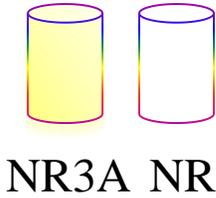
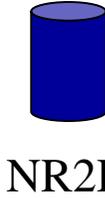
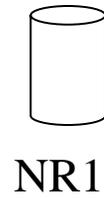
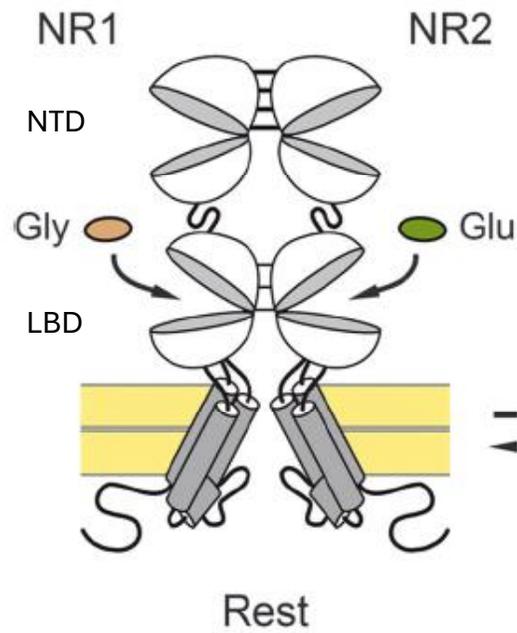
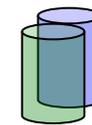
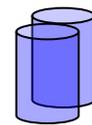
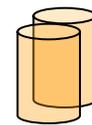
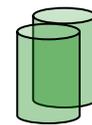
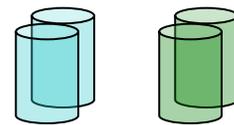


Les récepteurs NMDA

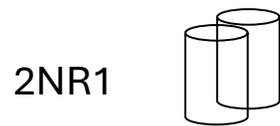
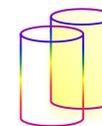
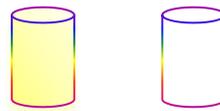
Schéma d'un récepteur NMDA (NMDAR)



+2NR2

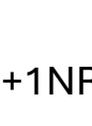
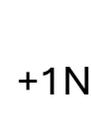
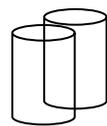


+2NR3

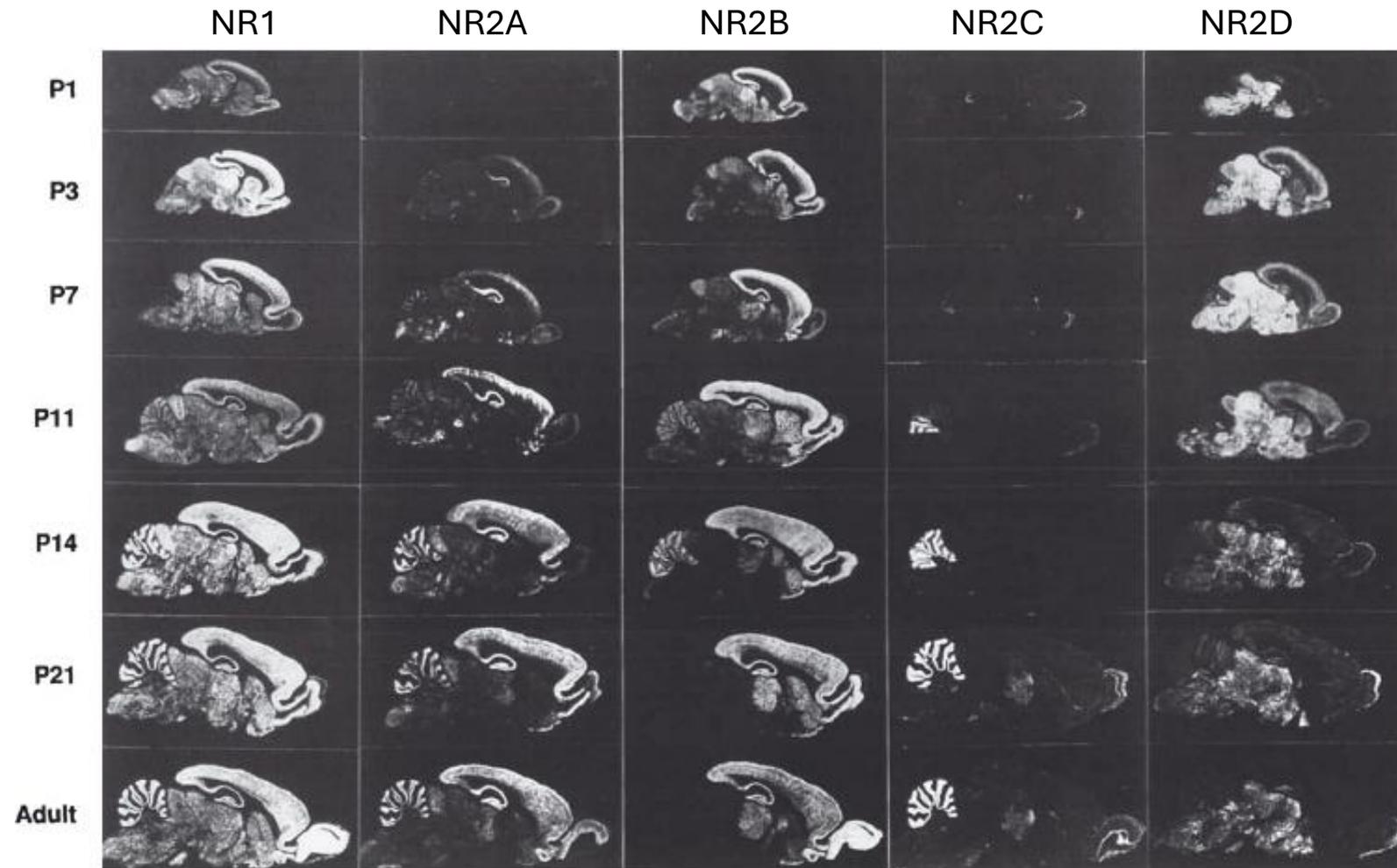


+1NR2

+1NR3

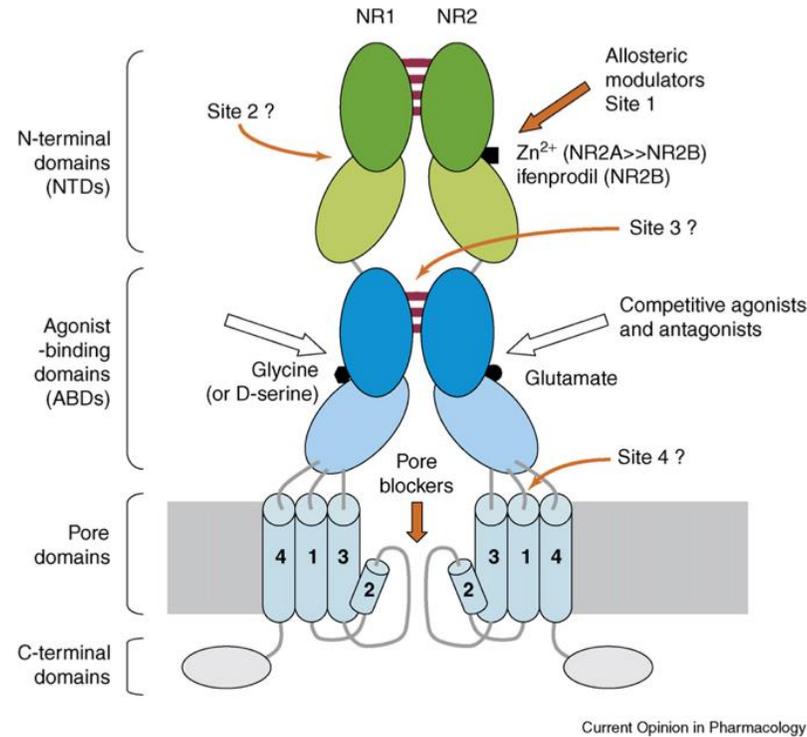


L'expression et la localisation des sous-unités NR1 et NR2 varie pendant le développement



