

# LE SYSTEME GABAERGIQUE

## ED n°3

UE18 – Pharmacologie fondamentale

### Professeurs

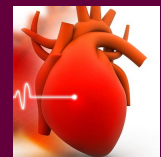
alain.gardier@universite-paris-saclay.fr  
denis.david@universite-paris-saclay.fr  
yann.pelloux@universite-paris-saclay.fr

### MCF

jean-philippe.guilloux@universite-paris-saclay.fr  
laurent.tritschler@universite-paris-saclay.fr  
sofia.cussotto@universite-paris-saclay.fr

veronique.leblais@universite-paris-saclay.fr

boris.manoury@ universite-paris-saclay.fr  
laetitia.pereira@ universite-paris-saclay.fr



# Introduction

- RAPPEL: Les neurotransmetteurs du système nerveux central incluent:
  - les catécholamines : noradrénaline, dopamine,
  - Dérivés acetylcholine, 5-HT
  - acides aminés : glutamate et l'acide g-aminobutyrique (GABA),
  - les peptides : substance P...

# Introduction

- RAPPEL: Les neurotransmetteurs du système nerveux central incluent:
  - les catécholamines : noradrénaline, dopamine,
  - Dérivés acetylcholine, 5-HT
  - acides aminés : glutamate et l'acide g-aminobutyrique (GABA),
  - les peptides : substance P...
- Le GABA est le principal neurotransmetteur INHIBITEUR du SNC des mammifères

# Introduction

- RAPPEL: Les neurotransmetteurs du système nerveux central incluent:
  - les catécholamines : noradrénaline, dopamine,
  - Dérivés acetylcholine, 5-HT
  - acides aminés : glutamate et l'acide g-aminobutyrique (GABA),
  - les peptides : substance P...
- Le GABA est le principal neurotransmetteur INHIBITEUR du SNC des mammifères
- Le GABA à été découvert en 1950 par Eugene Roberts qui plus tard démontre qu'il possédait les critères des neurotransmetteurs :

# Introduction

- RAPPEL: Les neurotransmetteurs du système nerveux central incluent:
  - les catécholamines : noradrénaline, dopamine,
  - Dérivés acetylcholine, 5-HT
  - acides aminés : glutamate et l'acide g-aminobutyrique (GABA),
  - les peptides : substance P...
- Le GABA est le principal neurotransmetteur INHIBITEUR du SNC des mammifères
- Le GABA à été découvert en 1950 par Eugene Roberts qui plus tard démontre qu'il possédait les critères des neurotransmetteurs :
  - Synthèse
  - Stockage
  - Relargage
  - Interaction avec un récepteur
  - Inactivation

# Voies Gabaergiques

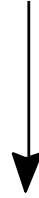
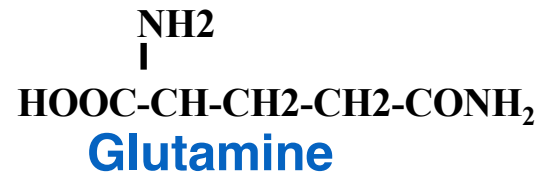
# Voies Gabaergiques

- Innervation dans toutes les zones du SNC
- Neurons locaux : Interneurones (Cortex, hippocampe, Striatum, Thalamus, Cervelet, Moelle épinière)
- Neurons de projection : Globus Pallidus, Substans noire ..
- Concentration GABA : # 2-3  $\mu\text{mol} / \text{g}$  de cerveau  
200-1000 fois supérieur aux autres neurotransmetteurs.
- Localisation périphérique :  
Rein, médullosurénale, Intestin, estomac

