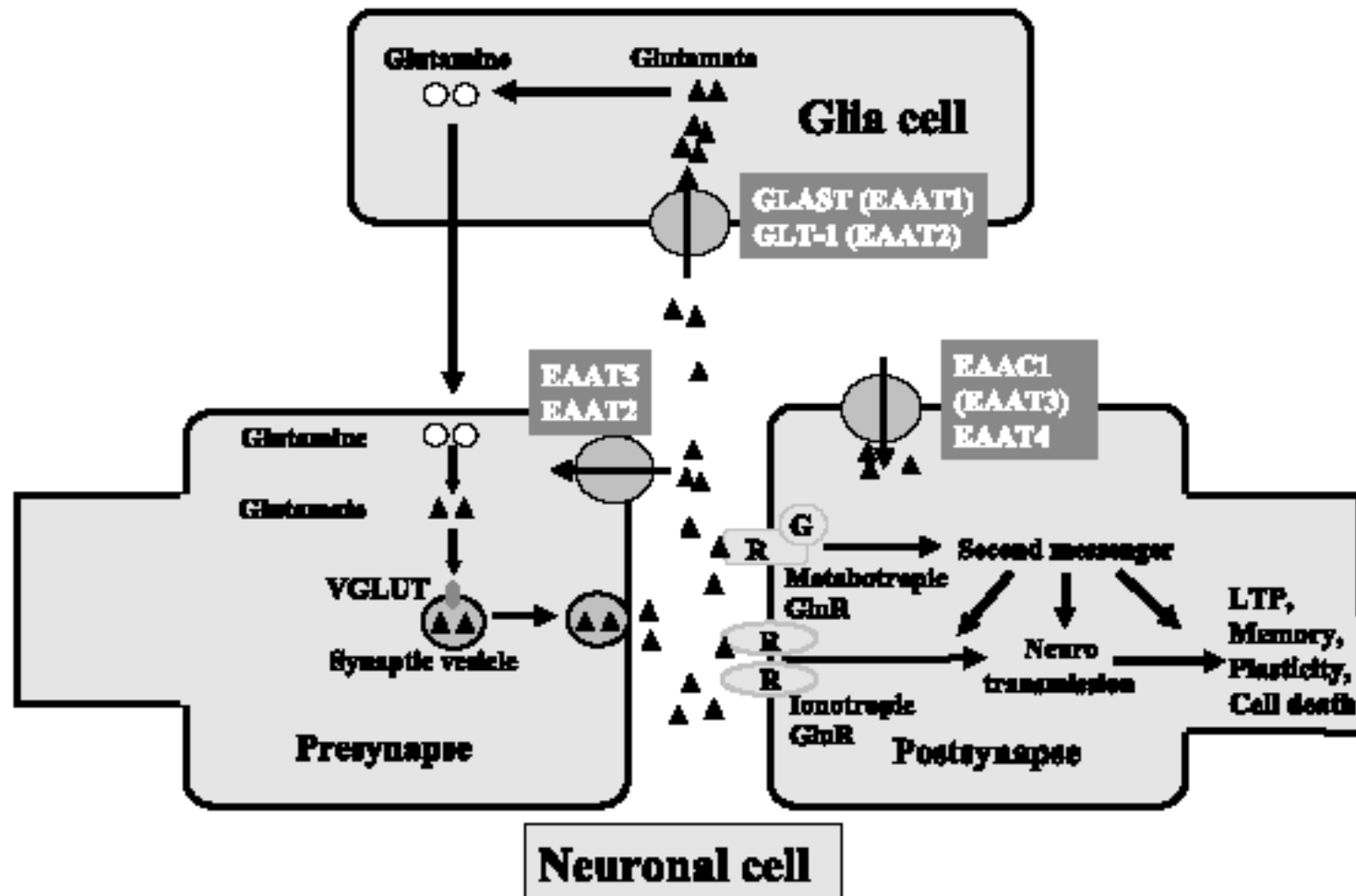
GLUTAMATE - SYNAPSE



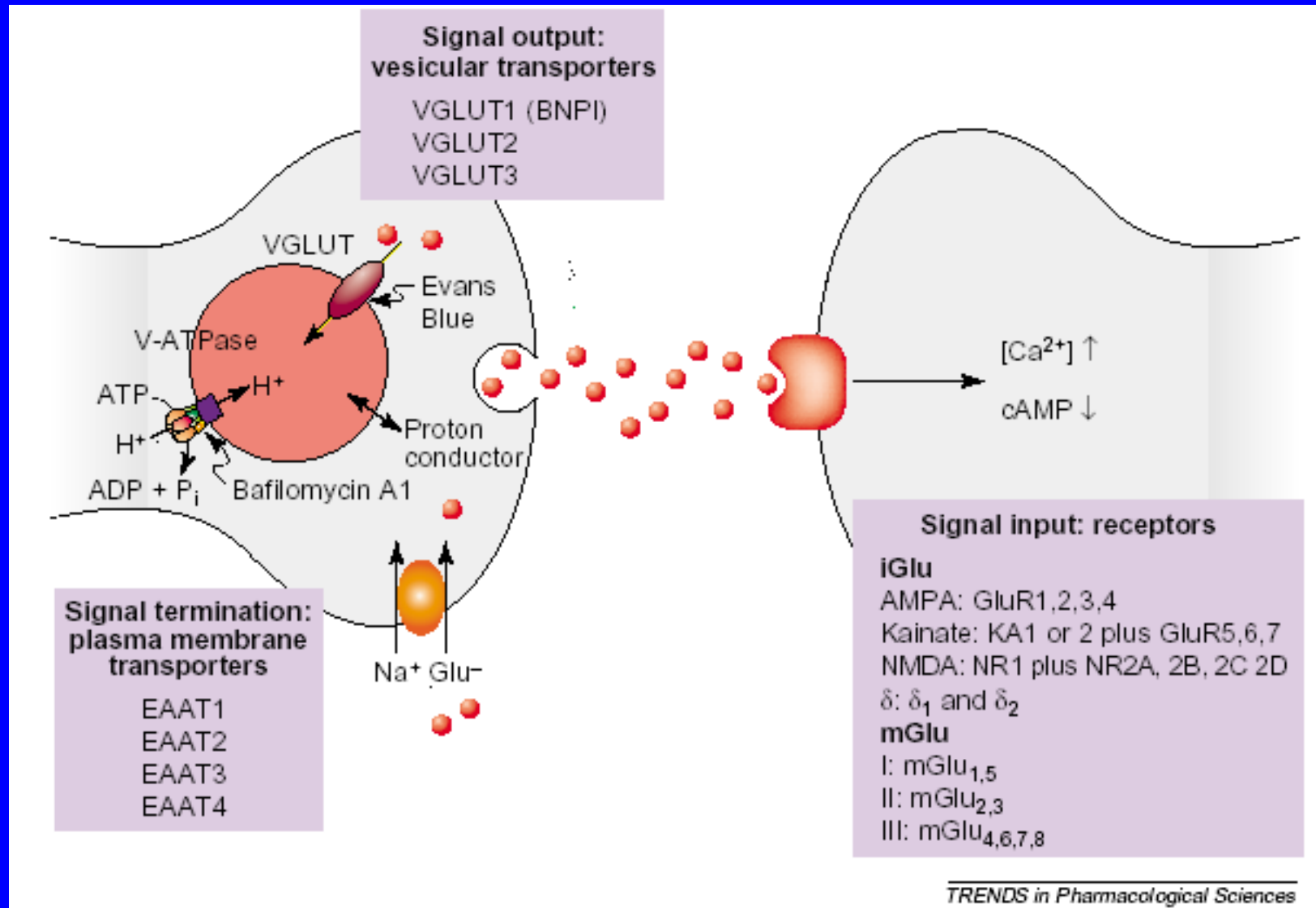
NMDA: N-méthyl-D-aspartate

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

GLUTAMATE - SYNAPSE



GLUTAMATE - SYNAPSE



GLUTAMATE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

DEGRADATION

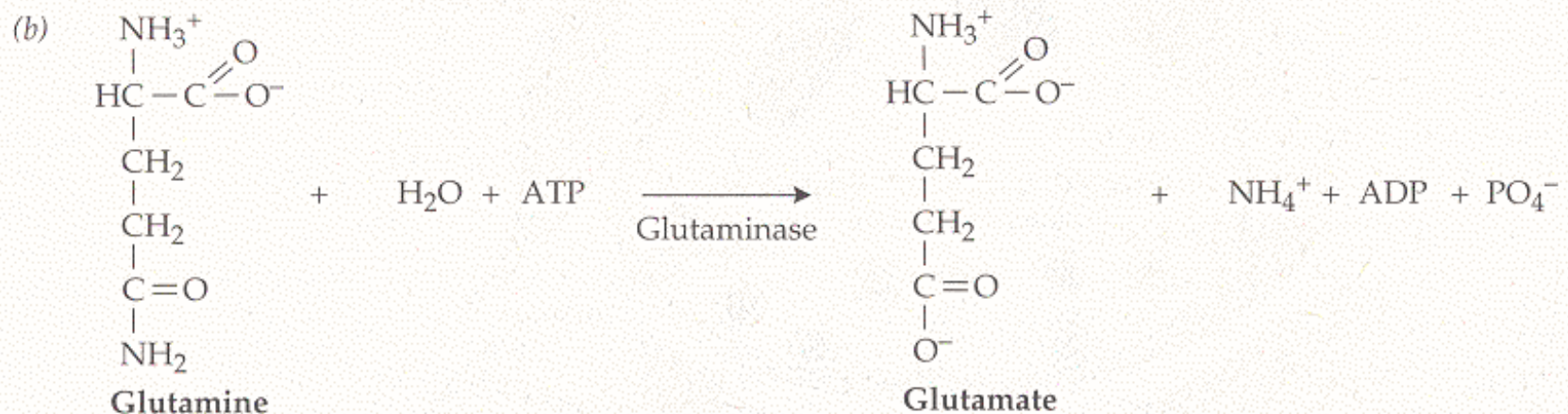
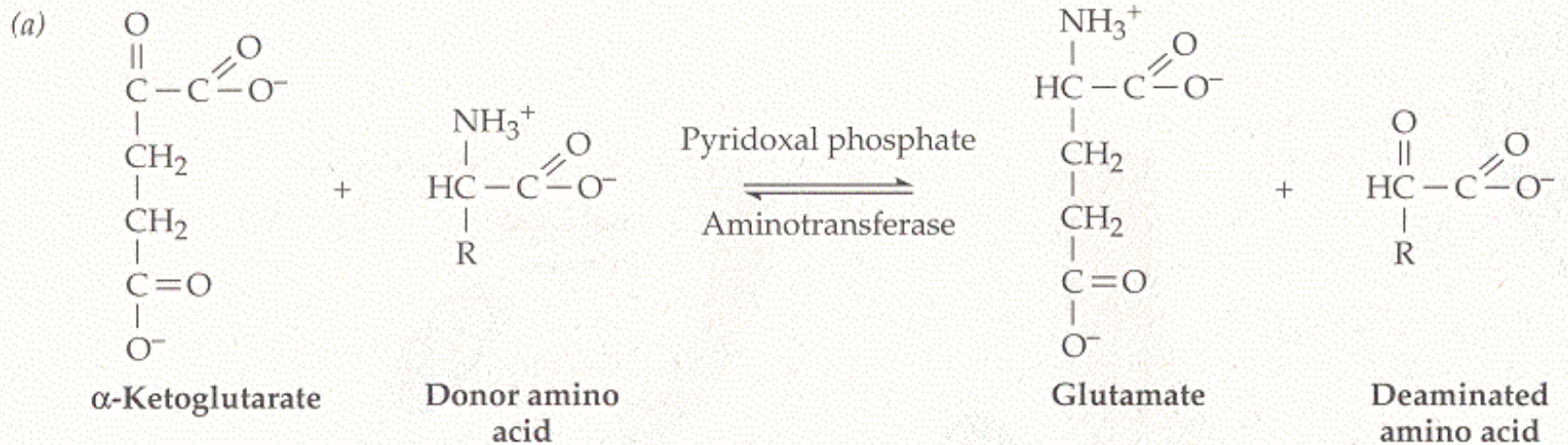
LIAISON AUX TRANSPORTEURS

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