(Akazawa et al., 1994)

Propriétés des sous-unités des NMDAR

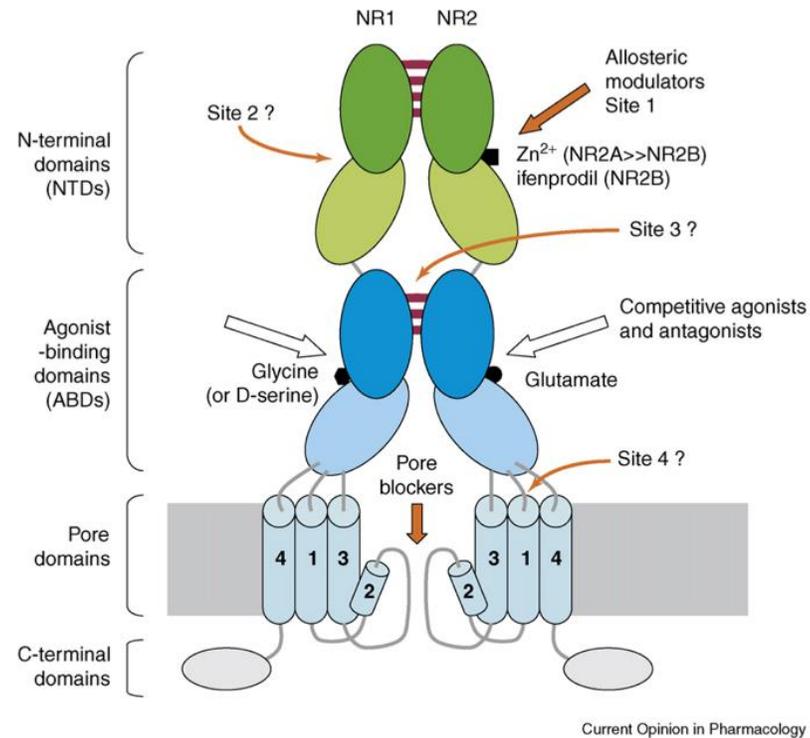


(Paoletti & Neyton, 2007)

NR1

- ~30% homologie avec récepteur AMPA
- 8 variantes d'épissage (NR1 1a-4a; NR1 1b-4b)
- NR1 indispensable pour l'assemblage du récepteur
- site de fixation pour la **glycine** (ou D-sérine)
- expression très rependue dans le SNC

Propriétés des sous-unités des NMDAR



(Paoletti & Neyton, 2007)

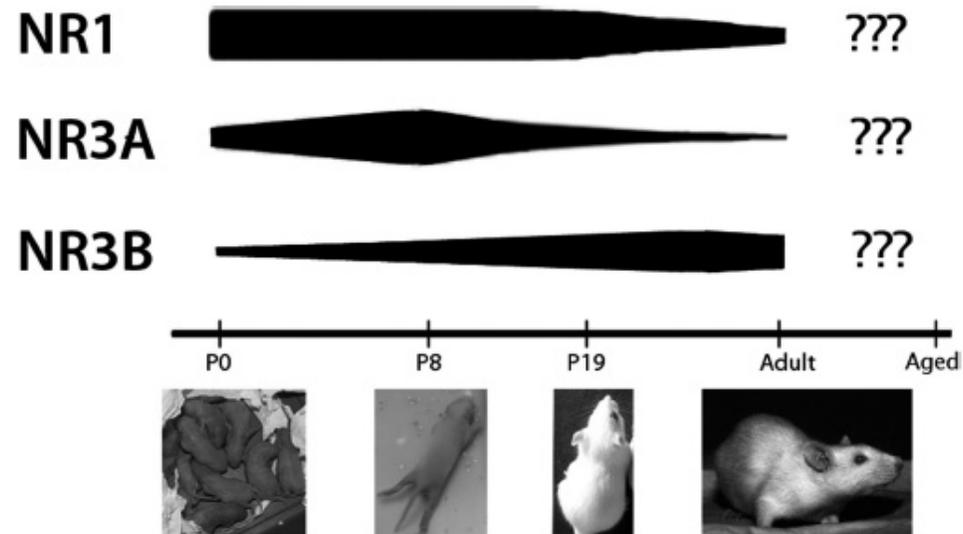
NR2 (A, B, C, D)

- site de fixation pour le **glutamate**
- modulation par le Mg^{2+} et le Zn^{2+} extracellulaires
- critique pour les propriétés biophysiques et pharmacologiques du récepteur
- expression spécifique dans certaines régions du SNC

Propriétés des sous-unités des NMDAR

NR3 (A, B)

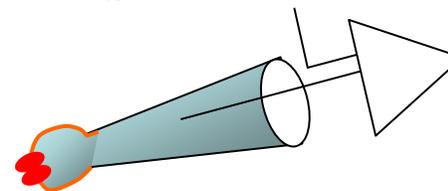
- faible homologie avec les autres sous-unités NMDA
- expression change pendant le développement
- forte affinité pour la **glycine**
- dans ovocytes NR1 et NR3 forment un NMDAR activé par la **glycine!!**
- dans l'hippocampe et dans le cortex visuel il y a des NMDARs contenant NR1-NR2-NR3 avec conductance unitaire et perméabilité au Ca^{2+} faibles, faible sensibilité au $[\text{Mg}^{2+}]_e$, implication dans la maladie de Huntington.