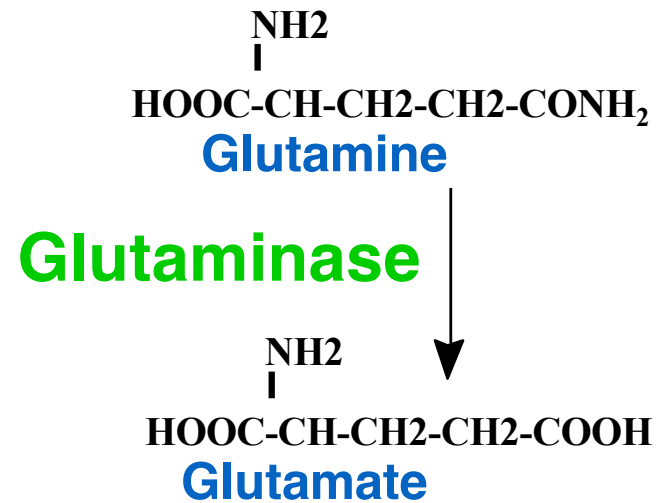




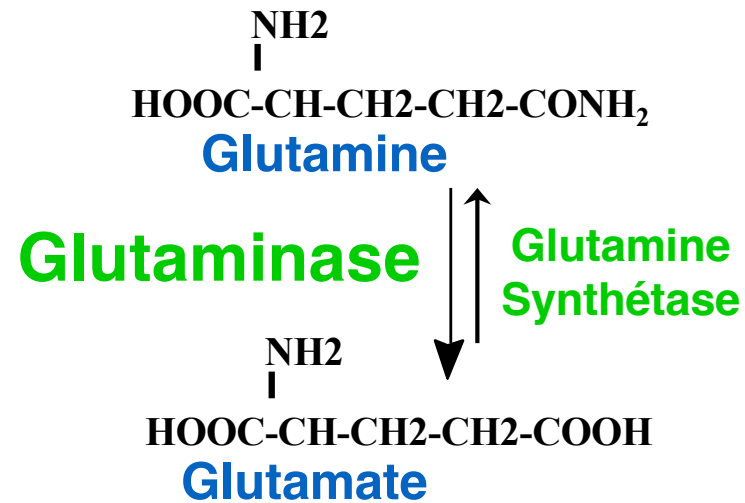
# Gaba: Synthèse et Métabolisme



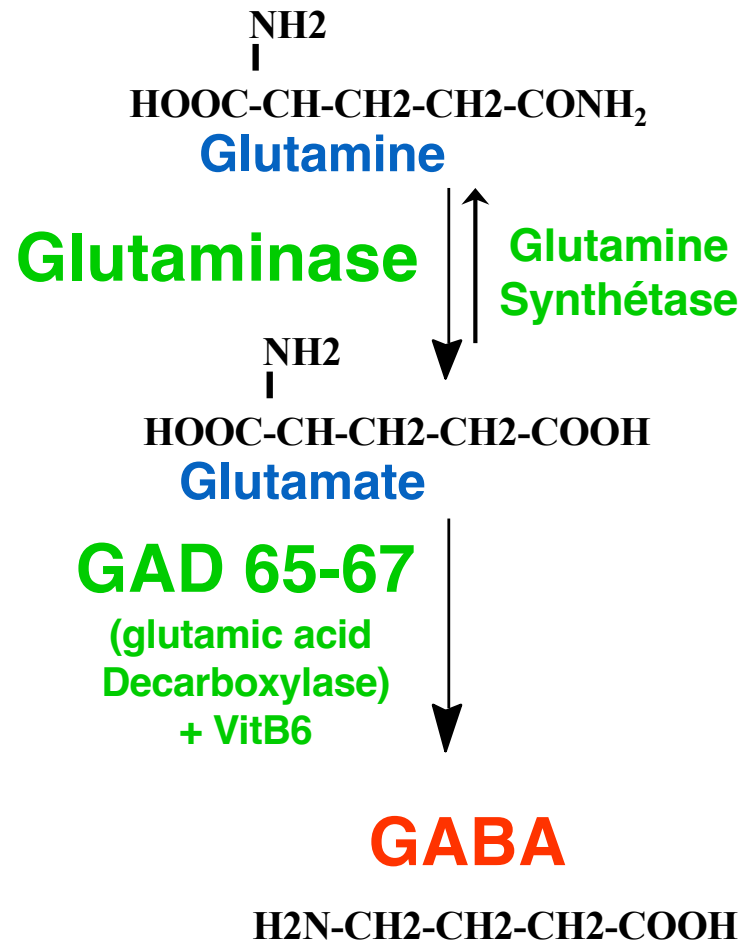
# Gaba: Synthèse et Métabolisme



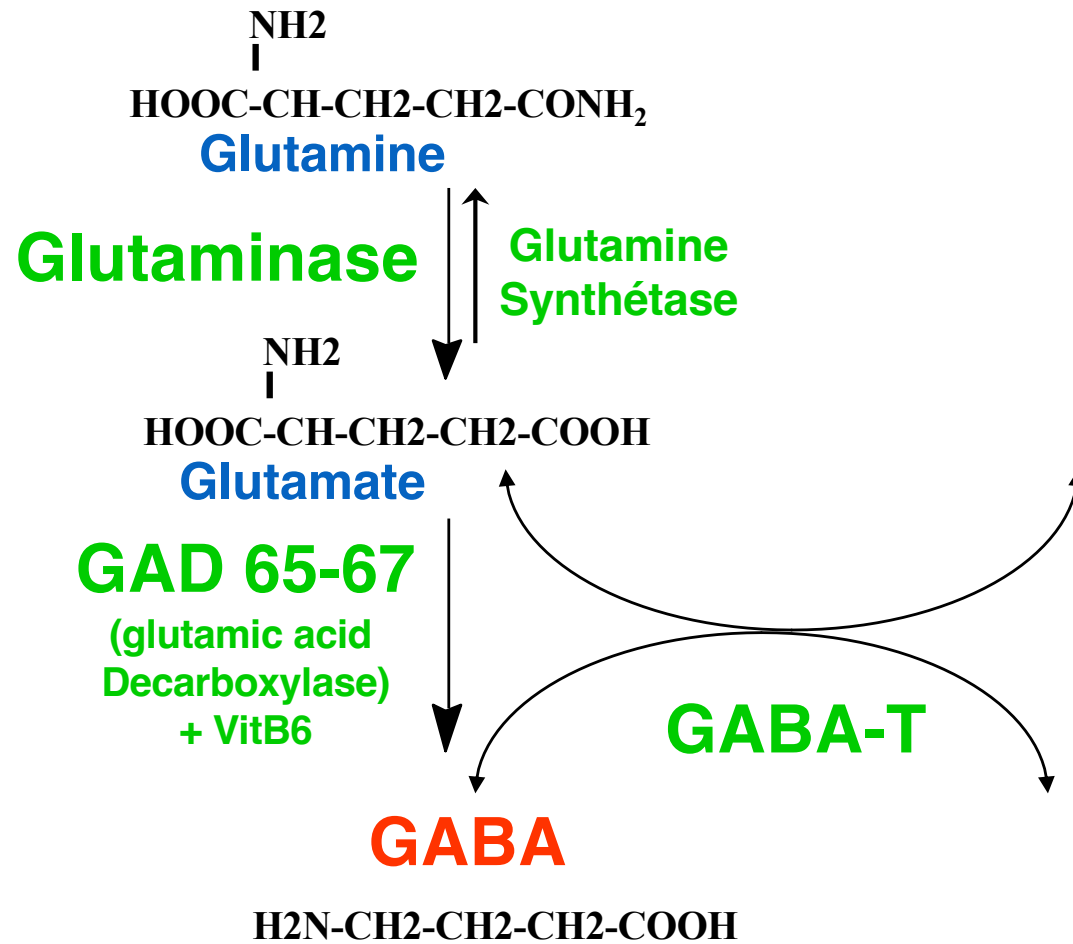
# Gaba: Synthèse et Métabolisme



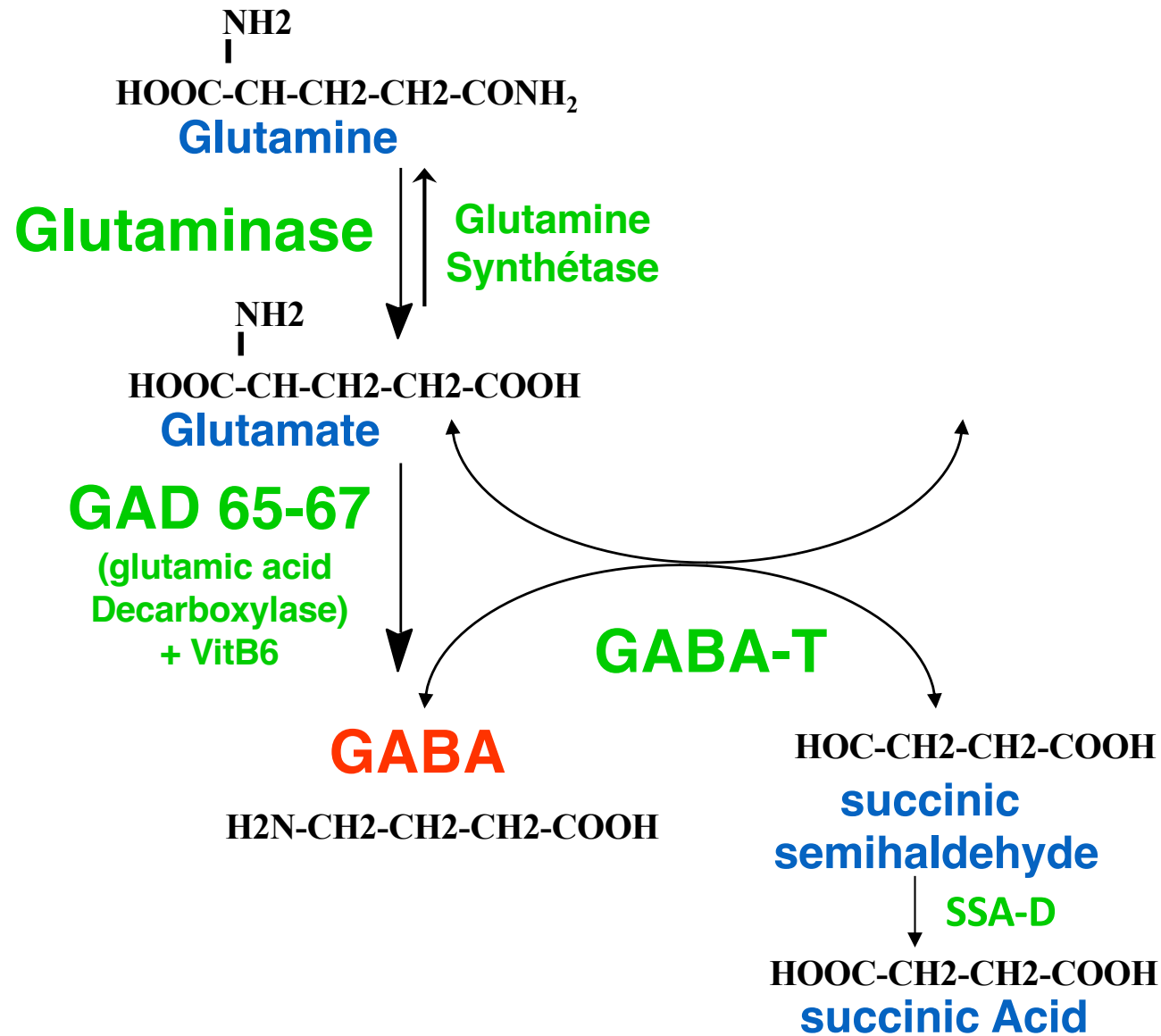
# Gaba: Synthèse et Métabolisme



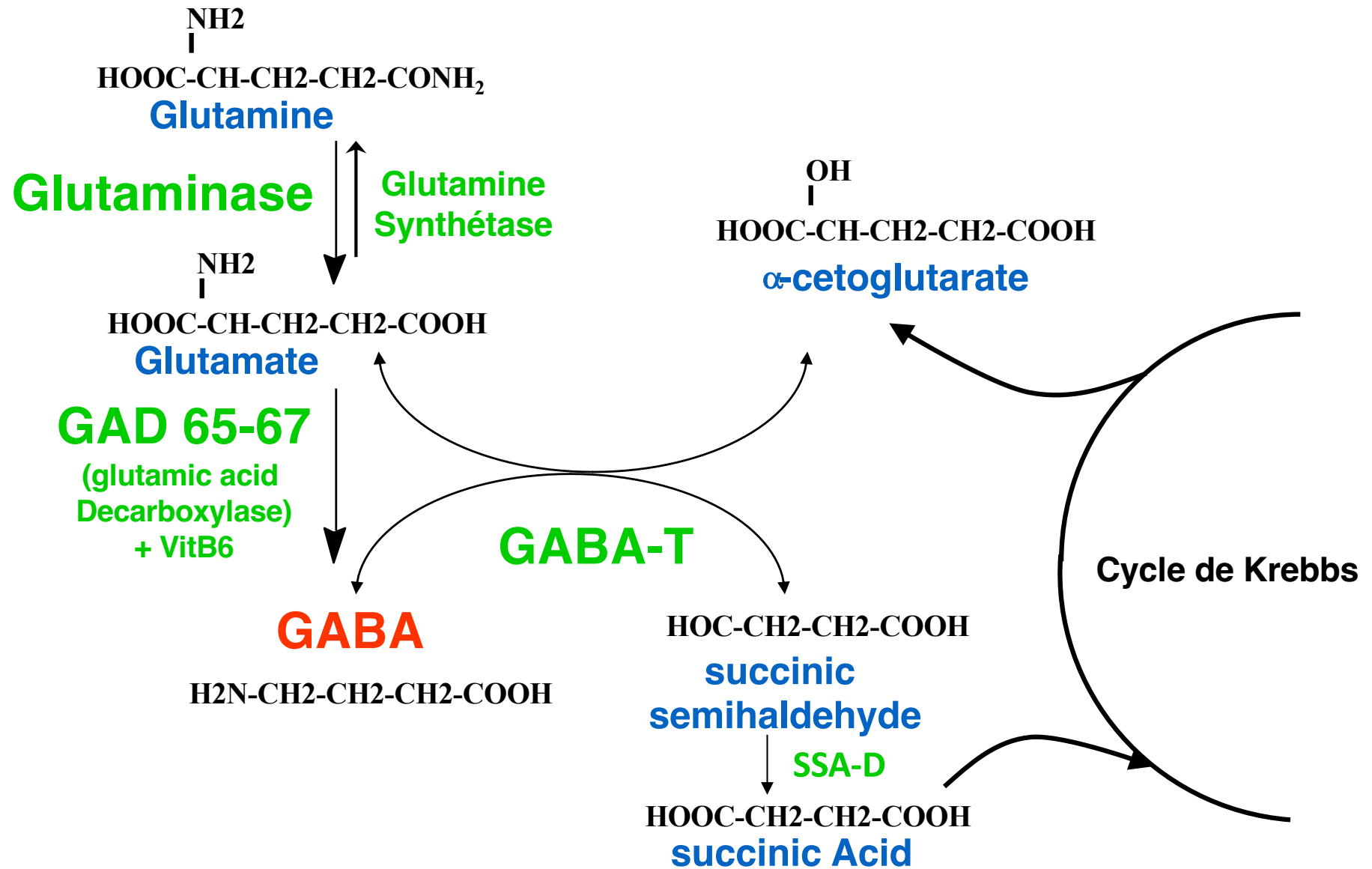
# Gaba: Synthèse et Métabolisme



# Gaba: Synthèse et Métabolisme



# Gaba: Synthèse et Métabolisme



# Acide Glutamique décarboxylase

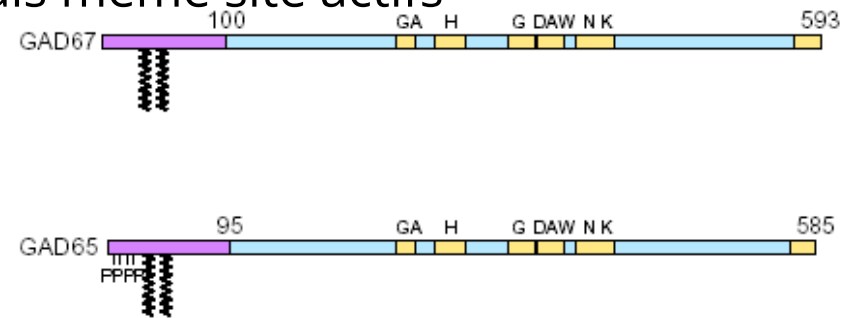


# Acide Glutamique décarboxylase

- GABA : Ne franchit pas la Barrière Hémato Encéphalique (BHE)

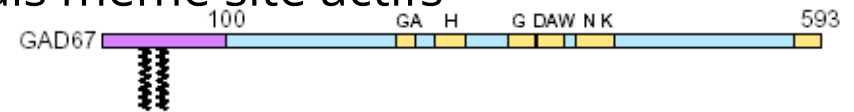
# Acide Glutamique décarboxylase

- GABA : Ne franchit pas la Barrière Hémato Encéphalique (BHE)
- 2 isoformes de la GAD :
  - GAD65 et GAD 67
  - Séquences primaires différentes, mais même site actifs

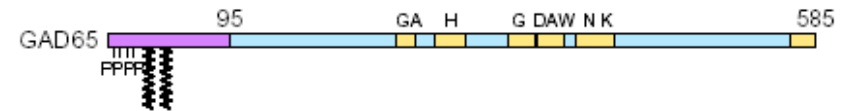


# Acide Glutamique décarboxylase

- GABA : Ne franchit pas la Barrière Hémato Encéphalique (BHE)
- 2 isoformes de la GAD :
  - GAD65 et GAD 67
  - Séquences primaires différentes, mais même site actifs

