

SVT	Thème 3A : Comportement, mouvement et système nerveux	Term Spé SVT
TP	Chapitre 1 : Les réflexes	ESTHER

TP9 – Etudier l'influence de substances pharmacologiques sur les synapses

Problème général : Comment une molécule pharmacologique de type curare peut-elle modifier la fonctionnalité d'une synapse ?

Mise en situation et recherche à mener

Les curares sont des molécules d'origine végétale aux **effets myorelaxants**, c'est à dire provoquant un relâchement musculaire. Les indiens en enduisent les pointes de leurs flèches au cours de la chasse, ce qui entraîne la paralysie puis la mort du gibier par asphyxie (plus de mouvements respiratoires). Aujourd'hui, les curares de synthèse sont couramment utilisés en chirurgie pour produire un **relâchement musculaire pendant l'anesthésie**, ce qui facilite le travail du chirurgien. Après avoir administré du curare à un patient, celui-ci n'a **plus de réflexe myotatique** mais on observe toujours la présence de messages nerveux circulants dans la fibre sensitive.

On cherche à comprendre le mode d'action du curare expliquant l'absence de fonctionnement de l'arc réflexe.

Ressources

Doc 1. L'effet du curare sur le réflexe myotatique.

En présence de curare, des messages nerveux circulent aussi sur la fibre des motoneurons lors du test du réflexe myotatique. Un des exemples courant de récepteur post-synaptique est celui appelé « récepteur cholinergique » car il reconnaît le neurotransmetteur Ach (acétylcholine) au niveau des plaques motrices musculaires. Les récepteurs cholinergiques (AchBP) sont des protéines transmembranaires capables de lier l'acétylcholine libérée dans le milieu extracellulaire, et d'induire par la suite un signal à l'intérieur du cytoplasme de la cellule post-synaptique.

Au niveau des plaques motrices, la fixation d'Ach dans son récepteur entraîne la contraction musculaire. Or diverses molécules sont susceptibles de se fixer sur le récepteur post-synaptique de l'Ach. Certaines activent le récepteur en créant un nouveau message nerveux sur le neurone post-synaptique, on les appelle substances agonistes. D'autres ont au contraire un effet inhibiteur et sont appelées antagonistes.

Doc 2. Le récepteur AchBP et les différentes substances capables de s'y lier.

Le récepteur AchBP est organisé en 5 chaînes identifiées de A à E.

Au niveau du récepteur, deux acides aminés situés de part et d'autre du site de fixation de l'acétylcholine (CYS n° 188 et TRP 145) sont impliqués dans le fonctionnement de la partie transmembranaire qui forme un canal.

C'est le **rapprochement de ces acides aminés** qui provoque un changement de conformation du récepteur, entraînant l'ouverture du canal. Pour une distance supérieure à 1,30 nm entre ces deux acides aminés, le récepteur est bloqué et ne s'ouvre pas.

Doc 3. Résultats expérimentaux de quelques substances pharmacologiques On a mesuré, à l'aide du logiciel Rastop, d'autre part la **distance entre CYS n° 188 et TRP n° 145** après fixation de différences substances capables de se lier au récepteur à l'acétylcholine :

Substances	Epibatidine	Nicotine	Cobratoxine
Distance entre CYS 188 et TRP 145 (en nm)	1,17	1,22	1,63
Action sur le récepteur	Stimulatrice (molécule agoniste)		Inhibitrice (molécule antagoniste)

Matériel et protocole d'utilisation du matériel

Matériel :

- Logiciel LIBMOL (ou Rastop) et sa fiche technique
- Les modèles moléculaires du récepteur à l'acétylcholine en interaction avec différentes substances sont disponibles :
- achbp_acétylcholine.pdb (l'acétylcholine est identifiée par « **ACH** »)
 - achbp_cobratoxine.pdb (la cobratoxine est identifié par 5 chaînes notées de F à J)
 - achbp_epibatidine.pdb
 - achbp_tubocurarine.pdb (le **curare** est identifié par « **TBC** »)
 - le récepteur AchBP est organisé en 5 chaînes identifiées de **A à E**
 - code d'identification de 2 acides aminés du site actif : « cys188 » et « trp145 »

Info : 1 Å (anström) = 10^{-10} m (donc 10 Å = 1 nm)

Afin de déterminer le mode d'action du curare au niveau de la synapse :

- utilisez le logiciel Rastop ou Libmol** afin de rendre compte des effets du curare ;
- mesurez l'ouverture du canal lié au récepteur** afin de tester vos hypothèses ;

Consignes (type ECE)

- Proposer une stratégie** de résolution réaliste, à partir des ressources, du matériel et du protocole d'utilisation proposés. **Préciser le matériel** dont vous aurez besoin pour mettre en œuvre votre stratégie. **Mettre en œuvre votre protocole** pour obtenir des résultats exploitables.
- Sous la forme de votre choix, présenter et traiter les données brutes** pour qu'elles apportent les informations nécessaires à la résolution du problème. **Exploiter** les résultats pour résoudre la situation problème.