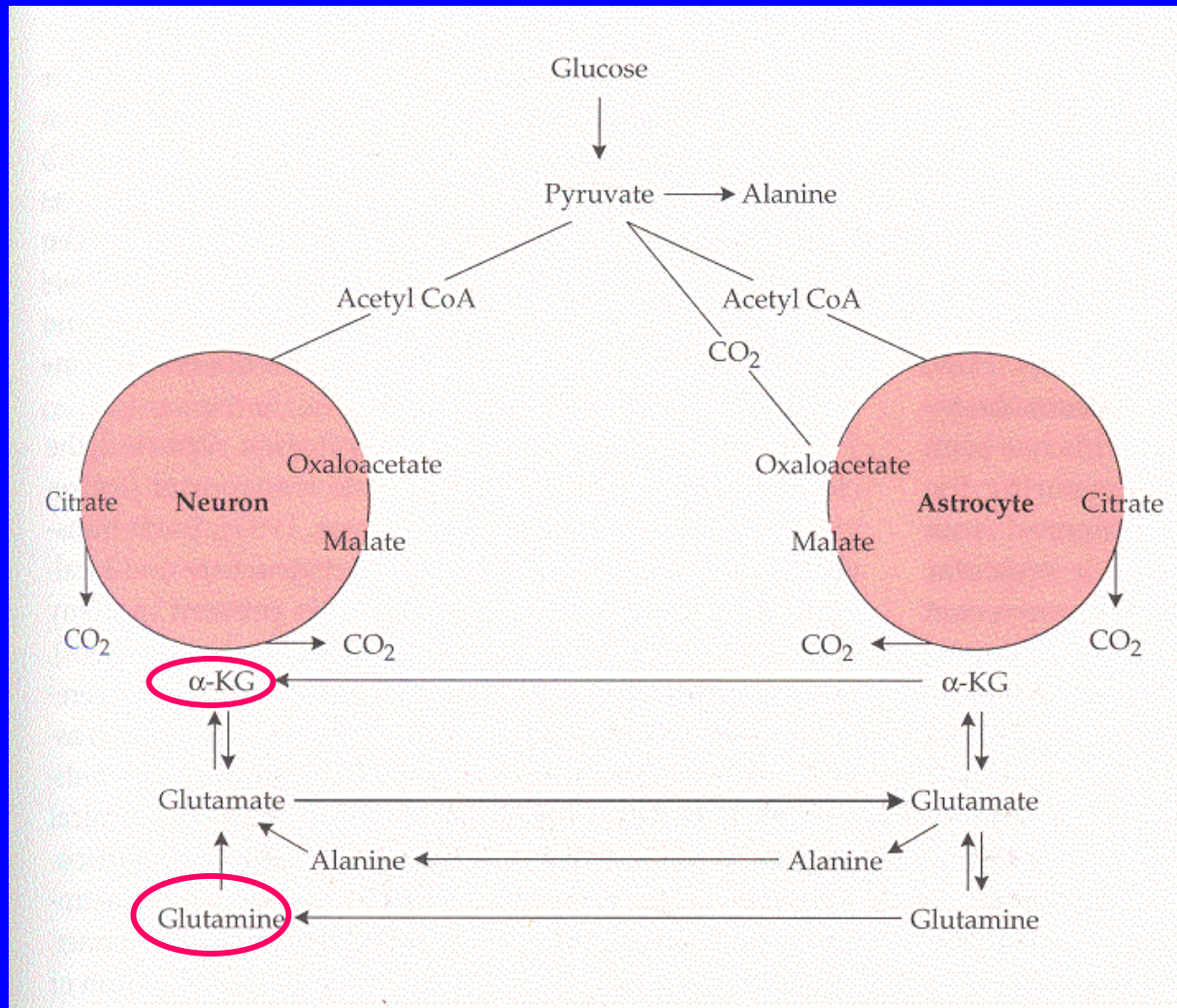
INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

GLUTAMATE - SYNTHESIS

2 MAJOR PATHWAYS



GLUTAMATE - SYNTHESIS AND STORAGE IN NEURONS AND ASTROCYTES



GLUTAMATE

STRUCTURE

VOIES GLUTAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE GLUTAMINERGIQUE

SYNTHESE

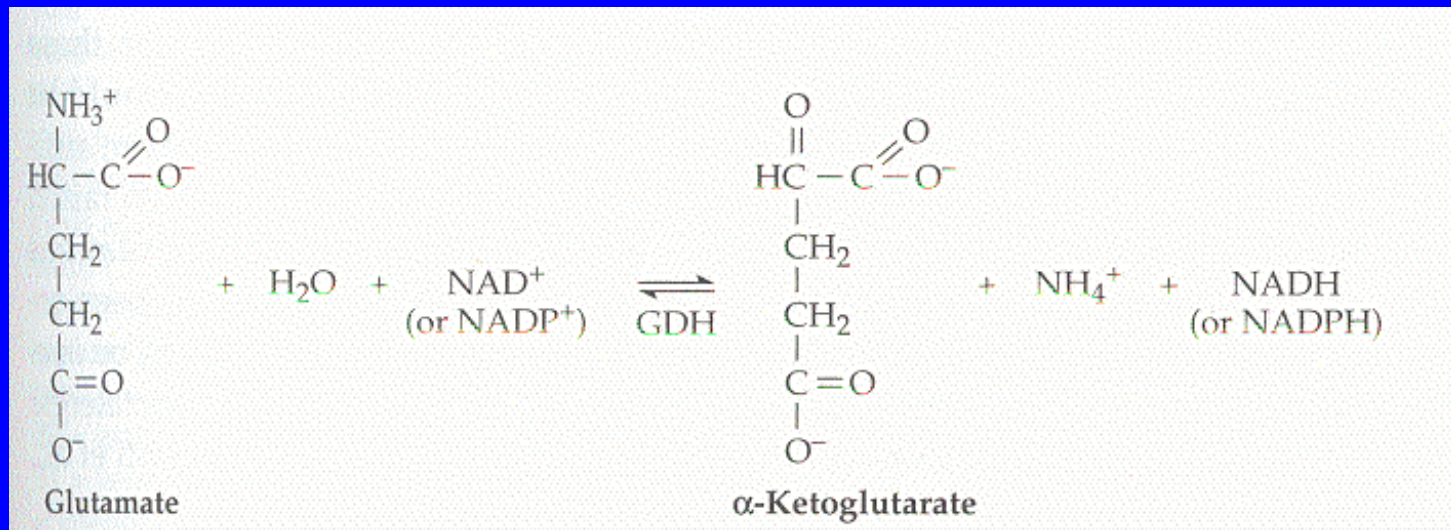
DEGRADATION

LIAISON AUX TRANSPORTEURS

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GLUTAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