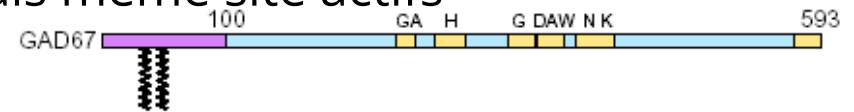


- - Localisation cellulaire différentes :
  - GAD 65 : axonale
  - GAD 67 : somato-dendritique



# Acide Glutamique décarboxylase

- GABA : Ne franchit pas la Barrière Hémato Encéphalique (BHE)
- 2 isoformes de la GAD :
  - GAD65 et GAD 67
  - Séquences primaires différentes, mais même site actifs



- - Localisation cellulaire différentes :
  - GAD 65 : axonale
  - GAD 67 : somato-dendritique

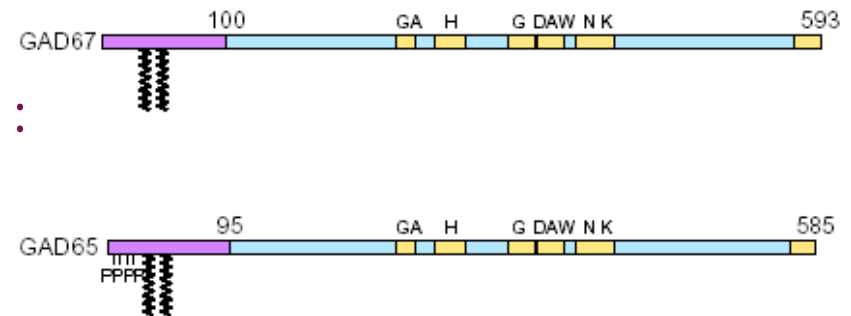


- Fonctionnement vis à vis du Cofacteur différent (GAD 67 saturée)

# Acide Glutamique décarboxylase

- GABA : Ne franchit pas la Barrière Hémato Encéphalique (BHE)
- 2 isoformes de la GAD :
  - GAD65 et GAD 67
  - Séquences primaires différentes, mais même site actifs

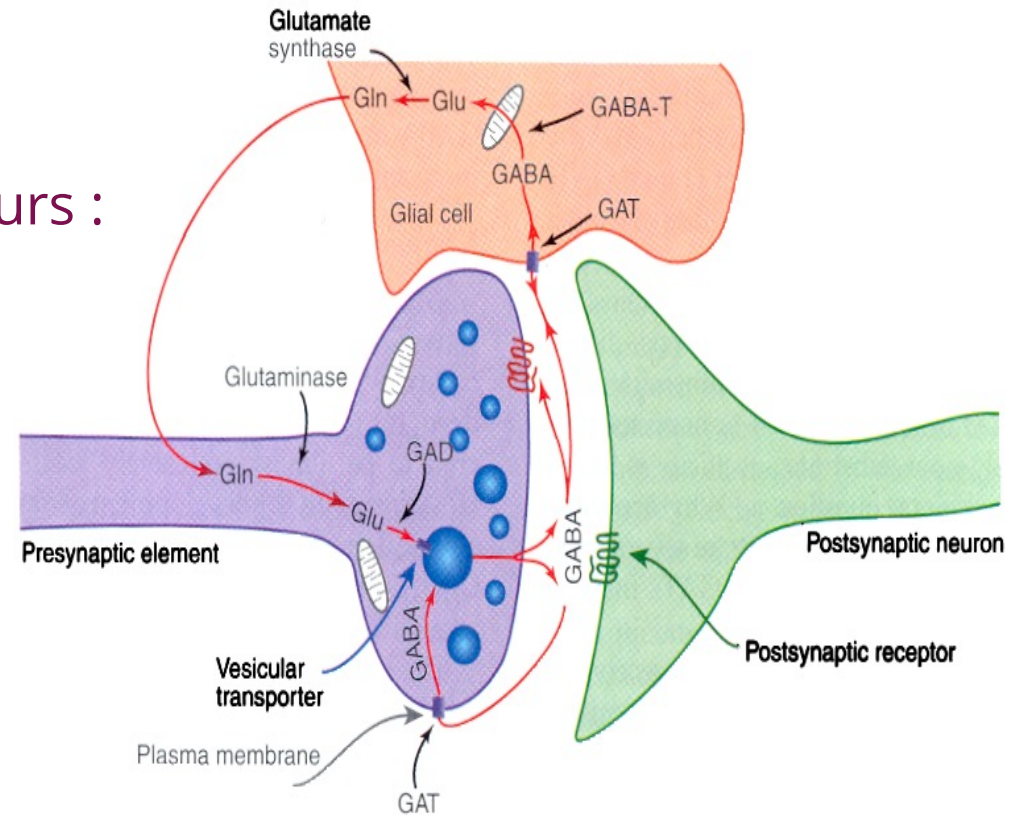
- - Localisation cellulaire différentes :
  - GAD 65 : axonale
  - GAD 67 : somato-dendritique



- Fonctionnement vis à vis du Cofacteur différent (GAD 67 saturée)
- Les Neurones GABAergiques expriment la glutamic acid decarboxylase (GAD) qui transforme le Glutamate en GABA

# Le GABA dans la synapse tripartite

- Interagit avec 2 types de récepteurs :

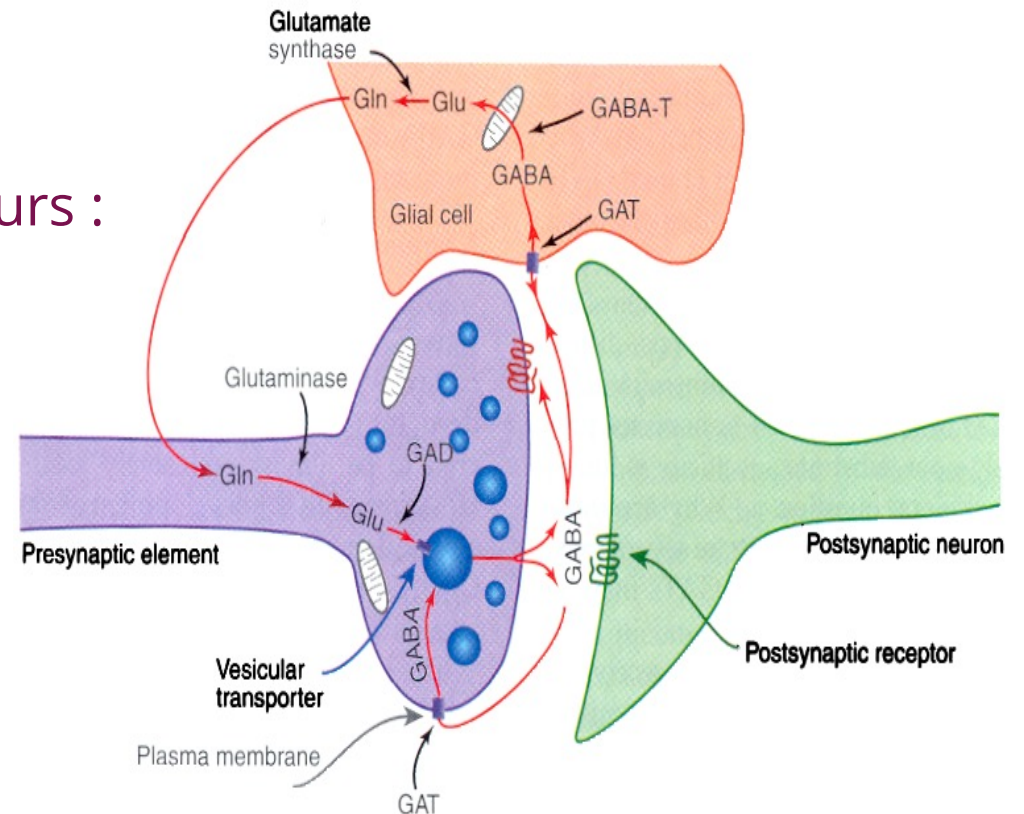


# Le GABA dans la synapse tripartite

- Interagit avec 2 types de récepteurs :