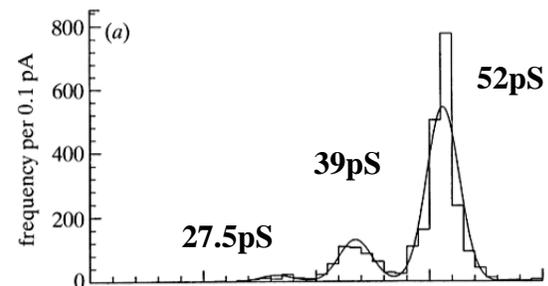
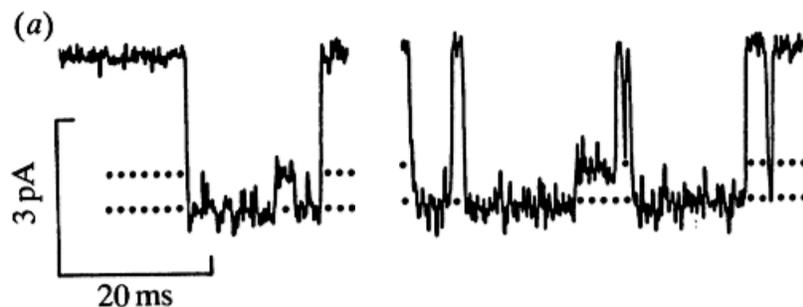
(Low and Wee, 2010)

Mesure de la conductance des NMDARs

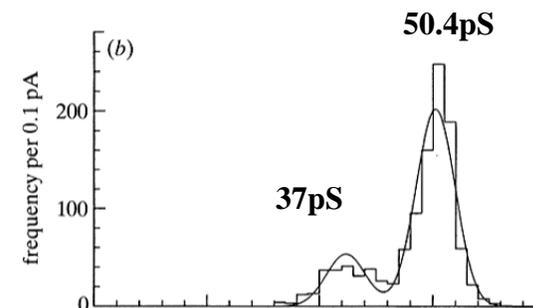
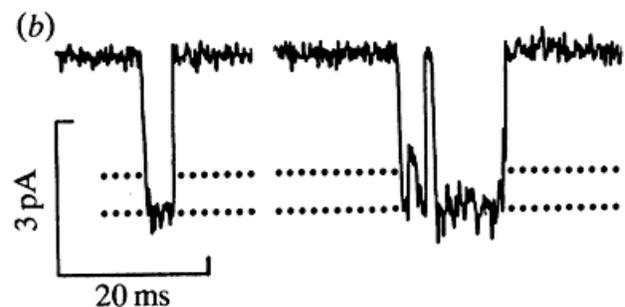
modèle utilisé: système d'expression
voltage imposé $V_c = -60\text{mV}$, configuration outside-out
application de glutamate $100\text{nM} + \text{glycine } 1\text{-}10\mu\text{M}$, $[\text{Mg}^{2+}]_e = 0\text{mM}$



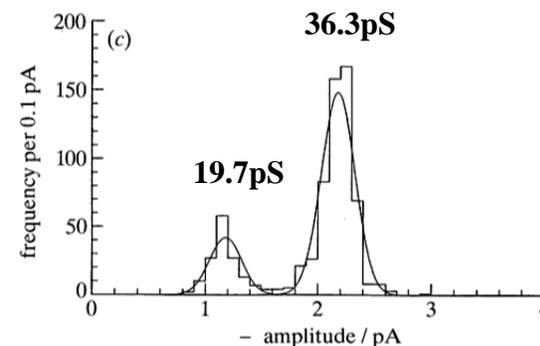
NR1-NR2A



NR1-NR2B



NR1-NR2C

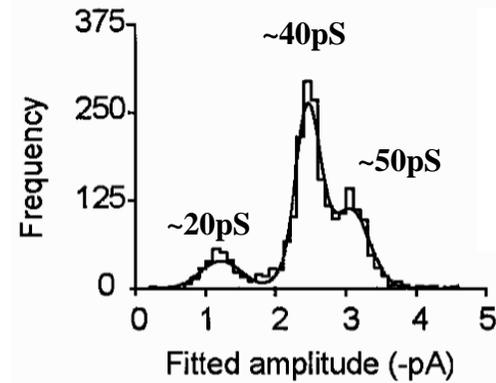
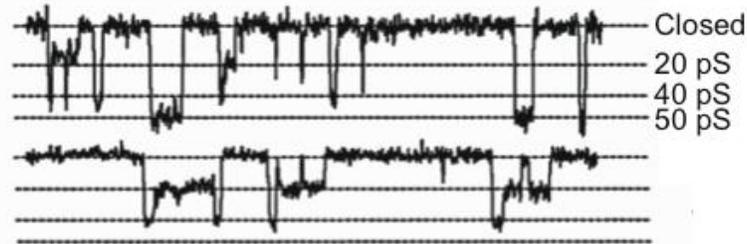


(Stern et al., 1992)

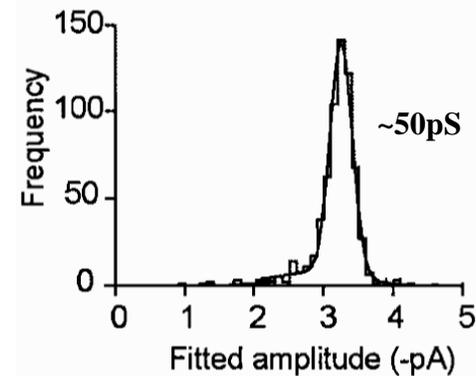
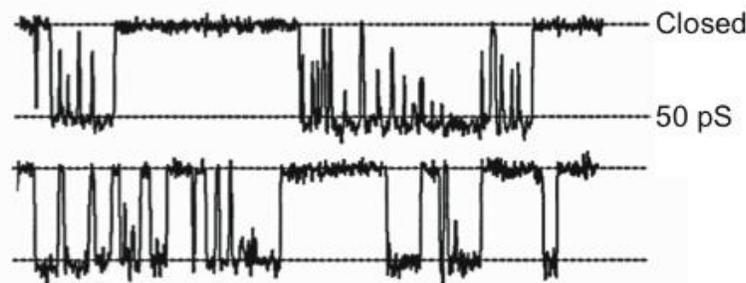
Mesure de la conductance des NMDARs

modèle utilisé: neurone de Golgi (cervelet), voltage imposé $V_c = -60\text{mV}$, configuration outside-out application de NMDA $10\mu\text{M}$ +glycine $10\mu\text{M}$, $[\text{Mg}^{2+}]_e = 0\text{mM}$

