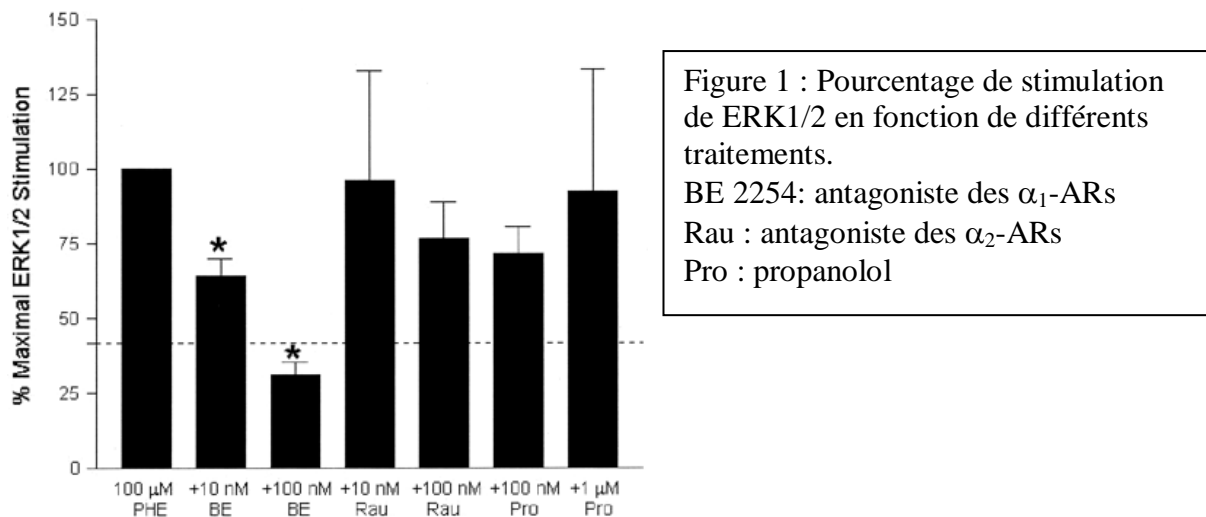


TD DE PHARMACOLOGIE BLG121
Les RCPGS : exemples des récepteurs adrénergiques
20 Janvier 2011

Le système nerveux sympathique contrôle la résistance des vaisseaux périphériques en libérant de la norépinephrine (NE) et de l'épinephrine (E) qui stimulent les récepteurs adrénergiques (ARs) situés sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux. Des études récentes ont montré que certains ARs peuvent activer une protéine de la famille des MAP kinases, ERK. Lorsque cette molécule est phosphorylée, elle active de nombreuses cibles telles que des protéines du cytosquelette (protéine basique de la myéline, protéines associées aux microtubules), protéines contractiles (caldesmon), des kinases (*MAPK-activated proteins*), et des facteurs de transcription c-fos, elk-1, and c-myc.

Dans cette première partie du travail, les auteurs ont utilisé un agoniste d'un sous type des ARs, la phényléphrine (PHE). Ils ont étudié les capacités de cette molécule à stimuler ERK1/2 dans des artères de bovins.

1) Commentez la figure 1 et déterminer quel(s) sous types de récepteurs adrénergiques est (sont) impliqué(s) dans cette stimulation par la PHE.



2) Rappeler les caractéristiques de ce(s) récepteur(s). Quelle est la cascade intracellulaire induite une fois ce(s) récepteur(s) activé(s)?

Les auteurs ont ensuite réalisé la même expérience que dans la question 1 mais avec le ligand endogène des ARs, la NE et d'autres antagonistes.

3) Comparer les résultats à ceux de la question 1. Quelles sont vos conclusions ?

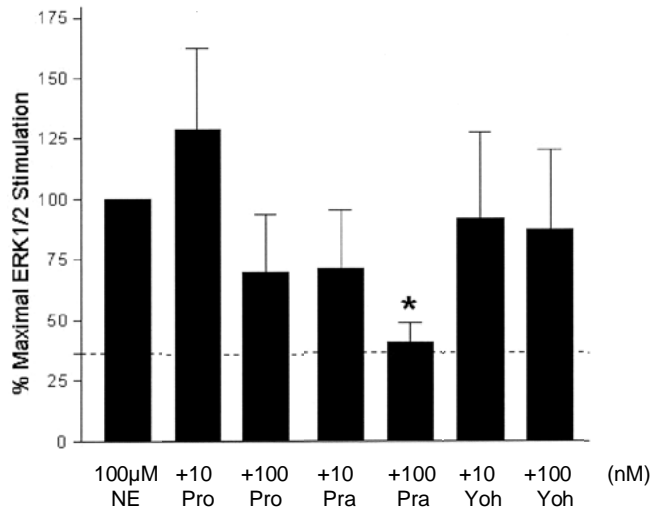


Figure 2 : Pourcentage de stimulation de ERK1/2 en fonction de différents traitements.

Pra : prazosine
 Yoh : yohimbine
 Pro : propranolol

Ils ont par la suite étudié l'effet de doses croissantes de différentes molécules sur la contraction des artères bovines.