⇒ Récepteurs ionotropiques

- GABA-A,
- GABA-C



# Le GABA dans la synapse tripartite

- Interagit avec 2 types de récepteurs :

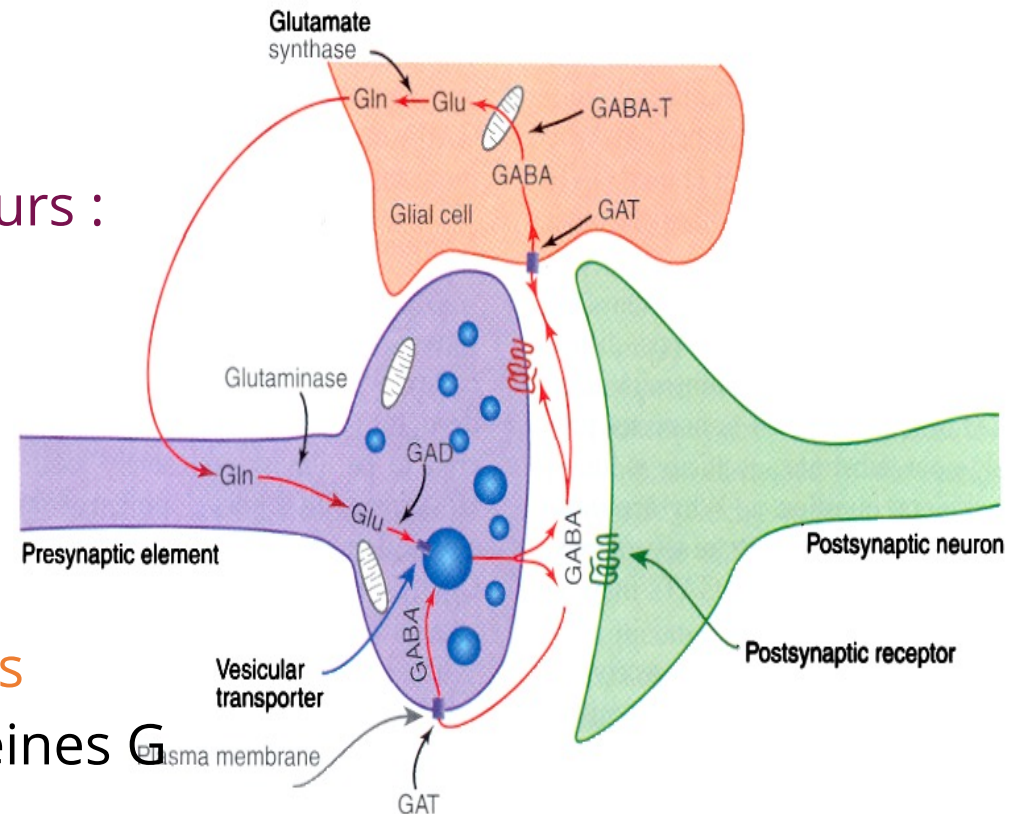
⇒ Récepteurs ionotropiques

- GABA<sub>A</sub>,
- GABA<sub>C</sub>

⇒ Récepteurs métabotropiques

- GABA<sub>B</sub> Couplés aux protéines G

- Recapture par les neurones et les cellules gliales via Transporteurs GABA transporters (GAT)