souris sauvage



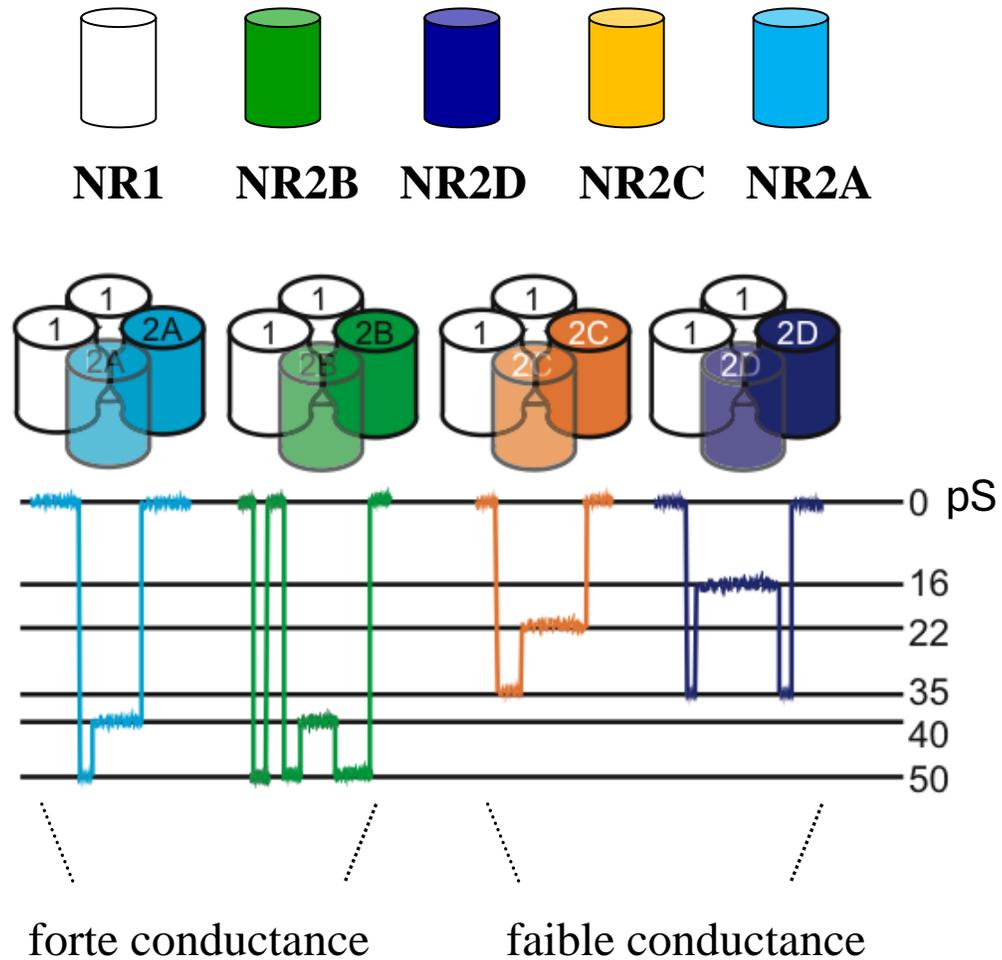
souris NR2D^{-/-}



(Brickley et al., 2003)

dans la souris knockout pour le gène codant NR2D la cellule de Golgi présente des récepteurs NMDA qui n'ont qu'un niveau de conductance (~50pS, le plus élevé, donc on en déduit que....???)

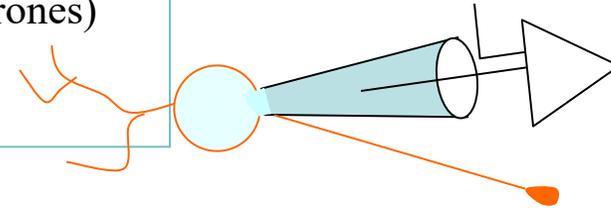
Conductance des NMDAR



(Cull-Candy and Leszkiewicz., 2004)

Potentiel d'inversion et perméabilité ionique

modèle utilisé: cultures de neurones d'hippocampe (\Rightarrow \neq types de neurones)
patch-clamp, voltage imposé, configuration cellule-entière
Bicuculline+CNQX+ $[Mg^{2+}]_e = 0$

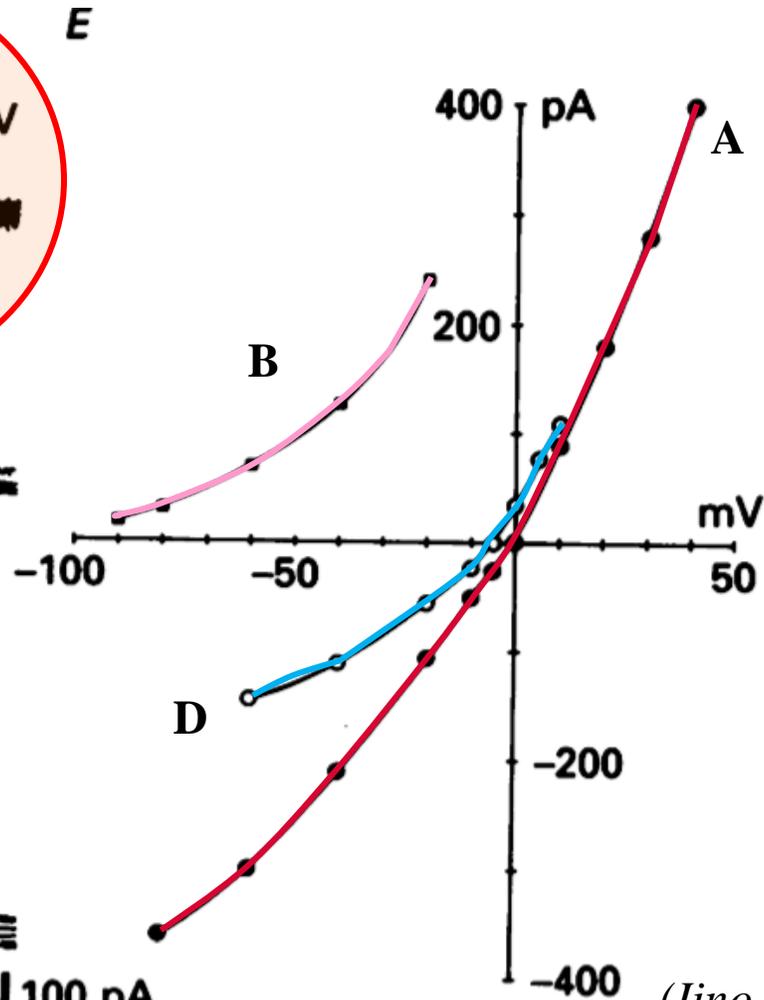
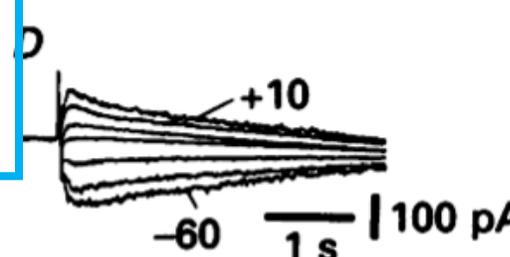
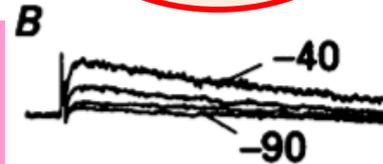
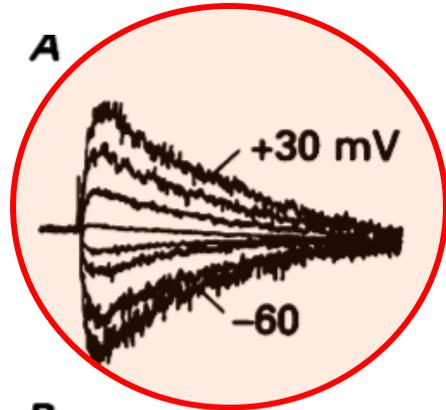


Contrôle:

$[Na^+]_e = 145mM$
 $[K^+]_e = 5mM$
 $[Ca^{2+}]_e = 2.4mM$

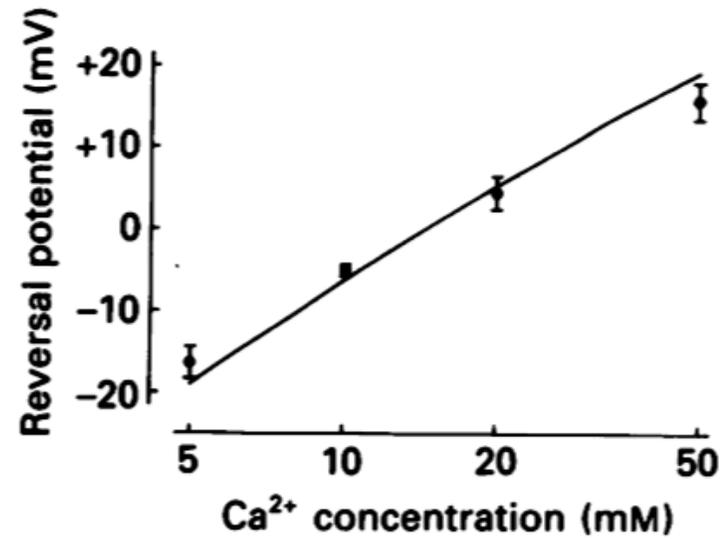
$[NMDG^+]_e = 150mM$
 $[Na^+,K^+]_e = 5mM$
 $[Ca^{2+}]_e = 0mM$

$[NMDG^+]_e = 150mM$
 $[Na^+,K^+]_e = 5mM$
 $[Ca^{2+}]_e = 10mM$



(Iino et al., 1990)

Potentiel d'inversion et perméabilité ionique



$$E_{\text{rev}} = \frac{RT}{F} \ln \left\{ \frac{1}{2} \left[-1 + \sqrt{ \frac{1 + 16 * P_{\text{Ca}} [\text{Ca}^{2+}]_e}{P_{\text{K}} [\text{K}^+]_i} } \right] \right\} \quad \text{équation à champ constant}$$

...les valeurs expérimentales et théoriques s'approchent pour:

$$P_{\text{Ca}}/P_{\text{K}} \sim 5.7$$

Potentiel d'inversion et perméabilité ionique

Pour les récepteurs **AMPA** on a:

$$0.18 P_M < P_{Ca} < 2.3 P_M$$

(cela dépend de quoi? 😊)

Pour les récepteurs **NMDA** on a:

$$4 P_M < P_{Ca} < 6.5 P_M$$

Inhibition voltage-dépendante par le Mg^{2+} extracellulaire

Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones

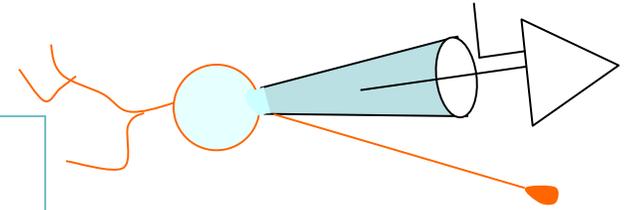
L. Nowak, P. Bregestovski & P. Ascher

Laboratoire de Neurobiologie, Ecole Normale Supérieure,
46, rue d'Ulm, 75230 Paris, Cedex 05, France

A. Herbert & A. Prochiantz

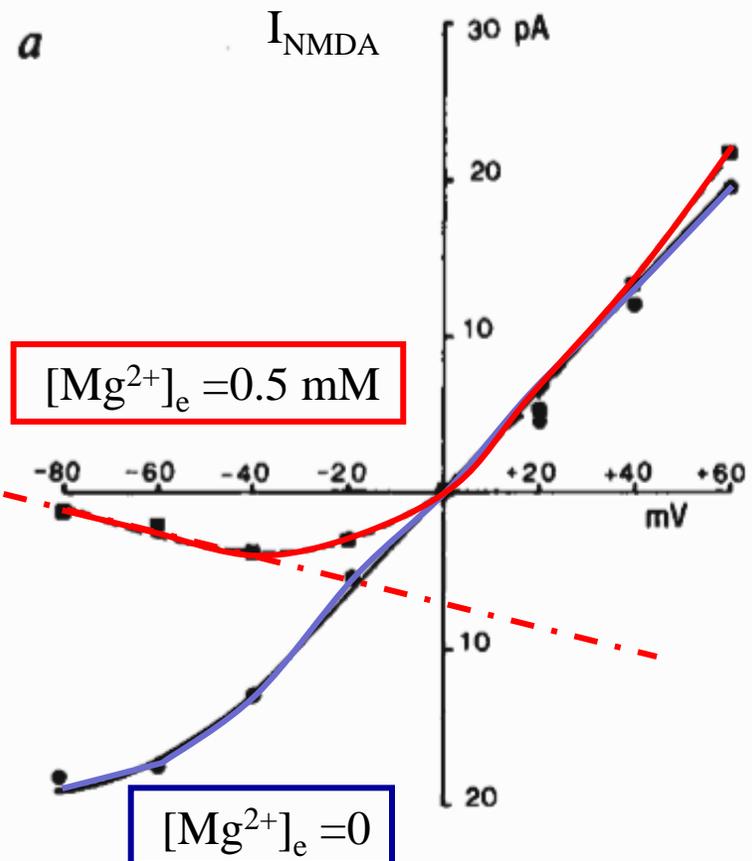
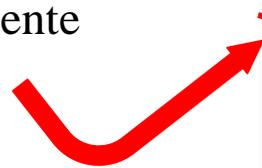
Laboratoire de Neuropharmacologie, Collège de France,
75231 Paris, Cedex 05, France

modèle utilisé: neurones du striatum, patch-clamp, configuration cellule entière



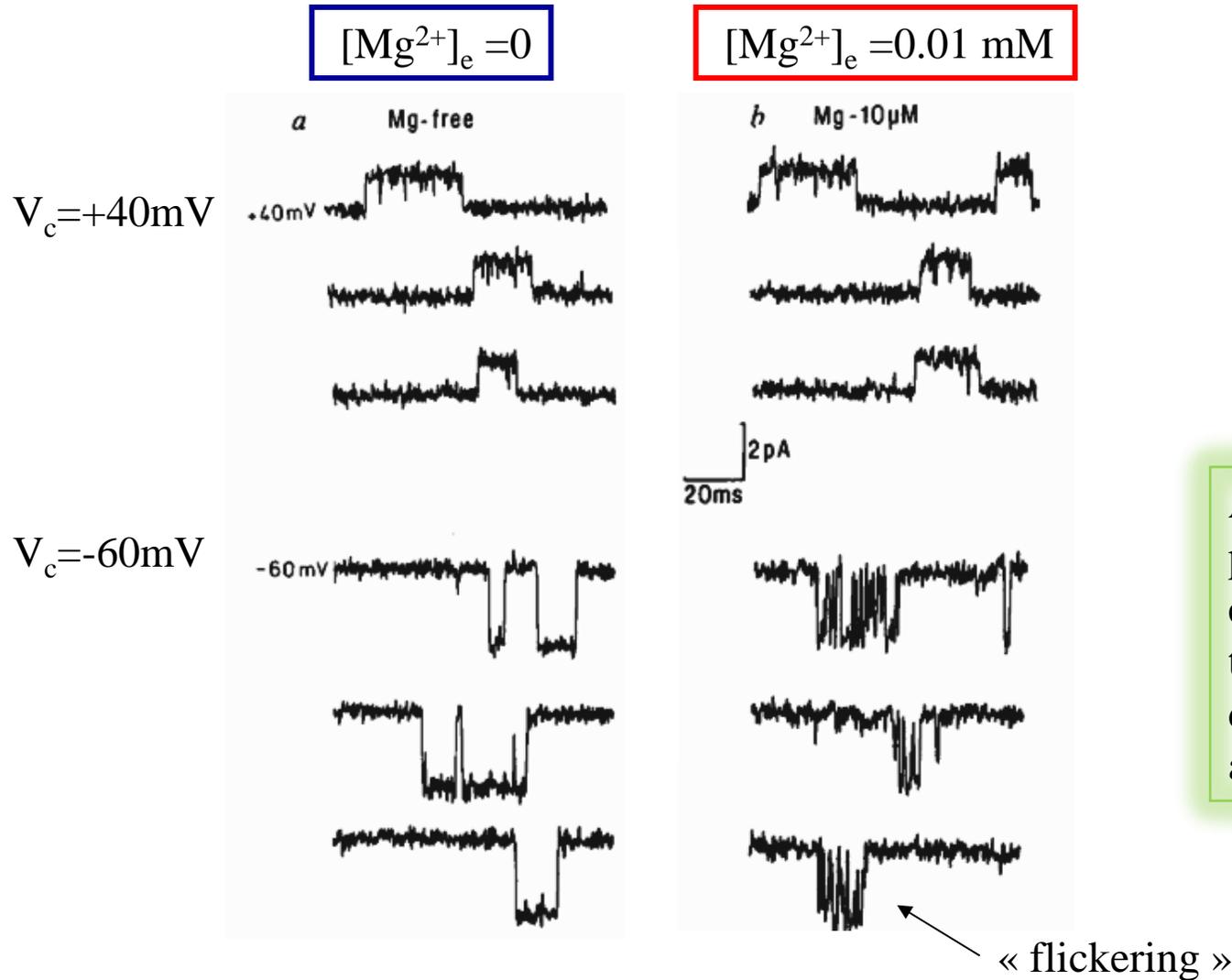
(*Nature*, 1984)