4) Analyser les résultats présentés dans la figure 3. Que pouvez vous conclure ?

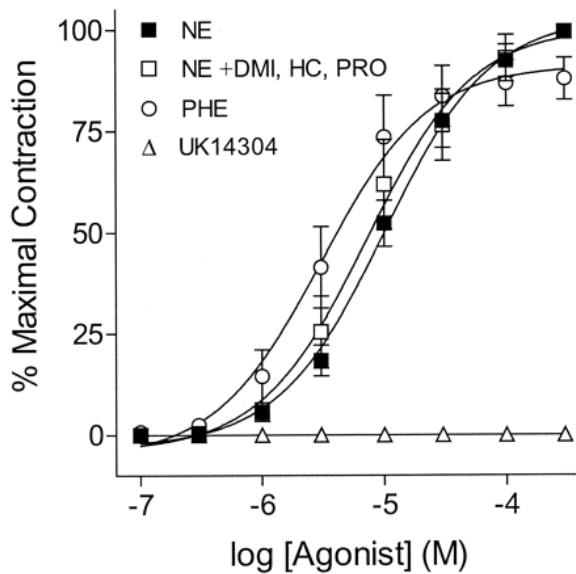


Figure 3 : Pourcentage de stimulation de ERK1/2 en fonction de différents traitements.

DMI : 0.1µM Désipramine (même cible que la cocaïne)
 HC : 1µM hydrocortisone (analogue de la cortisone, glucocorticoïde)
 Pro : 1µM propranolol
 UK14304: agoniste α_2 -ARs

Ils se sont enfin intéressés aux propriétés antagonistes du BE2254.

5) De quelle façon étudie-t-on les propriétés d'une molécule antagoniste ? Commenter la figure 4A. En vous appuyant sur les résultats de la figure 4A et 4B, préciser de quel type d'antagonisme il s'agit. Justifier votre réponse.

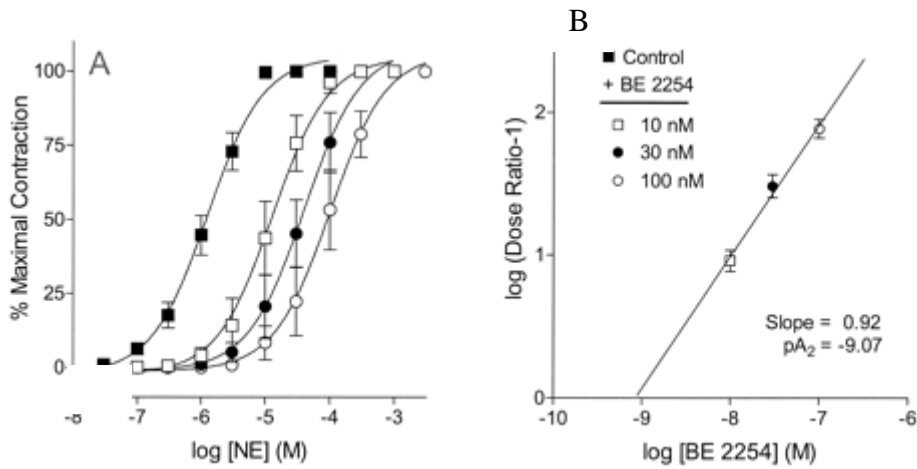


Figure 4

6) Commenter la figure 5. Proposer un mécanisme d'action en fonction des résultats et de vos connaissances sur la signalisation induite par l'activation des ARs. Quel titre pourriez vous donner à cette publication ?

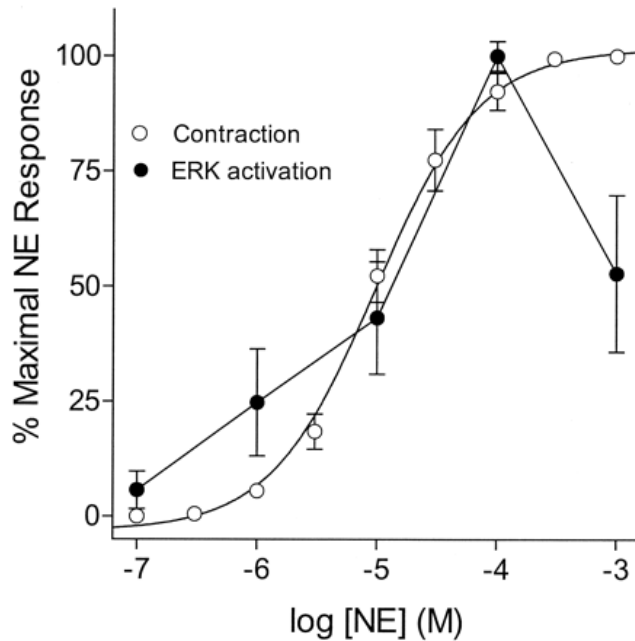


Figure 5 : Comparaison des effets de doses croissantes sur la contraction et l'activation de ERK par la NE.