# Les GAT : transporteurs membranaires du Gaba

## ● 4 types de transporteurs membranaires

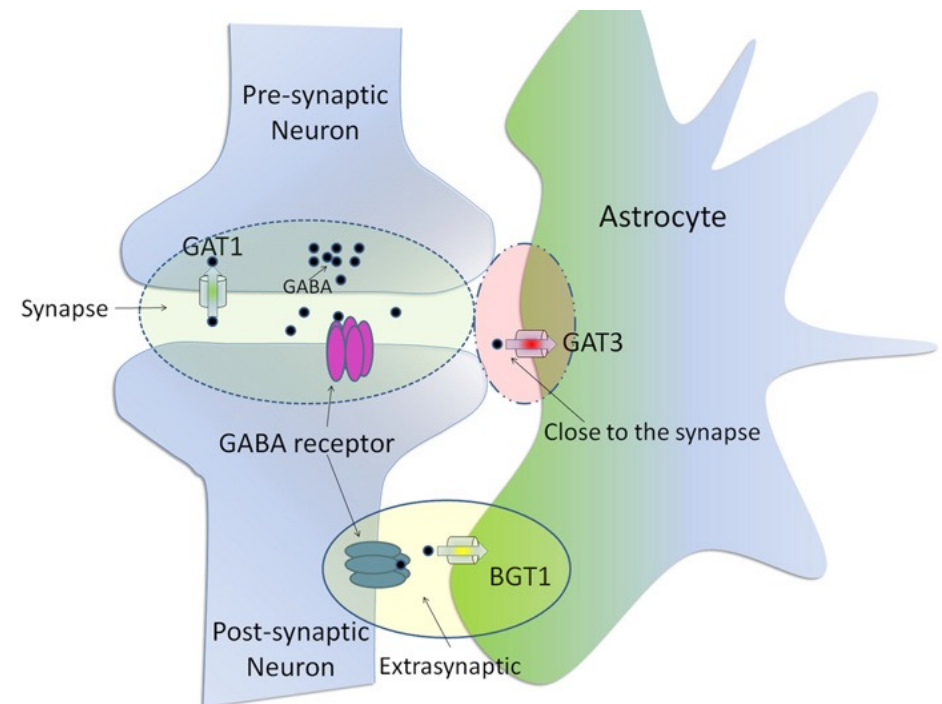
⇒ GAT 1, 2, 3, 4

⇒ **GAT 1,4**

transporteurs **Neuronaux**

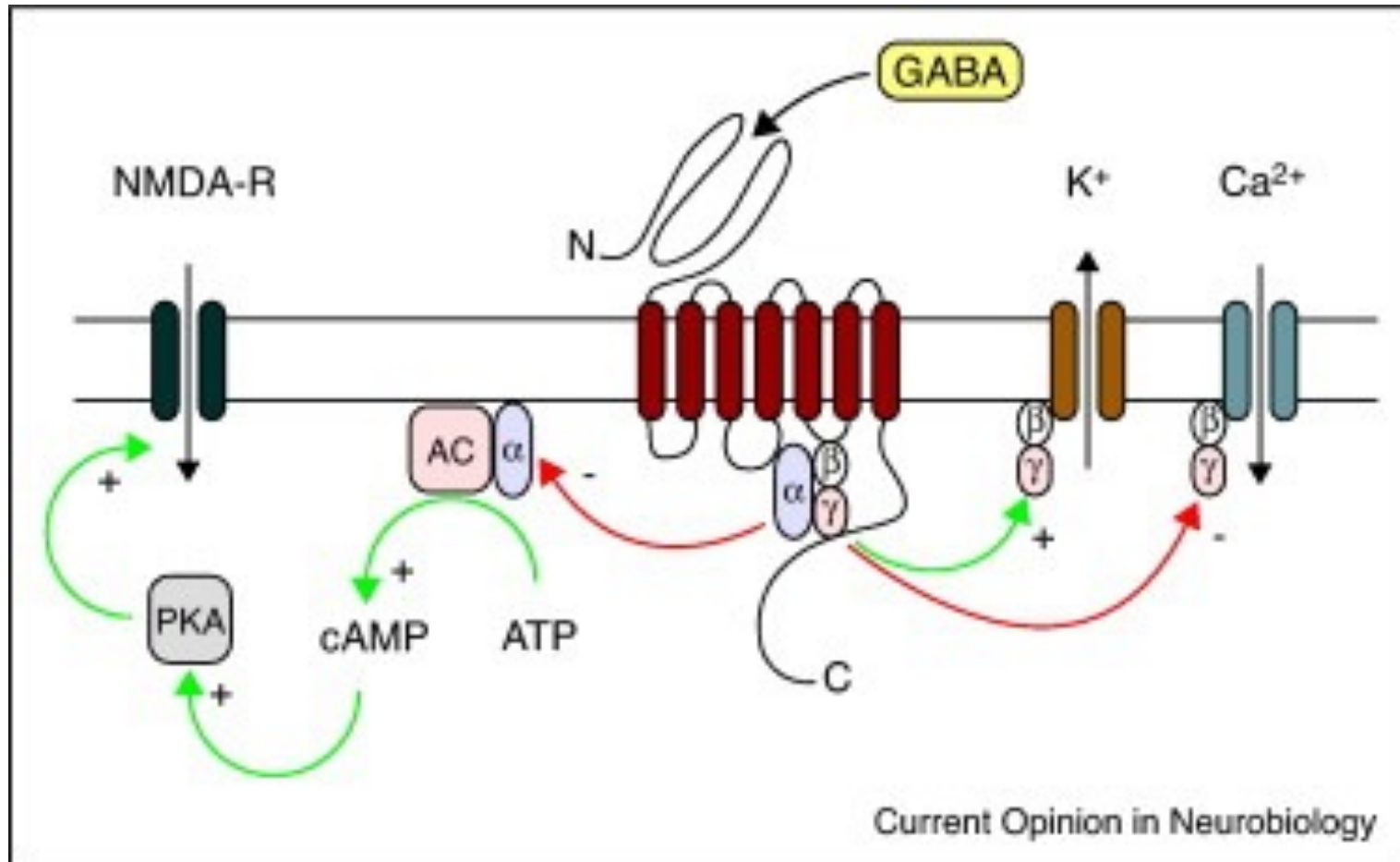
⇒ **GAT 2,3**

transporteurs **Gliaux**



human bétaine-GABA transporter (BGT-1) ⇔ GAT-2 (souris)

# Le récepteur GABA-B



Ouverture canaux  $K^+$

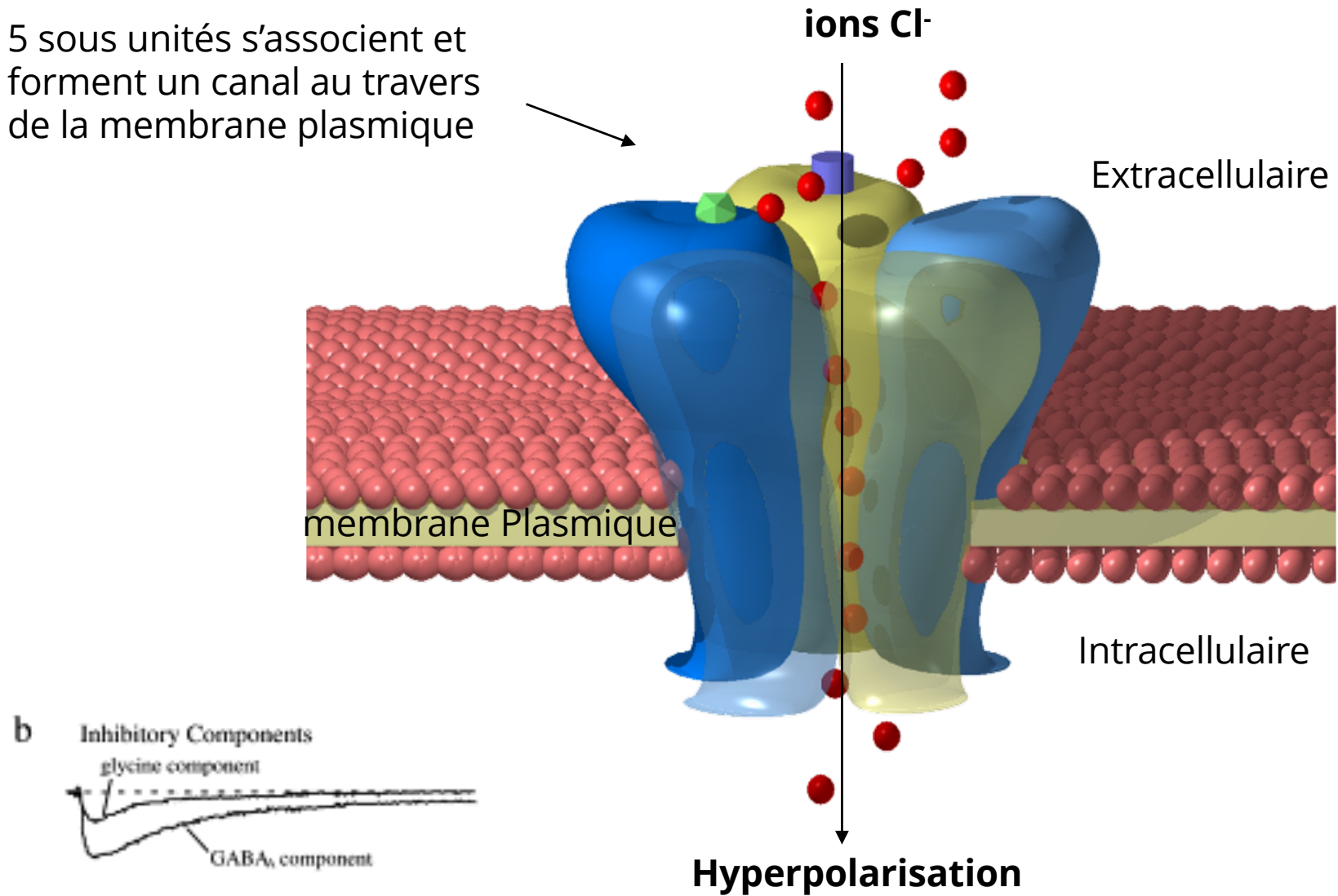
Fermeture canaux  $Ca^{2+}$

Inhibition adenylyl cyclase (AC), inactivation notamment NMDA-R.