GLUTAMATE - DEGRADATION



Oxidative deamination by GDH: glutamate deshydrogenase

GLUTAMATE

STRUCTURE

VOIES DOPAMINERGIQUES

INTERET PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

SYNAPSE DOPAMINERGIQUE

SYNTHESE

DEGRADATION

LIAISON AUX TRANSPORTEURS

EEAT

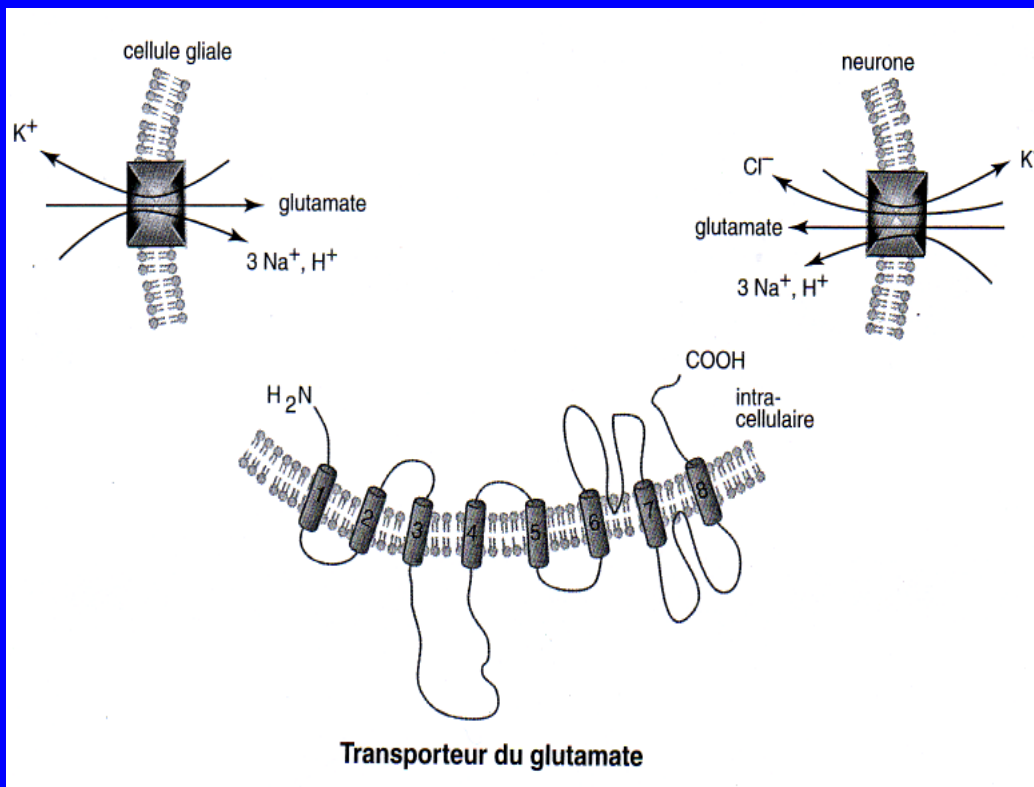
VGLUT

INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR DOPAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

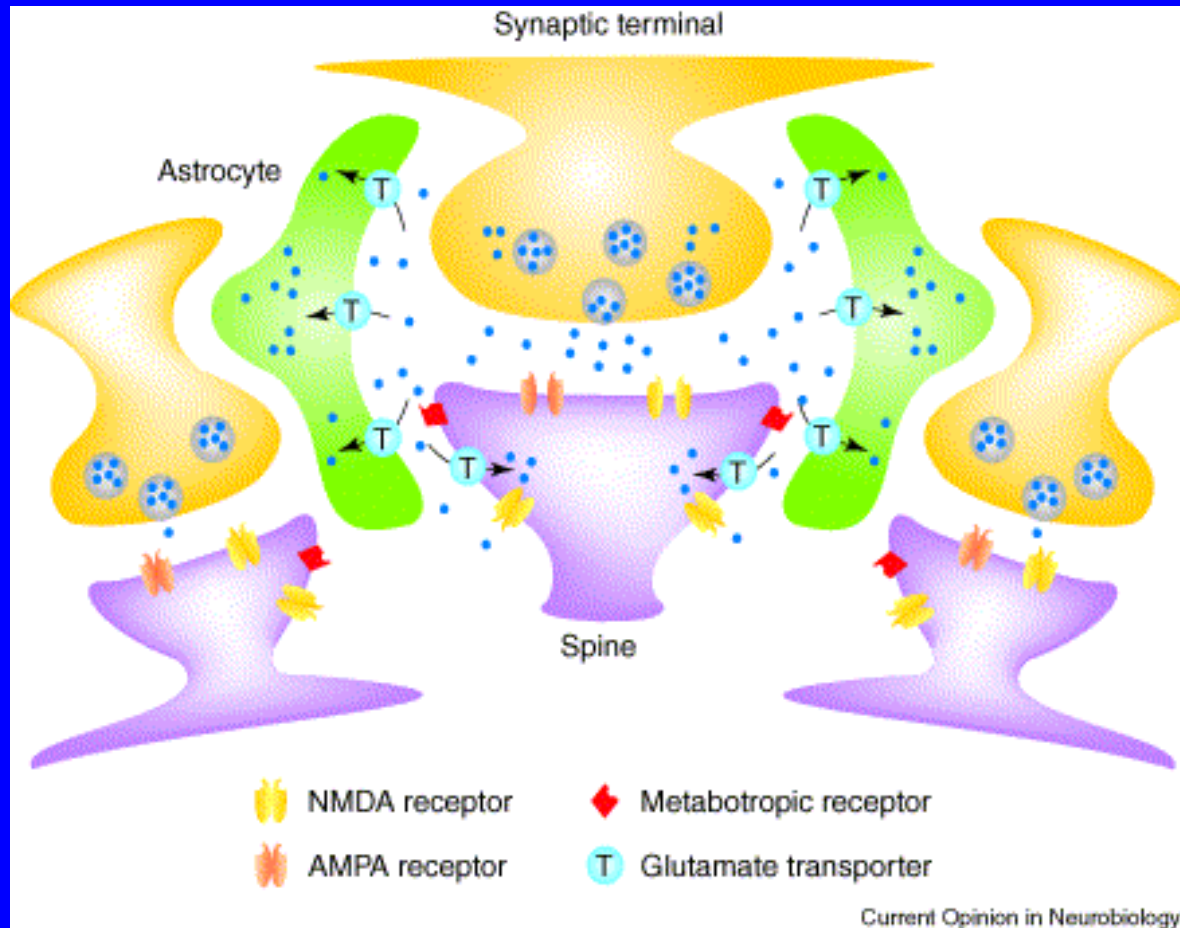
GLUTAMATE – TRANSPORTEUR EEAT

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



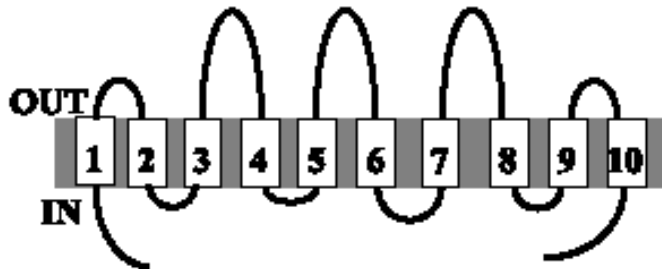
- Transporteur Na⁺-dependent
- 5 transporteurs ont été identifiés
- Développement possible de molécules capables de réguler la fonction de ces transporteurs

ASTROCYTES EXPRESS THE HIGHEST DENSITY OF GLUTAMATE TRANSPORTERS

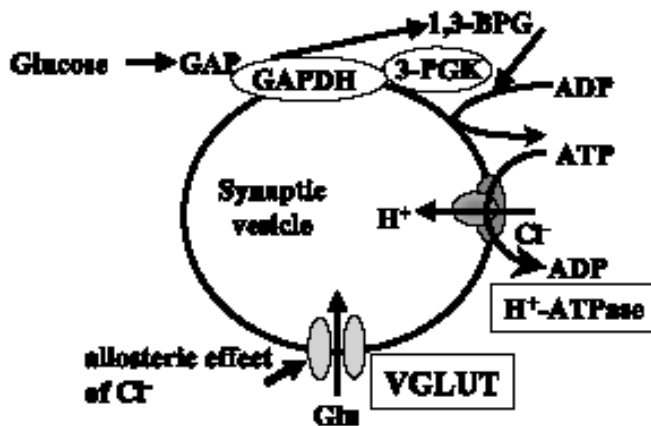


TRANSPORT VESICULAIRE DU GLUTAMATE: STRUCTURE AND FUNCTIONS

(C) Structures of VGLUTs 1, 2, 3



(D) Functions of VGLUTs 1, 2, 3



- Transporteur dépendant d'un gradient électrochimique
- 3 VGLU ont été identifiés
- Développement possible de molécules capables de réguler la fonction de ces transporteurs

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

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

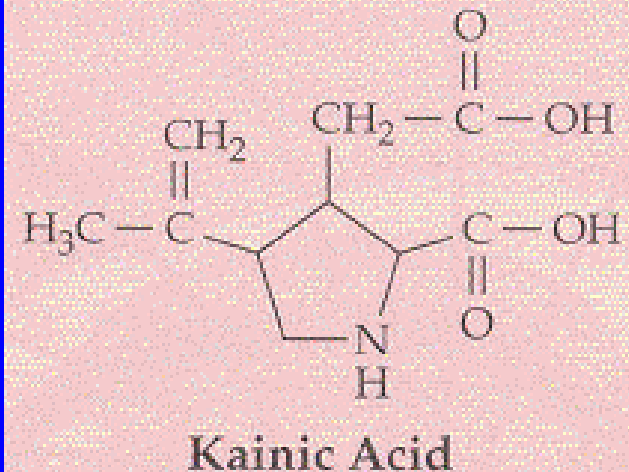
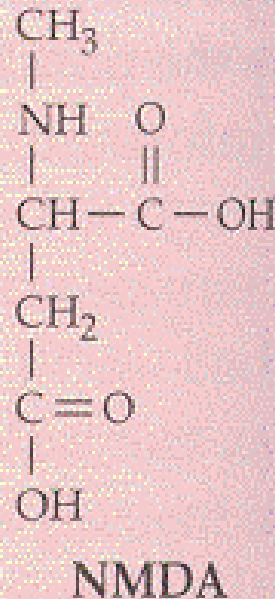
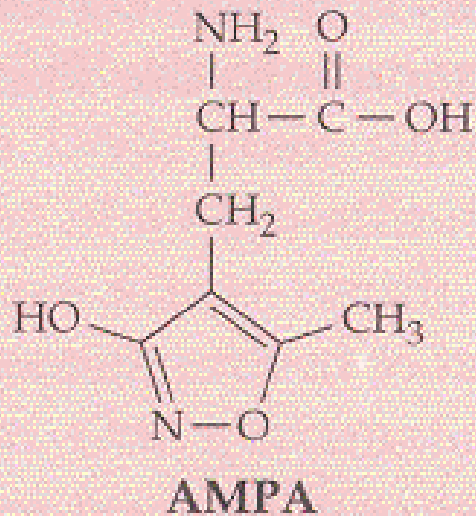
NMDA: N-méthyl-D-aspartate

