

**Master Neurosciences - Module NB 018 – Année 2009-2010**  
**Neuropharmacologie moléculaire :**  
**structure-fonction des récepteurs aux neurotransmetteurs**

### **Objectifs et description**

Les progrès récents dans la détermination de la structure tridimensionnelle des protéines transmembranaires permettent de comprendre au niveau moléculaire les mécanismes de leur fonctionnement. Ce module abordera l'organisation moléculaire et le mode opératoire des grandes familles de récepteurs des neurotransmetteurs. Nous présenterons les grands principes mis en jeu dans les interactions récepteur/ligand et dans les changements conformationnels lors de l'activation des récepteurs. Nous nous efforcerons de montrer également comment ces récepteurs peuvent être à l'origine de dysfonctionnements pathologiques et constituent ainsi des cibles thérapeutiques. En s'appuyant sur des exemples concrets, ce module permettra enfin d'appréhender diverses notions intervenant dans le développement de nouvelles molécules d'intérêt pharmacologique.

### **Prérequis**

Connaissances de bases en biochimie des protéines (propriétés des acides aminés, structure des protéines, interactions ligand/protéine) et pharmacologie (qu'est-ce qu'un agoniste, un antagoniste ; notion d'inhibition compétitive, non-compétitive).

Les sites web suivants peuvent être consultés :

<http://employees.csbsju.edu/hjakubowski/classes/ch331/protstructure/olprotein-aminoacid.html>

<http://www.biochimie.univ-montp2.fr/licence/qabs/forces/force.htm>

[http://www.med.unibs.it/~marchesi/pps97/course/section7/os\\_non.html](http://www.med.unibs.it/~marchesi/pps97/course/section7/os_non.html)

<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/N/Noncovalent.html>

[http://www.wiley.com/legacy/college/boyer/0470003790/reviews/pH/ph\\_non-covalent.htm](http://www.wiley.com/legacy/college/boyer/0470003790/reviews/pH/ph_non-covalent.htm)

<http://euch3i.chem.emory.edu/supramolecular/noncovalent.html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=mcb.section.285>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=genomes.box.5836>

[http://www.pdg.cnb.uam.es/cursos/Barcelona2002/pages/Farmac/Comput\\_Lab/Guia\\_Glaxo](http://www.pdg.cnb.uam.es/cursos/Barcelona2002/pages/Farmac/Comput_Lab/Guia_Glaxo)

### **Contenu**

1 - Les récepteurs couplés aux protéines G (8h) - Après une présentation générale de cette vaste famille de récepteurs, l'activation des récepteurs métabotropiques du glutamate et du GABA sera étudiée plus en détail (liaison de l'agoniste, transduction du signal et activation de la protéine G) permettant l'identification de différentes cibles pharmacologiques (site agoniste, site transmembranaire, ...). Les outils modernes du développement de nouvelles molécules actives sur les récepteurs métabotropiques seront présentés (recherche structure-activité, modélisation de pharmacophore et modélisation moléculaire des sites de liaison des ligands, criblage à large échelle de molécules actives, ...)

2 - Les récepteurs ionotropiques de la famille nicotinique (5h) - La présentation de l'organisation moléculaire des récepteurs appartenant à cette famille fera ressortir les points communs mais aussi les divergences entre les récepteurs nicotiniques et 5HT<sub>3</sub> (excitateurs) et les récepteurs GABA<sub>A</sub> et glycine (inhibiteurs). Nous analyserons plus en détail les mécanismes d'action d'agents utilisés en clinique et ciblant ces récepteurs (benzodiazépines, modulateurs allostériques des récepteurs GABA<sub>A</sub>, antagonistes des récepteurs 5HT<sub>3</sub>, ...). Nous aborderons également les répercussions pathologiques de nombreuses mutations affectant les récepteurs de cette famille.

3 - Les récepteurs ionotropiques du glutamate (5h) - La description de la diversité des récepteurs ionotropiques du glutamate s'efforcera de faire ressortir les déterminants moléculaires impliqués dans leurs différences fonctionnelles. Seront plus particulièrement abordés les propriétés de perméation et de blocage du canal par certains poly-cations intra- ou extracellulaires ainsi que les mécanismes d'activation et de désensibilisation des différents types d'iGluRs. Nous examinerons également l'intérêt pharmaceutique éventuel de sites modulateurs allostériques récemment identifiés dans des régions extracellulaires des récepteurs du glutamate de type NMDA et AMPA.

4 - Enfin, cette série de cours de pharmacologie moléculaire sera conclue par l'intervention d'un industriel de l'industrie pharmaceutique qui présentera divers aspects impliqués dans la conception et le développement d'un nouveau médicament (2h).