

Master Neurosciences - Module NB 018 – Année 2010-2011

**Neuropharmacologie moléculaire :
structure-fonction des récepteurs aux neurotransmetteurs**

Responsables : Pierre Paoletti et Francine Acher

salle 514 (5^{ème} étage)
Ecole Normale Supérieure
Département de Biologie
46 rue d'Ulm, 75005, Paris
5^{ème} étage, salle 514

Lundi 13 décembre 2010

- 9h30 - 10h :** **Pierre Paoletti et Francine Acher**
Présentation du module aux étudiants et distribution des articles à analyser
- 10h - 12h30 :** **Jean-Philippe Pin, IGF, Montpellier**
Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG ; 1^{ère} partie)
Structure et mécanisme d'activation
- 14h - 16h30 :** **Francine Acher, Université Paris Descartes**
Récepteurs couplés aux protéines G (2^{ème} partie)
Outils modernes du développement de nouvelles molécules actives sur les RCPG :
recherche structure-activité, modélisation moléculaire, modèles de sites de liaison

Mardi 14 décembre 2009

- 9h30 - 12h :** **Thomas Grutter, Faculté de Pharmacie, Strasbourg**
Les récepteurs ionotropiques de la famille nicotinique (1^{ère} partie)
Organisation moléculaire et mécanismes de fonctionnement
- 14h - 16h30 :** **Jean-Luc Galzi, ESBS, Strasbourg**
Récepteurs couplés aux protéines G (3^{ème} partie)
Outils modernes du développement de nouvelles molécules actives sur les RCPG :
criblage haut débit de banques de molécules

Mercredi 15 décembre 2009

- 9h30 - 12h :** **Pierre Paoletti, ENS, Paris**
Récepteurs ionotropiques du glutamate (1^{ère} partie)
Organisation moléculaire, mécanismes de fonctionnement et pharmacologie
- 14h - 16h30 :** **Christophe Mulle, CNRS, Bordeaux**
Récepteurs ionotropiques du glutamate (2^{ème} partie)
Rôles dans la transmission synaptique

Jeudi 16 décembre 2009

- 9h30 - 12h :** **Pierre-Jean Corringer, Institut Pasteur, Paris**
Les récepteurs ionotropiques de la famille nicotinique (2^{ème} partie)
Pharmacologie clinique et canalopathies associées à ces récepteurs

Vendredi 17 décembre 2009

- 10h - 12h :** **Bruno Biton, Sanofi-Aventis, Bagneux**
Conception et développement d'un nouveau médicament, point de vue de
l'industriel
- 14h - 17h :** Présentation d'articles par les étudiants en présence des intervenants parisiens
(Francine Acher, Pierre-Jean Corringer et Pierre Paoletti)

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://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://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

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 nicotiques et 5HT₃ (excitateurs) et les récepteurs GABA_A 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_A, antagonistes des récepteurs 5HT₃, ...). 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).