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

Natural compound isolated from seaweed *Digena simplex*

Kainic acid

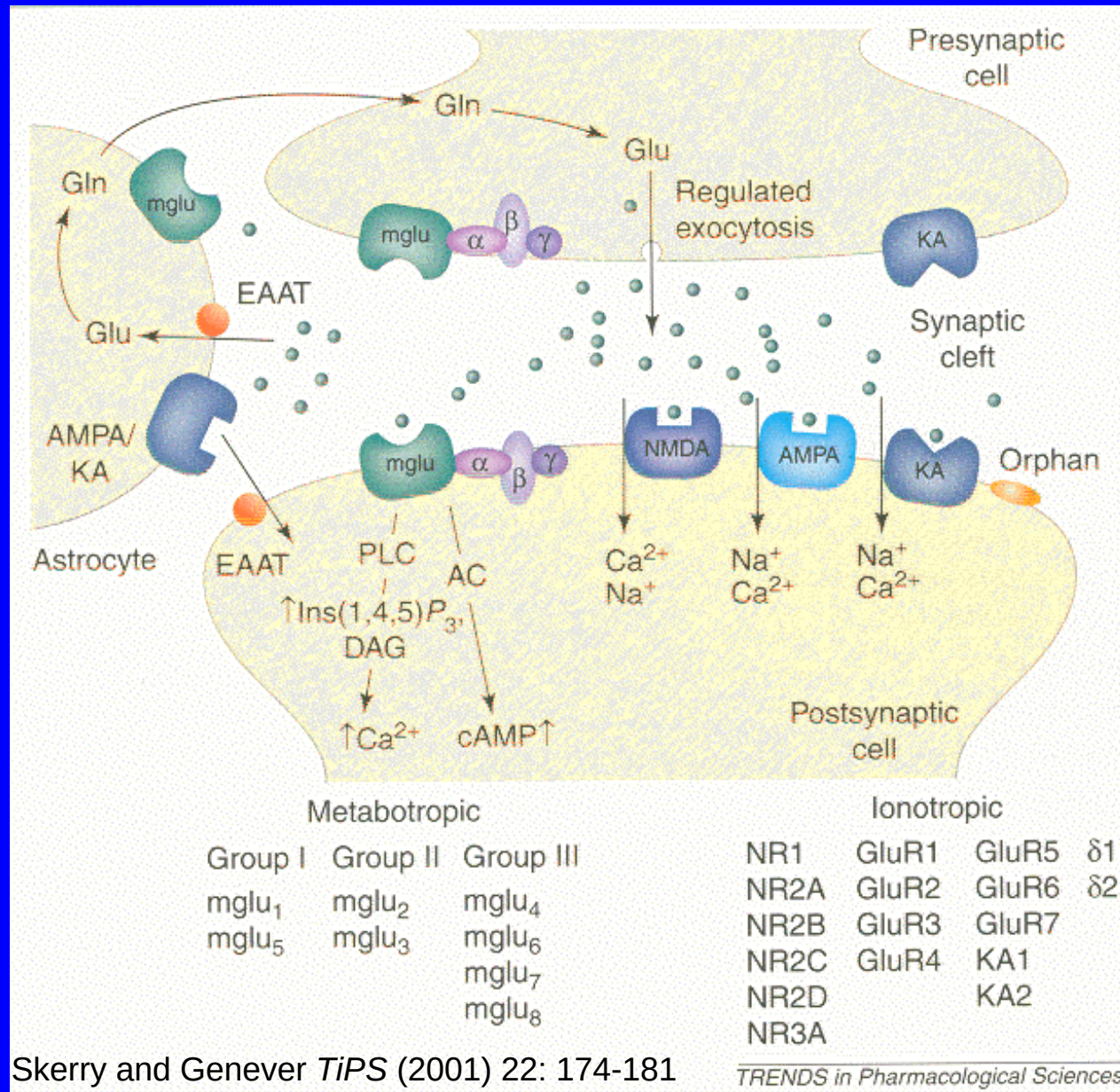
STRUCTURE OF AMPA, NMDA, KAINATE



NMDA: N-méthyl-D-aspartate

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

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

RECEPTEURS AU GLUTAMATE

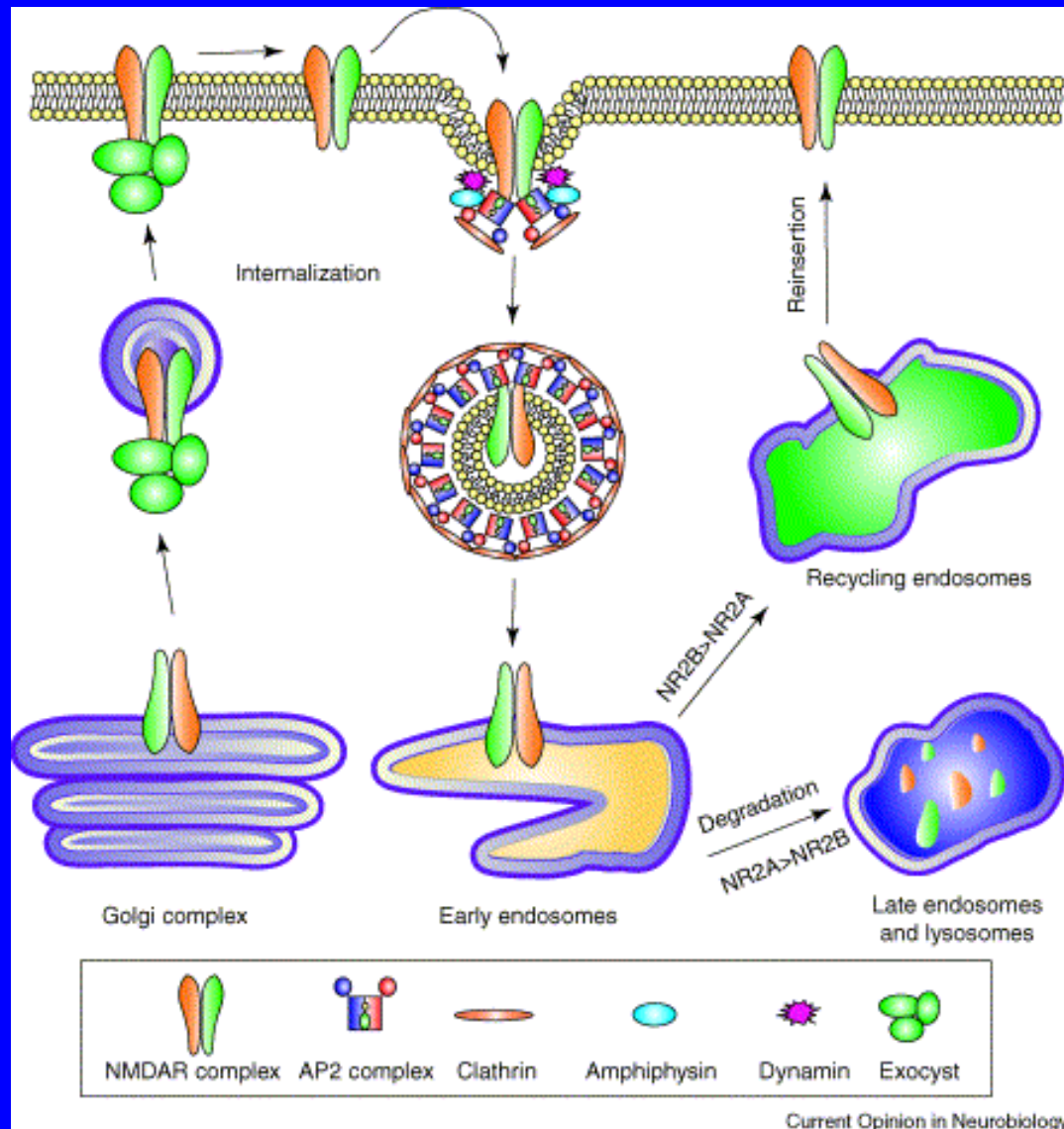
AGONISTES ET ANTAGONISTES

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

PRINCIPAUX LIGANDS DES RECEPTEURS IONOTROPES AU GLUTAMATE

	NMDA		AMPA	kaïnaté
	site glutamate	site glycine		
agonistes	glutamate, aspartate, NMDA	glycine, D-sérine, D-cyclosérine	glutamate, AMPA, quisqualate	glutamate, kaïnaté, 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