Current Opinion in Neurobiology 2011, 21:339-344

# Structure du récepteur GABA-A

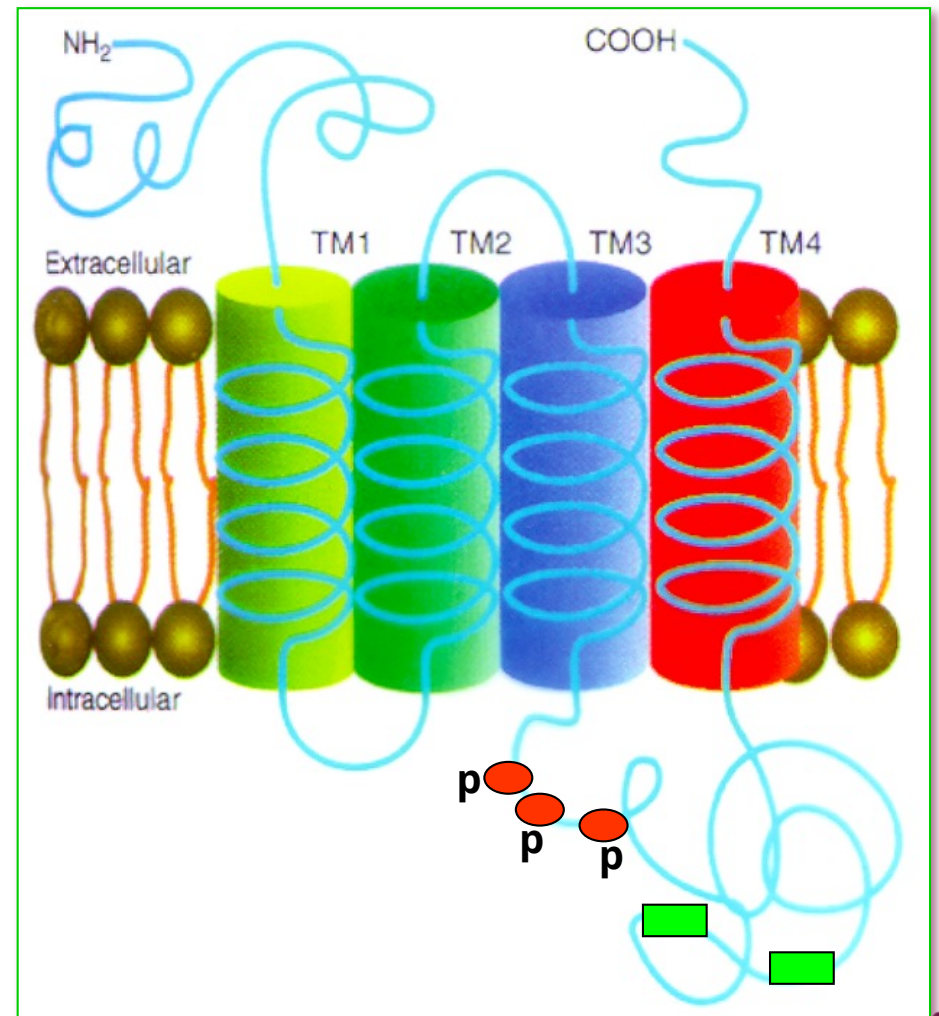
5 sous unités s'associent et forment un canal au travers de la membrane plasmique



# Structure du récepteur GABA-A

- 4 hélices transmembranaires
- Hélices TM2 forment les parois du canal
- Grand domaine N-terminal hydrophile,  
Court domaine C-terminal

Boucle Cytoplasmique entre TM3 et TM4 contenant des sites de Phosphorylation (●) et d'ancrage (■) à d'autres protéines cytosoliques : Régulations

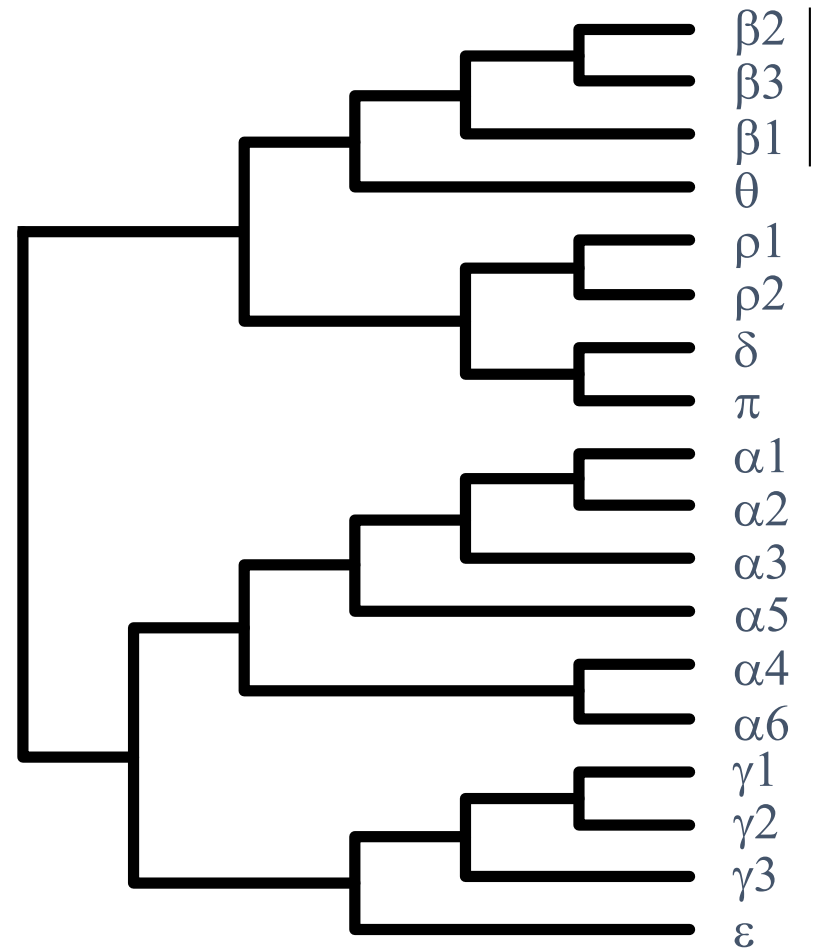


# Sous-unités du récepteur GABA-A

- 20 sous-unités clonées, classées en sous groupes en fonction de leur homologie de séquence primaire :

$\alpha 1-6, \beta 1-4, \gamma 1-3, \rho 1-3, \delta, \varepsilon, \pi, \theta,$

- Grande famille de gènes trouvés en clusters
- 1 Récepteur GABA-A est une protéine multimerique composée de 5 sous unités.
- Potentiellement : le nombre de combinaisons est important, mais en pratique seule quelques unes sont retrouvées *in vivo*.