Pour certains valeurs négatives de V_m la courbe I/V présente une pente négative



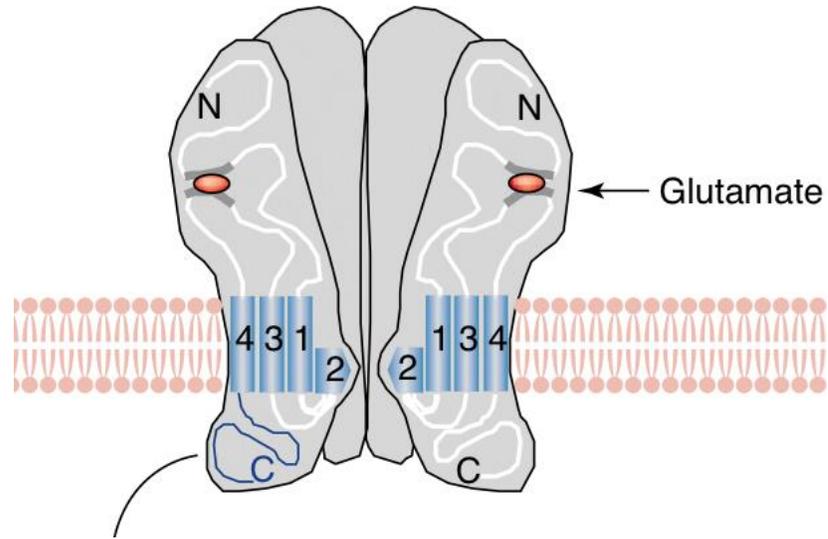
Inhibition voltage-dépendante par le Mg^{2+} extracellulaire

Action du $[Mg^{2+}]_e$ sur le canal unitaire NMDA

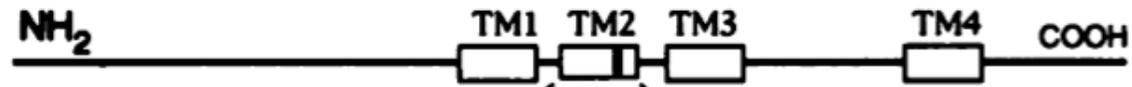


A -60mV, en présence du Mg^{2+} extracellulaire, le temps d'ouverture du récepteur NMDA a diminué

Inhibition voltage-dépendante par le Mg^{2+} extracellulaire



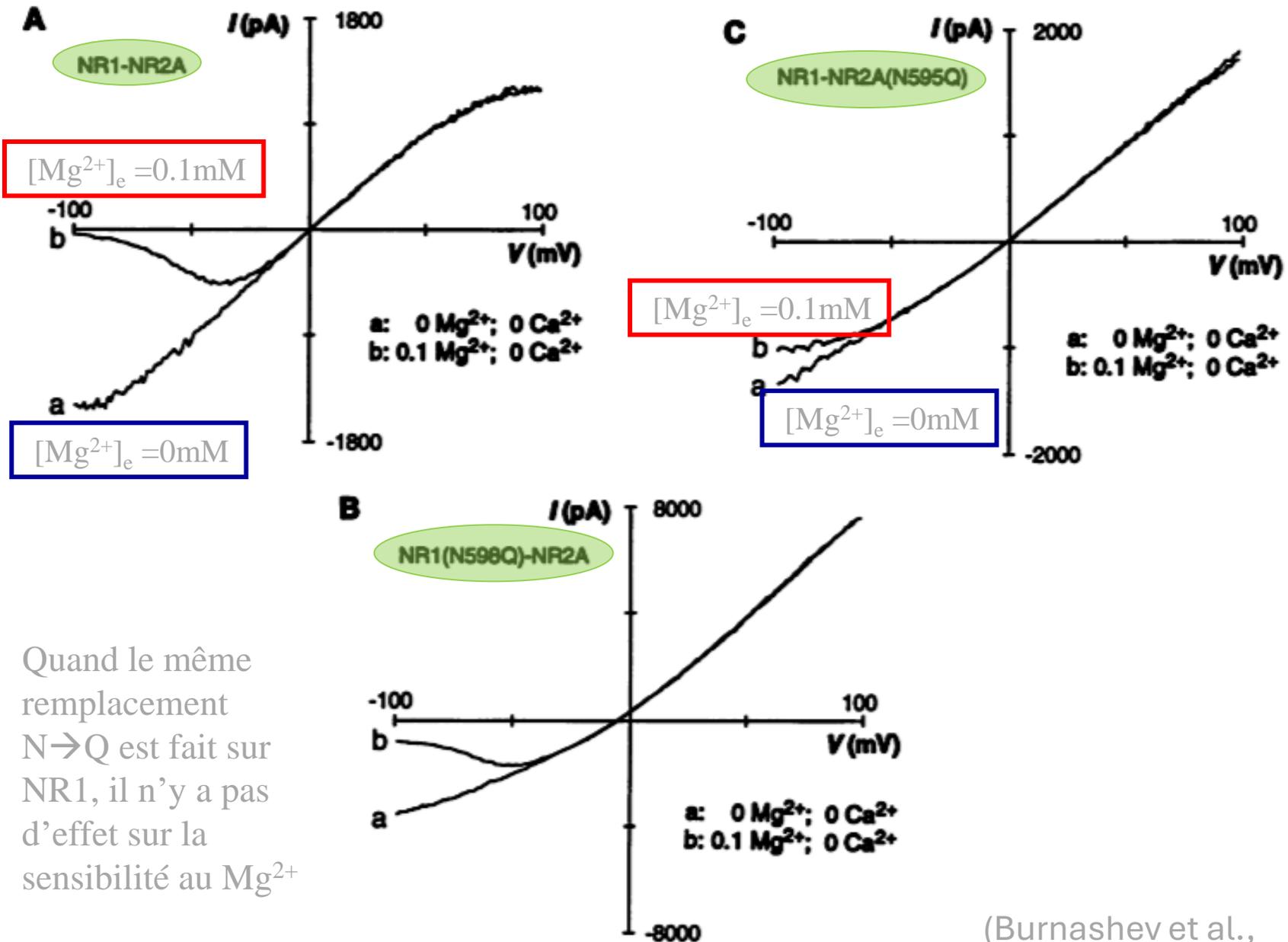
1992-98: le groupe de B. Sackmann étudie l'effet de remplacer une asparagine (N) en position homologue du site d'édition Q/R du récepteur AMPA, sur la perméabilité calcique et le blocage du Mg^{2+} sur des récepteurs NMDA