RECEPTEURS NMDA - TRAFIC



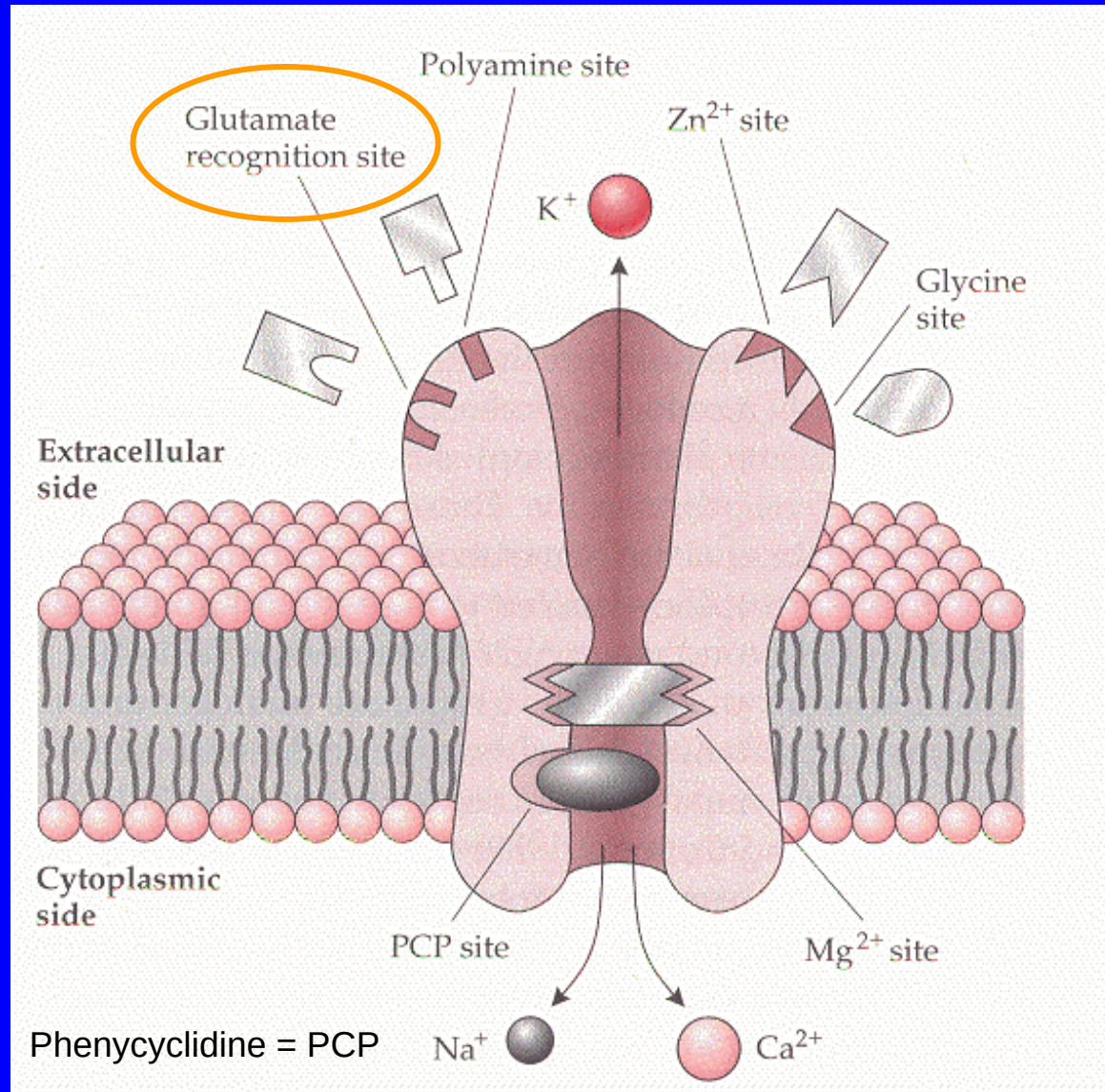
RECEPTEURS NMDA AU GLUTAMATE

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

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

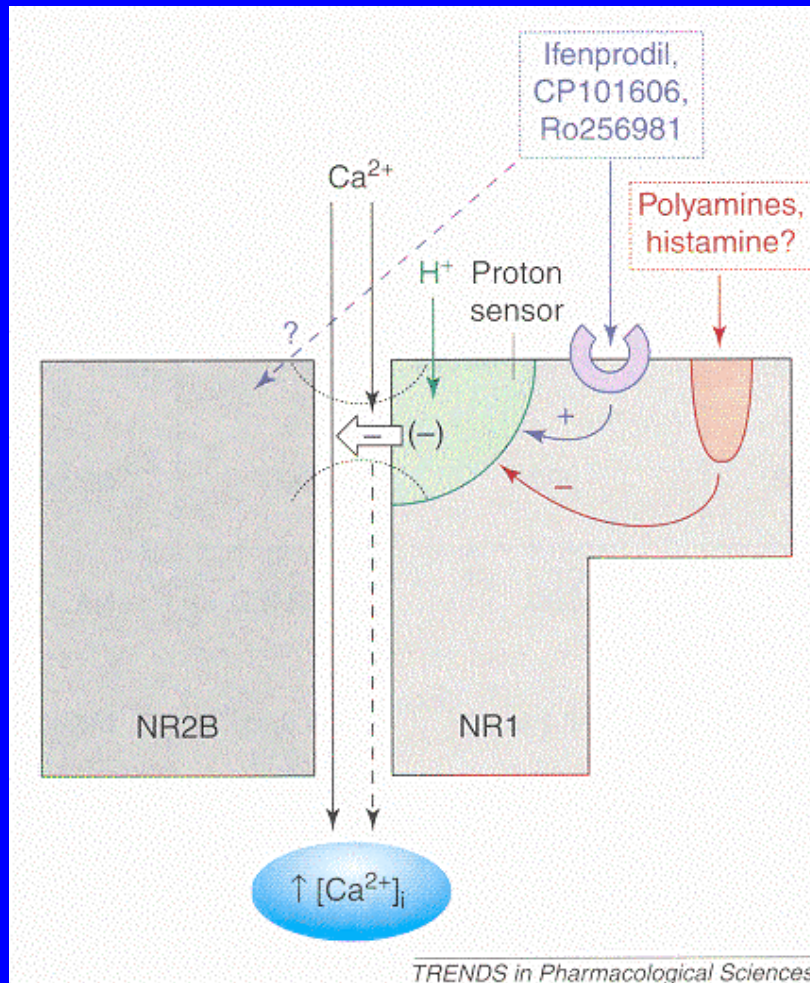
Les **ions Zn^{2+} et H^+** exercent également une inhibition voltage-dépendant

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



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?

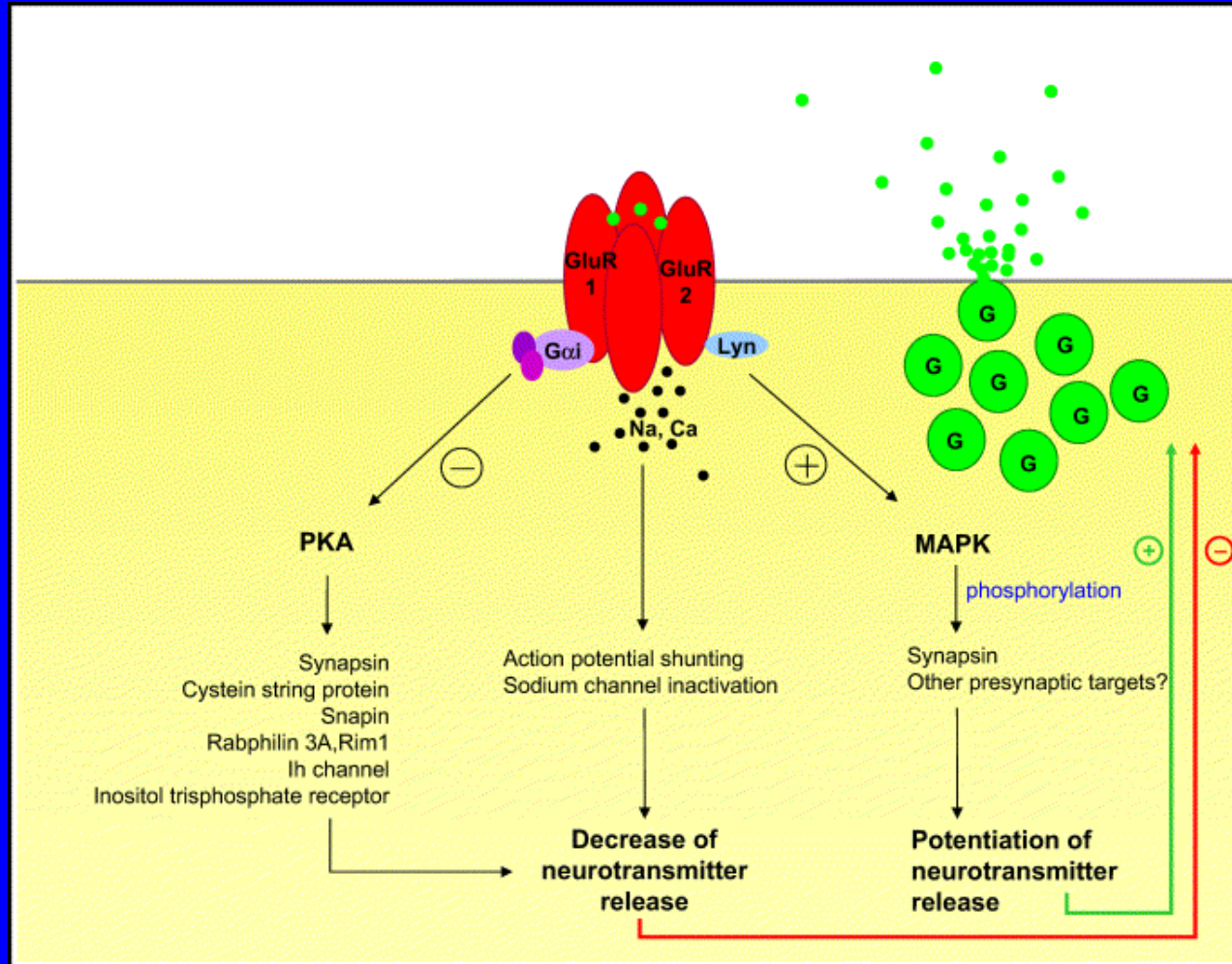
Phencyclidine ou PCP ou phényl-cyclohexyl-pipéridine

