

TP n°19 : LES EFFETS DE CERTAINES MOLECULES EXOGENES SUR LE CERVEAU.

L'acétylcholine est un neurotransmetteur qui joue un rôle de modulateur. Dans le système nerveux central les récepteurs de l'acétylcholine interviennent dans de nombreux processus comme le contrôle des mouvements, le cycle sommeil/éveil, l'anxiété, la douleur, l'attention et la mémoire et ils peuvent être la cible de nombreuses molécules naturelles ou exogènes.

Certaines **agissent comme l'acétylcholine (agonistes de l'ACh)** et d'autres **empêchent la transmission synaptique (antagonistes de l'ACh)** et peuvent être des poisons mortels.

Des chercheurs pensent que le type d'action d'une molécule se fixant au récepteur de l'acétylcholine dépend de la déformation du récepteur liée à cette fixation.

Document 1 : Le mode d'action de l'acétylcholine.

<http://leducprofsvt.e-monsite.com/medias/files/ece-curare-nicotine-2018.pdf>

Le récepteur à l'acétylcholine est un récepteur localisé dans la membrane de la cellule post-synaptique (récepteur transmembranaire). Au niveau de ce récepteur, les acides aminés situés de part et d'autre du site de fixation de l'acétylcholine sont impliqués dans l'ouverture ou la fermeture de ce récepteur transmembranaire.

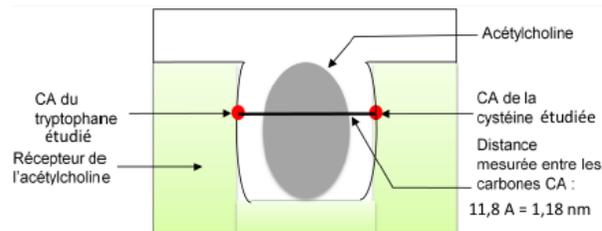


Schéma montrant la distance entre la CYS188 et le TRP145 dans le site de fixation de l'acétylcholine

Lorsque l'ACh est fixée, elle permet le rapprochement des acides aminés et l'ouverture de la protéine- canal permettant la naissance d'un potentiel d'action musculaire.

C'est le rapprochement de ces acides aminés qui provoque un changement de conformation du récepteur, entraînant l'ouverture de ce récepteur et la genèse d'un message nerveux.

Pour une distance supérieure à 1, 30 nm entre deux acides aminés spécifiques, le récepteur est bloqué, il ne s'ouvre pas.

En se fixant sur ce récepteur, certaines molécules structurellement proches de l'ACh déclenchent son ouverture (molécules dites agonistes), d'autres bloquent cette ouverture (molécules dites antagonistes).

| Molécule | Distance entre CYS et TRP (en nm) | Type d'action |
|---|------------------------------------|---------------|
| Cobratoxine (neurotoxine dans venin du cobra) | 1,63 | Antagoniste |
| Epibatidine (Molécule extraite de la peau de grenouille <i>Epipedobates tricolor</i>) | 1,17 | Agoniste |

Exemple de molécules se fixant au récepteur de l'acétylcholine

Document 2 : La nicotine.

La **nicotine** est un alcaloïde toxique issu principalement de la plante de tabac (*Nicotiana tabacum*) utilisé comme psychotrope (stimulant), particulièrement lors de l'inhalation de la fumée du tabac. Cette molécule est en partie responsable de la dépendance tabagique et est capable de se fixer sur le récepteur à l'acétylcholine.

On cherche à ici déterminer le mode d'action de la nicotine à l'aide d'un logiciel de modélisation moléculaire et à comprendre le phénomène d'addiction.

Production attendue :

-Compte-rendu de TP à rendre au professeur à la fin de la séance

Fiche technique compte-rendu TP.



1. Réaliser le protocole fourni :

a. Dans RASTOP ouvrir « récepteur+acétylcholine » et « récepteur+nicotine » dans des fenêtres séparées : sélectionner l'outil fenêtre puis mosaïque cascade.

b. Dans chaque fenêtre, colorer différemment chaque chaîne du récepteur, identifiée A, B, C, D et E :

- Dans la barre d'outils, sélectionner « Atomes », puis « colorer par » puis « chain ».
- Mettre fond blanc dans les 2 fenêtres : cliquer sur la palette , sélectionner « fond », puis choisir la couleur blanche.

c. Mettre en évidence de l'acétylcholine (ACH) ou de la nicotine (NCT) :

- Dans la fenêtre récepteur avec acétylcholine:

Sélectionner , entrer ACH puis ok. Sélectionner l'outil sphère



. Cliquer sur la palette , sélectionner « atome », puis choisir la couleur rouge.