NR1	DALTLSSAMWFSWGVLLNSGIGEGAP	606
NR2A	PSFTIGKAIWLLWGLVFNNSVPVQNP	603
NR2C	PSFTIGKSVWLLWALVFNNSVPIENP	601
GluR2	NEFGIFNSLWFSLGAFMRQGCDISPR	594

Q

modèle utilisé: récepteurs NMDA recombinés sur des cellules de la ligne cellulaire HEK



Quand le même remplacement N→Q est fait sur NR1, il n'y a pas d'effet sur la sensibilité au Mg^{2+}

(Burnashev et al.,

Inhibition par le Mg^{2+} extracellulaire et perméabilité calcique

- *L'effet du $[Mg^{2+}]_e$ est détectable que pour des V_m négatifs
- *il dépend de la $[Mg^{2+}]_e$ (pour $[Mg^{2+}]_e = 1\text{mM}$ le récepteur est bloqué)
- * $[Mg^{2+}]_e$ bloque le canal ouvert

*inhibition par $[Mg^{2+}]_e$ et perméabilité au Ca^{2+} vont en parallèle:

NR1-NR2A
NR1-NR2B

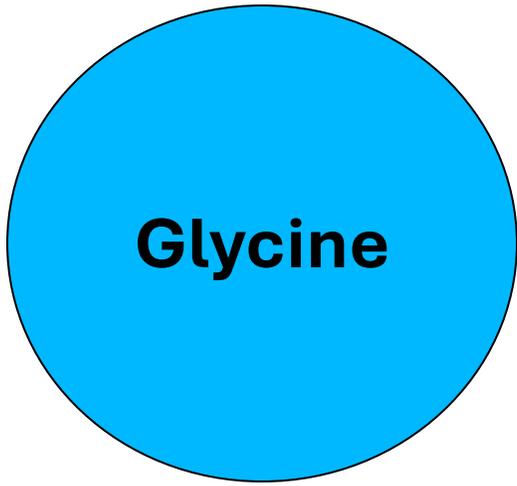
}

Inhibition par $[Mg^{2+}]_e$ très marquée
 P_{Ca} grande

NR1-NR2C
NR1-NR2D
NR1-NR2-NR3

}

Inhibition par $[Mg^{2+}]_e$ moins importante
 P_{Ca} plus faible



Glycine

agoniste des récepteurs à la glycine (GlyRs) perméables au Cl⁻

co-agoniste des récepteurs NMDA (indépendamment des GlyRs)

concentration variable dans l'espace synaptique et pas toujours saturante

le site de fixation pour la glycine sur le récepteur NMDA est au niveau de la sous-unité NR1 et NR3

la D-sérine (libérée par astrocytes) se fixe au site de la glycine

le niveau endogène de glycine est contrôlé par des transporteurs (GlyT) dont la distribution dans le SNC varie

La glycine est un co-agoniste des récepteurs NMDA

NATURE VOL. 325 5 FEBRUARY 1987

LETTERS

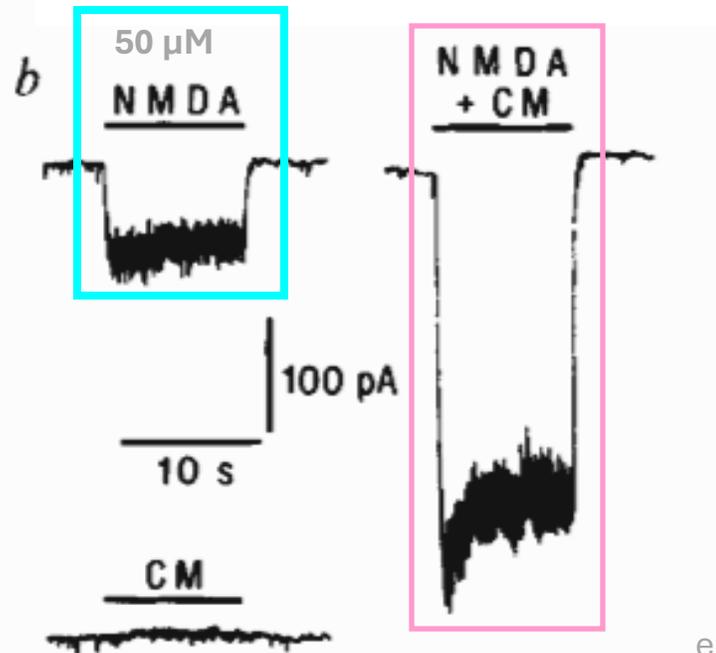
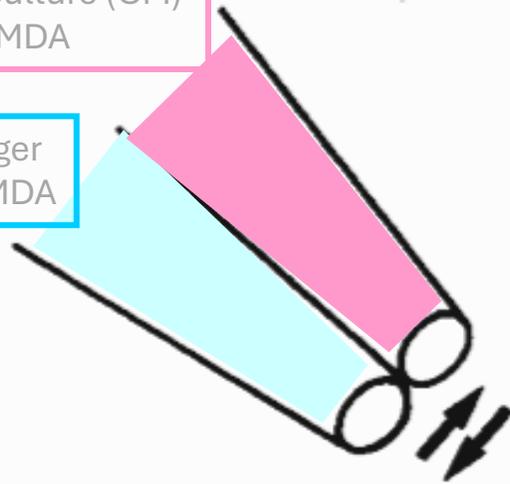
Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons

J. W. Johnson & P. Ascher

Laboratoire de Neurobiologie, Ecole Normale Supérieure,
46 rue d'Ulm, 75005 Paris, France

milieu de culture (CM)
+ NMDA

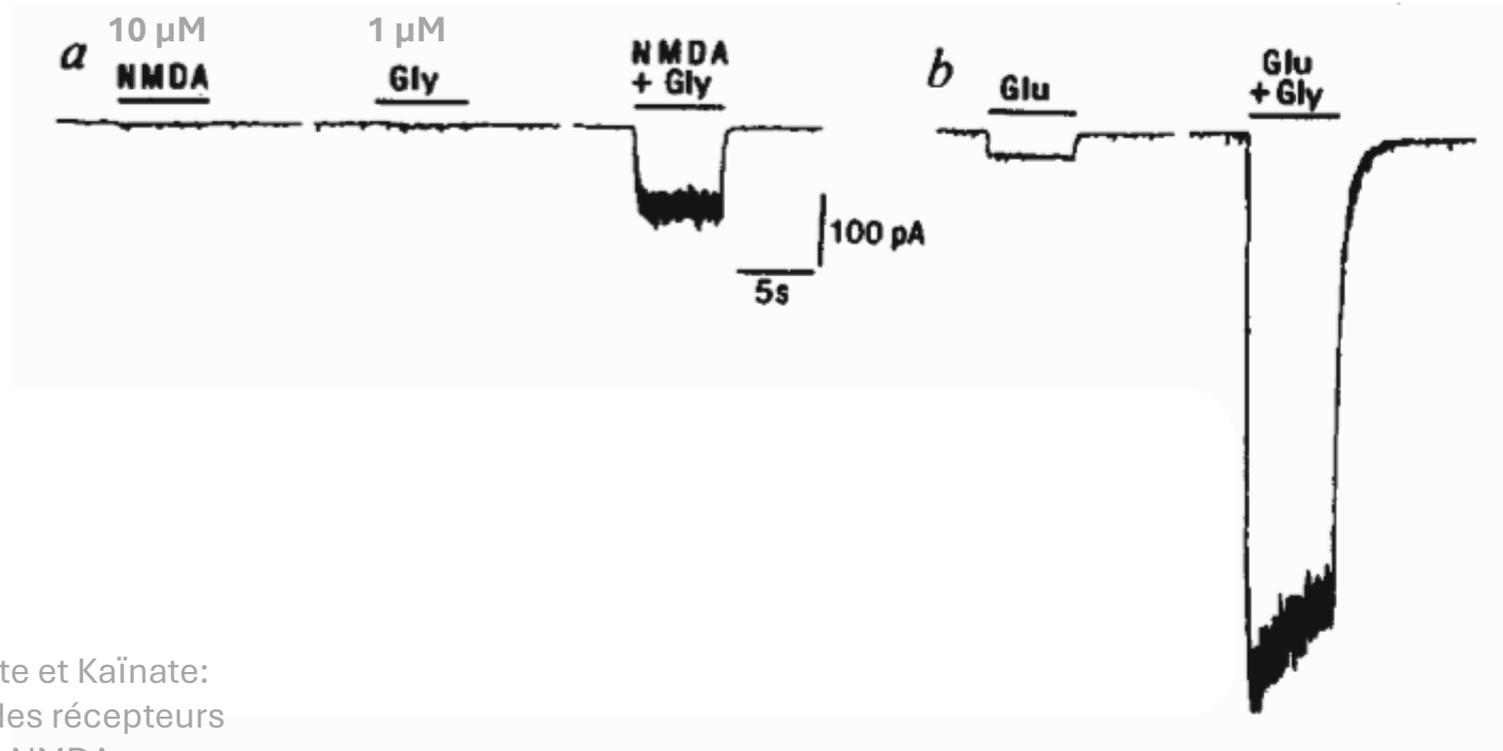
Ringer
+ NMDA



enregistrement à partir
de la cellule entière

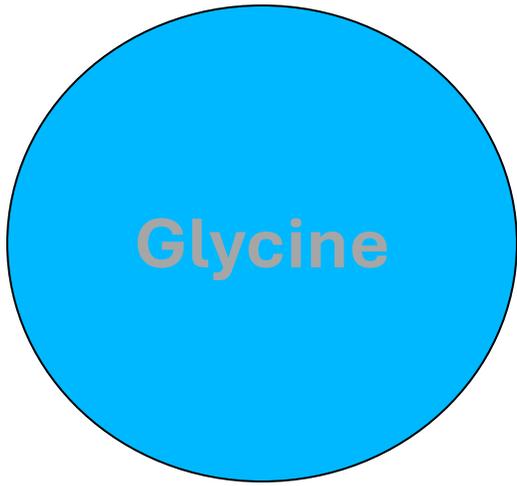
==> Dans le milieu de culture il y a une substance qui co-agonise les récepteurs NMDA

La glycine est un co-agoniste des récepteurs NMDA



quisqualate et Kaïnate:
agonistes des récepteurs
non-NMDA

L'effet de la glycine est spécifique aux récepteurs NMDA



agoniste des récepteurs à la glycine (GlyRs) perméables au Cl⁻

co-agoniste des récepteurs NMDA (indépendamment des GlyRs)

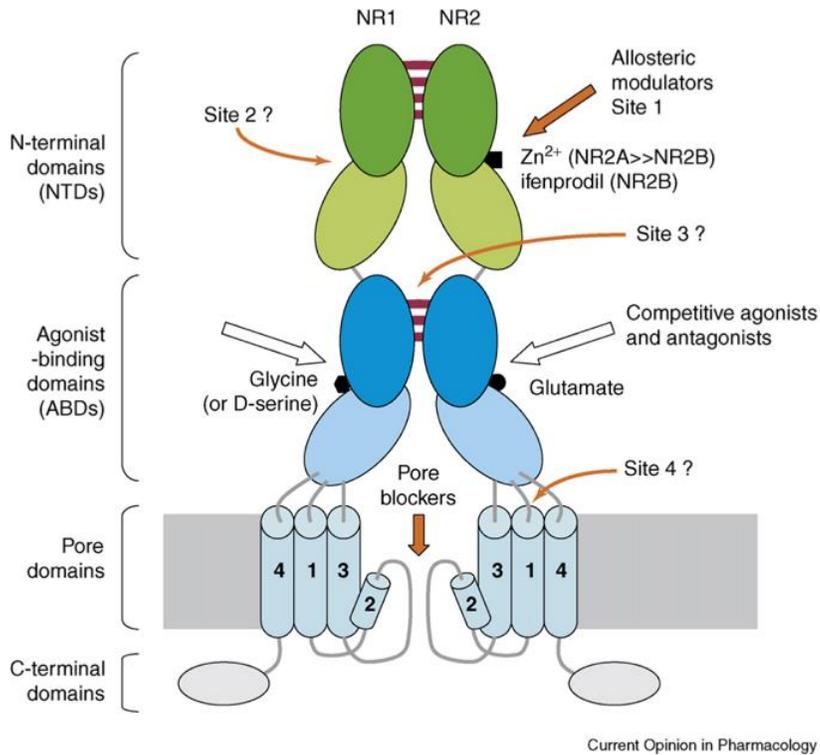
concentration variable dans l'espace synaptique et pas toujours saturante

le site de fixation pour la glycine sur le récepteur NMDA est au niveau de la sous-unité NR1 et NR3

la D-sérine (libérée par astrocytes) se fixe au site de la glycine

le niveau endogène de glycine est contrôlé par des transporteurs (GlyT) dont la distribution dans le SNC varie

L'action des NMDARs est modulée par le Zinc et les protons



*Sensibilité au [Zn²⁺]_e

Zn²⁺ stocké dans vésicules glutamatergiques bloque partiellement les NMDARs contenant:

NR2A [Zn²⁺]_e ~ 1nM

NR2B [Zn²⁺]_e ~ 1μM,

*Sensibilité aux protons

[H⁺]_e ↑, pH ↓: temps d'ouverture des NMDARs ↓

NR1a-NR2B et NR1a-NR2D sont les plus sensibles au

pH