- 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

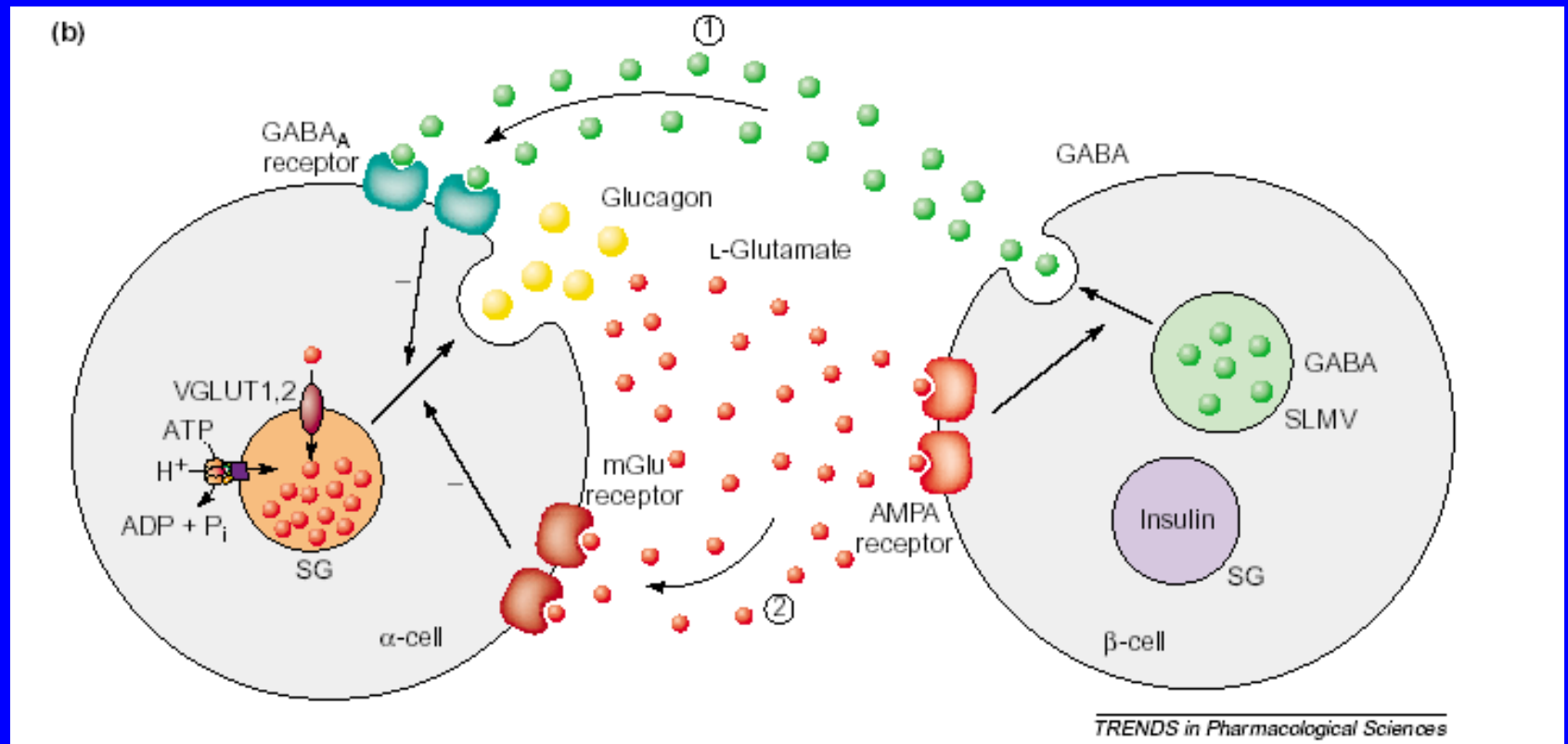
Kétamine

- 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...

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



PARTICIPATION DE RECEPTEURS AMPA A LA SECRETION DE GLUCAGON



Intérêt potentiel dans le traitement des hyperglycémies

RECEPTEURS METABOTROPIQUES AU GLUTAMATE

GROUP I

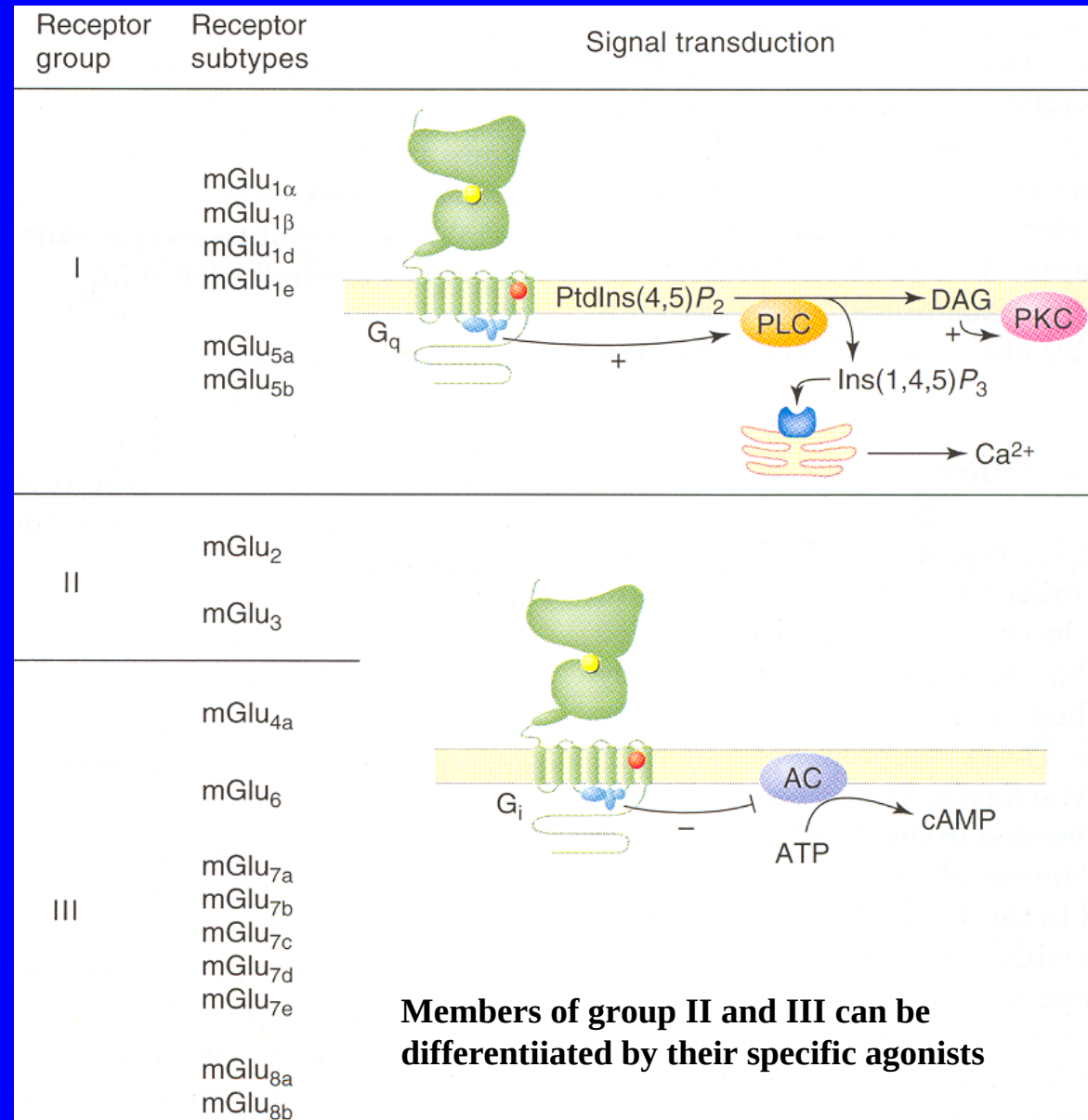
Activation de la phospholipase C
(Proteine Gq)

GROUPS II and III

Inhibition of adenylate cyclase
(Proteine Gi)

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

FARM 2146 - 2004-2005



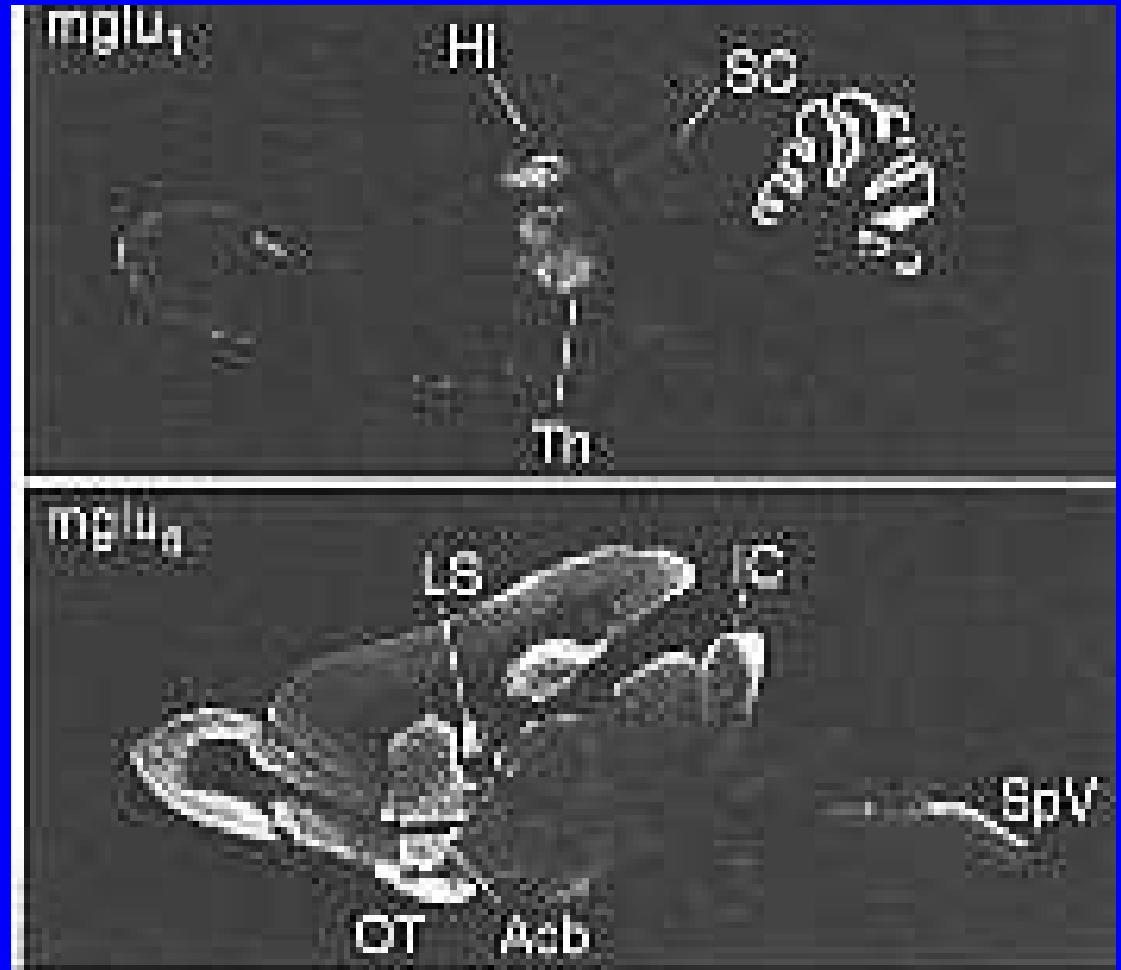
Members of group II and III can be
differentiated by their specific agonists