- Dans la fenêtre récepteur avec nicotine :

Sélectionner , entrer NCT puis ok. Sélectionner l'outil sphère



. Cliquer sur la palette , sélectionner « atome », puis choisir la couleur rose.

d. Mettre en évidence les acides aminés situés de part et d'autre du site de fixation à l'acétylcholine (procéder comme c.) :

- Dans la fenêtre récepteur avec acétylcholine:
 - repérer les 2 acides aminés situés sur le récepteur : CYS188 (en vert) et TRP145 (en bleu) situés de part et d'autre du site de fixation du neurotransmetteur.
- Dans la fenêtre récepteur avec nicotine :
 - repérer les 2 acides aminés situés sur le récepteur : CYS187 (en vert) et TRP143 (en bleu) situés de part et d'autre du site de fixation du neurotransmetteur.

f. Mesurer les distances entre ces 2 acides aminés avec l'outil mesure :



Cliquer sur le premier acide aminé (au centre) puis sur le deuxième. La distance s'affiche en bas de l'écran.



!!! L'unité de mesure utilisée dans le logiciel Rastop est l'Angstroem !!!

1 Angstroem= 10^{-10} m



Fiche technique Rastop.

2. Vérification de la validité des valeurs obtenues.

Lorsque la valeur mesurée est comprise dans l'intervalle $[\mu-Ua, \mu+Ua]$, il y a 95% de chances pour que cette mesure soit fiable.

- Moyenne = μ
- Ecart-type = σ
- Incertitude de répétabilité ou intervalle de confiance lié à un petit nombre de mesures pour l'écart-type ci-dessus : $Ua = 2\sigma$

Dans le cas du récepteur à l'acétylcholine, un ensemble de résultats portant sur 10 mesures réalisées par un même expérimentateur donnent les résultats suivants :

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-----|-------|-------|-------|-------|------|
| Valeurs mesurées Réc-ACH | 11,35 | 12,70 | 11,28 | 11,31 | 8,8 | 11,46 | 10,77 | 11,31 | 11,01 | 9,61 |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-----|-------|-------|-------|-------|------|

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|
| Valeurs mesurées Réc-NCT | 9,98 | 11,32 | 11,48 | 11,47 | 11,61 | 11,37 | 11,47 | 9,95 | 9,32 | 10,27 |
|-----------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|-------|

Calculer la moyenne et l'écart-type et conclure sur la fiabilité de vos mesures.



Fiche technique Calcul moyenne et écart-type

3. Analyse des résultats et des documents fournis :

- Analyser vos résultats pour déterminer le mode d'action de la nicotine.
- A l'aide des documents suivants, expliquer la mise en place d'une dépendance à la nicotine.

Document 3 : Le système de récompense. Bordas, Terminale, spécialité SVT, 2020, doc 2 p.391.

L'addiction résulte d'une perturbation du système cérébral de récompense. Ce système est à l'origine de la sensation de plaisir liée à certains comportements. Il fait intervenir différents centres nerveux du cerveau et un neurotransmetteur, la dopamine. Il renforce la sensation de désir ne pouvant être satisfaite que par le renouvellement du comportement afin de retrouver la sensation agréable (« la récompense »). Dans les conditions naturelles, l'effet du système de récompense est régulé par un système inhibiteur. Lors de la consommation de substances addictives, cette régulation devient insuffisante, entraînant l'accroissement de la consommation.

Document 4: Libération de dopamine.

Les neurones dopaminergiques dans l'encéphale possèdent, pour certains, des récepteurs à l'acétylcholine. La fixation d'acétylcholine sur ces récepteurs peut alors déclencher la libération de dopamine.

Document 5 : Libération de dopamine au niveau du noyau accumbens (centre nerveux du système de récompense) du cerveau de rat après la prise de différentes substances. Belin, Terminale, spécialité SVT, 2020, doc 6 p.409.

