

Réf.13 TP 19 Mode d'action des molécules exogènes sur le récepteur à acétylcholine

Première partie :

On cherche à comprendre comment certaines molécules exogènes, comme la nicotine, peut agir sur les récepteurs à l'acétylcholine (ACh) de certains neurones. On va d'abord vérifier que ces molécules se fixent au niveau du site actif du récepteur, comme l'acétylcholine.

- Ouvrir, dans le logiciel *Rastop*, les fichiers correspondant au récepteur à l'ACh associé à l'ACh ou à la nicotine. Choisir l'affichage en mosaïque.
- Mettre en évidence les molécules d'ACh (ou de nicotine) : les sélectionner et modifier leur affichage.
- Sélectionner chacun des acides aminés du site actif et les afficher de manière visible.
- Comparer les deux modèles moléculaires et conclure.

Deuxième partie :

Les récepteurs de l'acétylcholine (ACh) peuvent être la cible de nombreuses molécules naturelles. 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 certaines molécules, en se fixant au récepteur de l'acétylcholine, déforment le récepteur en éloignant l'un de l'autre deux acides aminés du site de fixation. Ces molécules empêcheraient alors la transmission synaptique (molécules antagonistes). Au contraire, les molécules qui ne déformeraient pas le récepteur seraient des molécules agonistes.

On cherche à déterminer si certaines molécules sont effectivement capables de déformer (d'« ouvrir ») plus ou moins le récepteur à acétylcholine.

- Afficher les acides aminés trp145 (ou 143) et cys 189 (ou 188) en sphères, et en coloration par type d'atome (« CPK »).
- Faire des mesures de distances.
- Comparer les résultats obtenus et conclure.

Troisième partie :

Les neurones dopaminergiques présents 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.

- Expliquez le mode d'action de la nicotine et les résultats présentés dans le doc. 4.

Doc. 1- Molécules étudiées et fichiers correspondants

Acétylcholine : neurotransmetteur

Fichier : *achbp_mut_acetylcholine.pdb* : récepteur + acétylcholine

Nicotine : substance qui déclenche la libération de dopamine dans l'encéphale. Cette libération de dopamine rend les sujets dépendants.

Fichier : *achbp_nicotine.pdb* : récepteur + nicotine

Curare : substance extraite d'une liane, qui provoque une paralysie musculaire. Il s'agit en fait d'un ensemble de molécules. Celle étudiée ici est la tubocurarine.

Fichier : *achbp_tubocurarine.pdb* : récepteur + tubocurarine

Cobrattoxine : molécule fabriquée par le cobra à monocle. Provoque la paralysie de ses proies.

Fichier : *achbp_cobrattoxine.pdb* : récepteur + cobrattoxine

Doc. 2- Acides aminés du site actif du récepteur à l'acétylcholine (il peut y avoir un petit décalage de numérotation selon les modèles → les correspondances sont indiquées dans le tableau- en gras : acides aminés utilisés pour les mesures de distance) :

Modèle avec le récepteur associé à :	L'acétylcholine	La nicotine	Le curare	La cobrattoxine
Acides aminés				
Tyrosine	Tyr91	Tyr89	Tyr91	Tyr89
Tryptophane	Trp145	Trp143	Trp145	Trp143
Tyrosine	Tyr186	Tyr185	Tyr186	Tyr185
Cystéine	Cys188	Cys187	Cys188	Cys187
Cystéine	Cys189	Cys188	Cys189	Cys188
Tyrosine	Tyr193	Tyr192	Tyr193	Tyr192

Doc. 3- Mesures possibles pour l'ouverture du récepteur :

- Distance entre l'atome d'oxygène du tryptophane 145 (ou 143 selon les modèles) et l'atome de soufre de la cystéine 189 (ou 188).
- Distance entre l'atome de soufre de la cystéine 189 (ou 188) d'une chaîne (A, par exemple) et l'atome de soufre de la même cystéine d'une chaîne située « en face » (C, par exemple).

Doc. 4- Observations par IRMf de l'encéphale de plusieurs sujets

On observe la présence d'une substance radioactive se fixant au récepteur de l'acétylcholine avant et 3 heures après avoir fumé une ou des cigarettes.