RECEPTEURS METABOTROPES AU GLUTAMATE

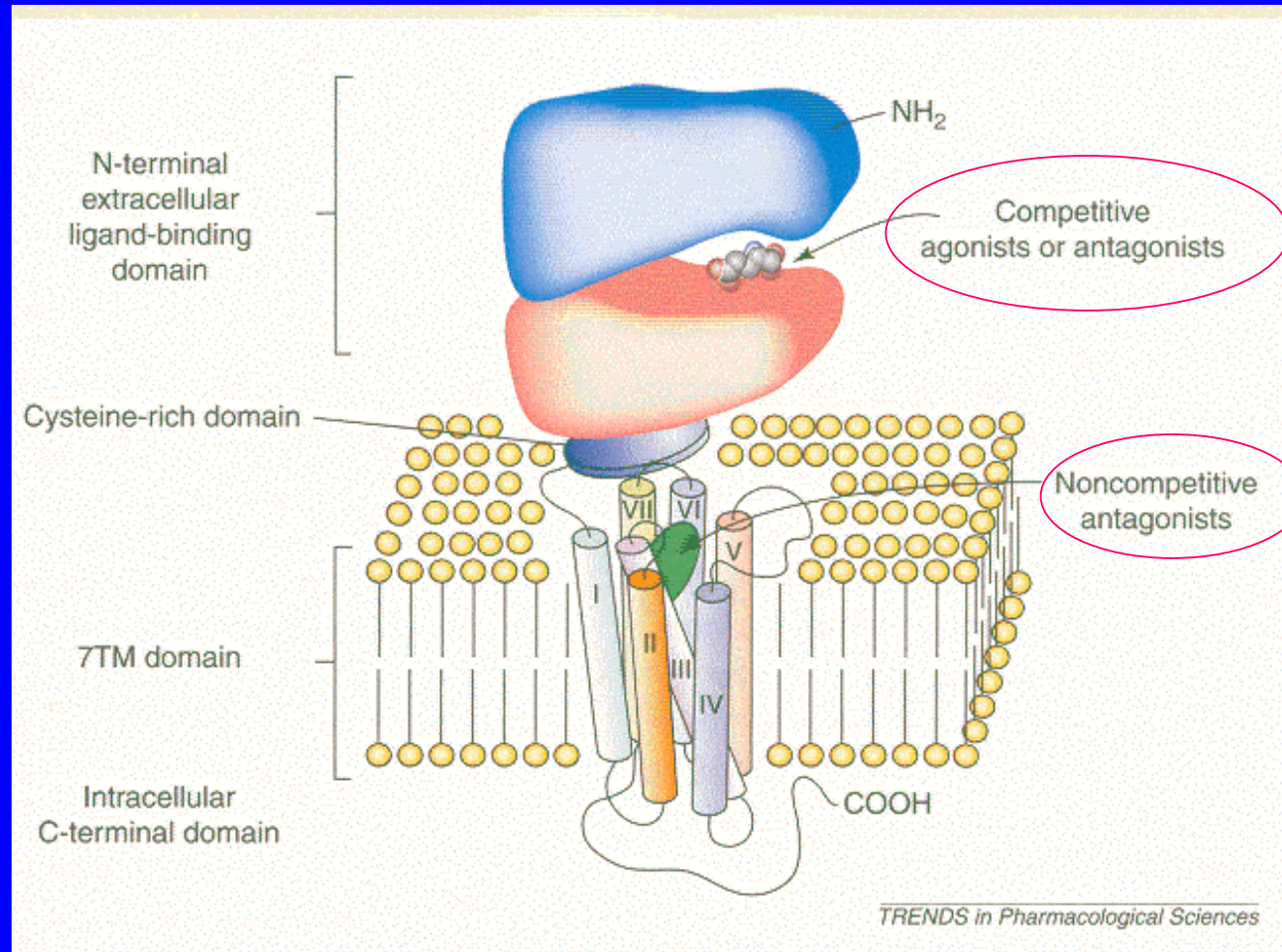
mglu1 et 5	mglu2,3,4,7,8
Gq	Gi(α)
PLC β	Inhibition adenylyl cyclase
IP3 et DAG	↘ cAMP
↑ Ca ²⁺	Inactivation pKA
Activation PKC	↘ réduction phosphorylation des canaux calciques
	↘ influx calcique
	↘ exocytose

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



RECEPTEURS METABOTROPIQUES AU GLUTAMATE mGlu5 - STRUCTURE OF THE MONOMERIC FORM

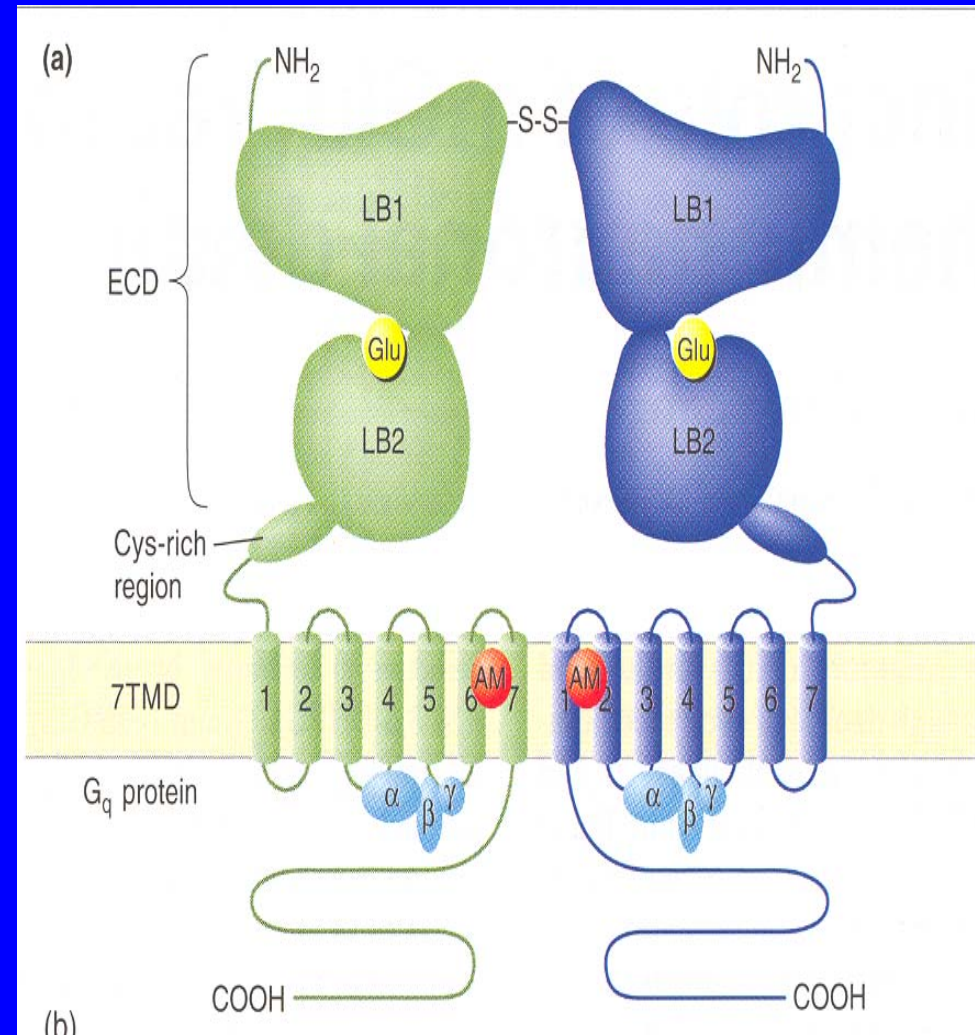


RECEPTEURS METABOTROPIQUES AU GLUTAMATE

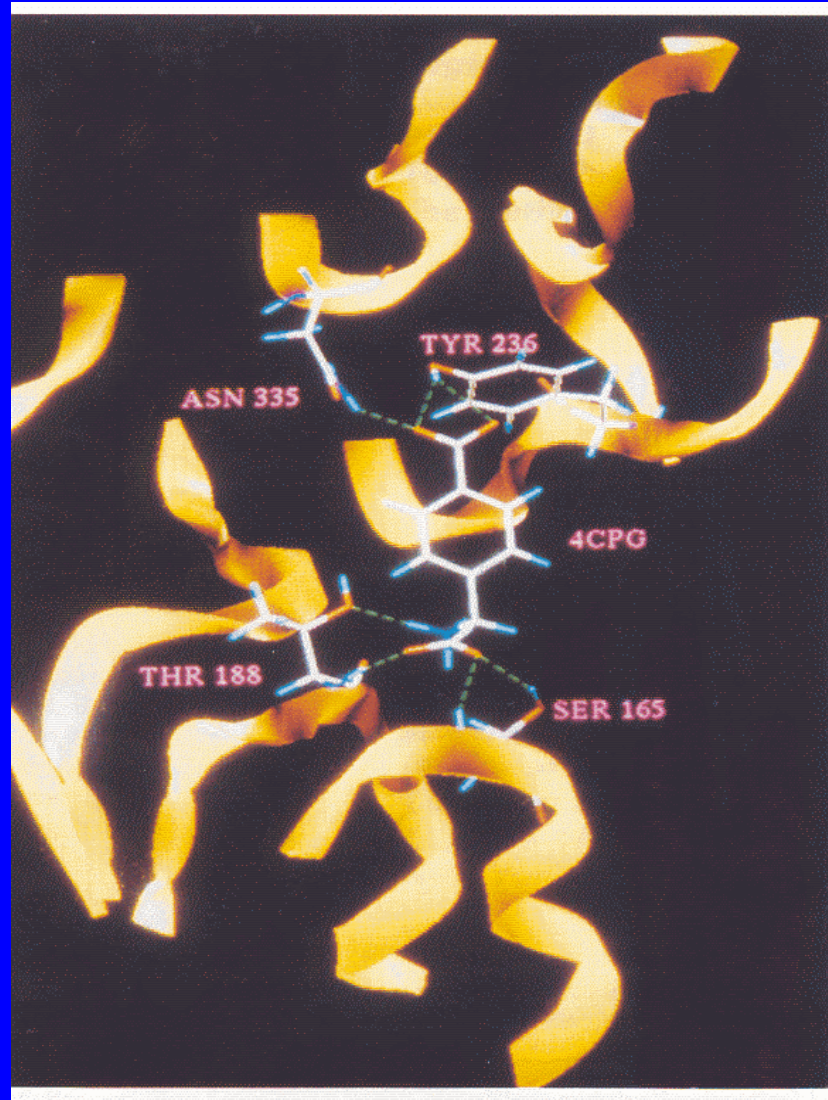
Agonist binding site is located in the large N-terminal extracellular domain which is connected to the seven-transmembrane G-protein-coupled receptor by a cysteine rich linker

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



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

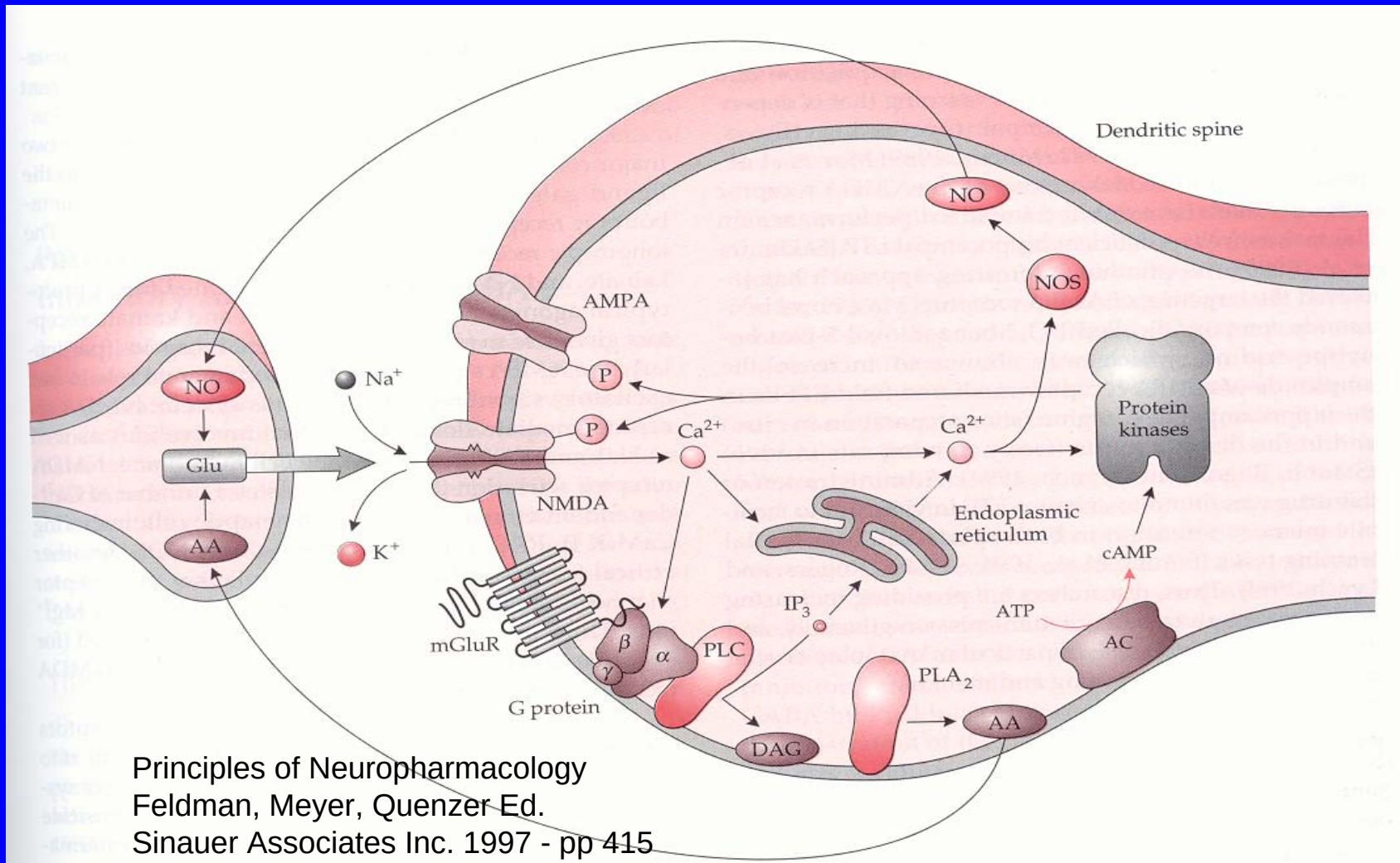
DEGRADATION

LIAISON AUX TRANSPORTEURS

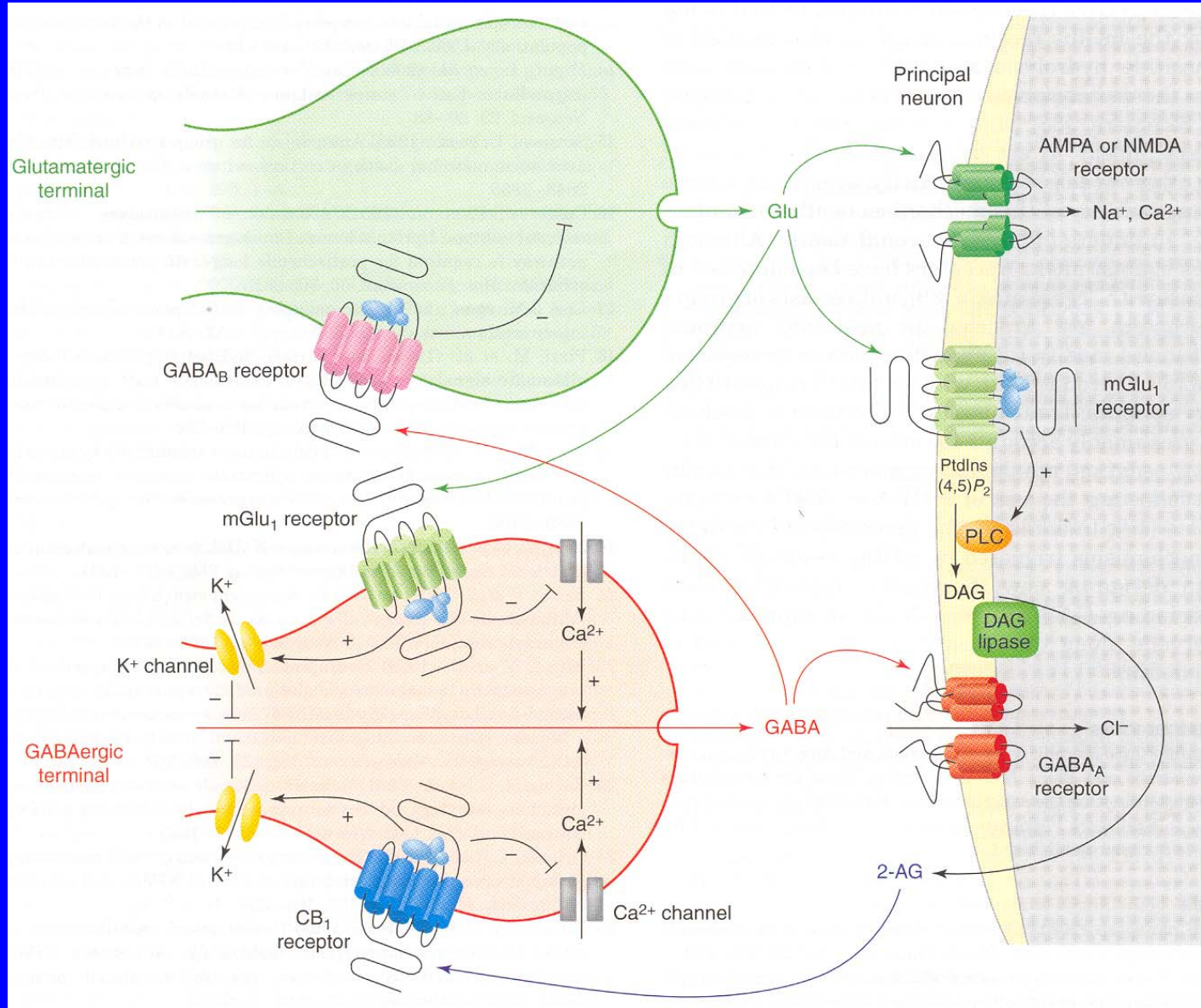
INTERACTION LIGAND/RECEPTEUR GLUTAMINERGIQUE

INTERACTION ENTRE RECEPTEURS

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



GLUTAMATE -GABA INTERACTIONS



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 Ca^{2+} , 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 CB_1 receptors, via suppression of Ca^{2+} 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 CB_1 receptors located on GABAergic terminals prompted by mGlu1 receptors located postsynaptically