# Composition des récepteurs GABA-A centraux

- La stoechiométrie est :

# Composition des récepteurs GABA-A centraux

- La stoechiométrie est :

2 sous-unités  $\alpha$ , 2 sous-unités  $\beta$ , 1 sous-unité  $\gamma$

# Composition des récepteurs GABA-A centraux

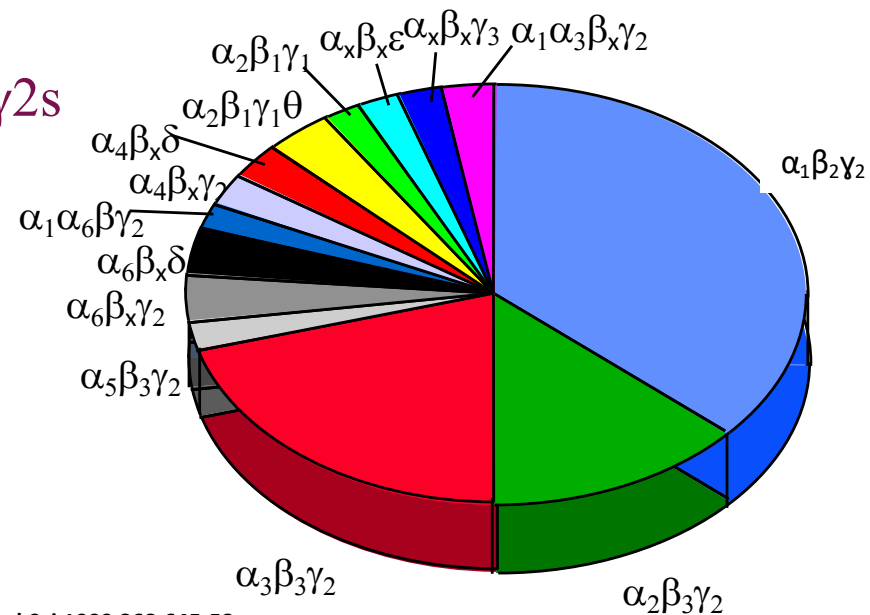
- La stoechiométrie est :  
2 sous-unités  $\alpha$ , 2 sous-unités  $\beta$ , 1 sous-unité  $\gamma$
- Les sous types de récepteurs les plus fréquemment retrouvés sont



# Composition des récepteurs GABA-A centraux

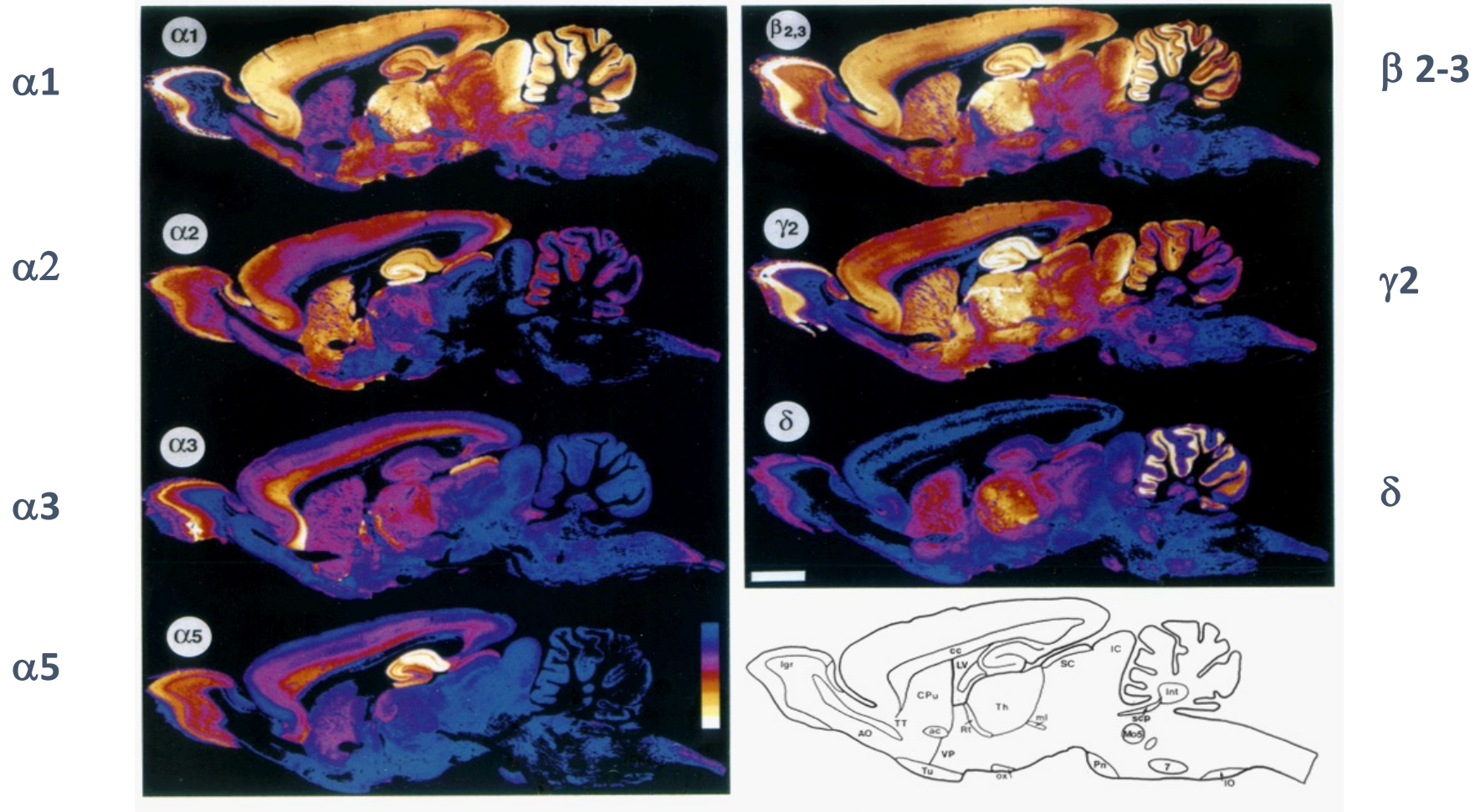
- La stoechiométrie est :
  - 2 sous-unités  $\alpha$ , 2 sous-unités  $\beta$ , 1 sous-unité  $\gamma$
- Les sous types de récepteurs les plus fréquemment retrouvés sont

$\alpha_1\beta_2\gamma_2$ s,  $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ s et  $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ s



D'après Whiting PJ Ann N Y Acad Sci 1999 868:645-53

# Localisation cérébrale des sous-unités GABA-A



D'après Fritschy & Mohler 1995

# Terminologie

- Agoniste :

# Terminologie

- **Agoniste :**

Même effet que l'agoniste endogène **CE50, pD<sub>2</sub>**

- **Antagoniste :**

# Terminologie

- **Agoniste :**

Même effet que l'agoniste endogène **CE50, pD<sub>2</sub>**

- **Antagoniste :**

- antagoniste compétitif : lie le même site que l'agoniste **pA<sub>2</sub>**
- antagoniste non-compétitif : lie un site différent de l'agoniste

- **Modulateurs Allostériques:**

# Terminologie

- **Agoniste :**

Même effet que l'agoniste endogène **CE50, pD<sub>2</sub>**

- **Antagoniste :**

- antagoniste compétitif : lie le même site que l'agoniste **pA<sub>2</sub>**
- antagoniste non-compétitif : lie un site différent de l'agoniste

- **Modulateurs Allostériques:**

Modifient l'action de l'agoniste (positivement ou négativement)

# Agonistes du site GABA sur les récepteurs GABA-A

- Muscimol
  - Analogue rigide de GABA (*Amanita muscaria*) : l'un des plus sélectif et puissant agoniste GABA
  - hyperthermie, dilation pupilles, euphorie, difficultés de concentration, anorexie, ataxie, catalepsie et hallucinations.

# Agonistes du site GABA sur les récepteurs GABA-A



# Antagonistes GABA-A

- Antagonistes

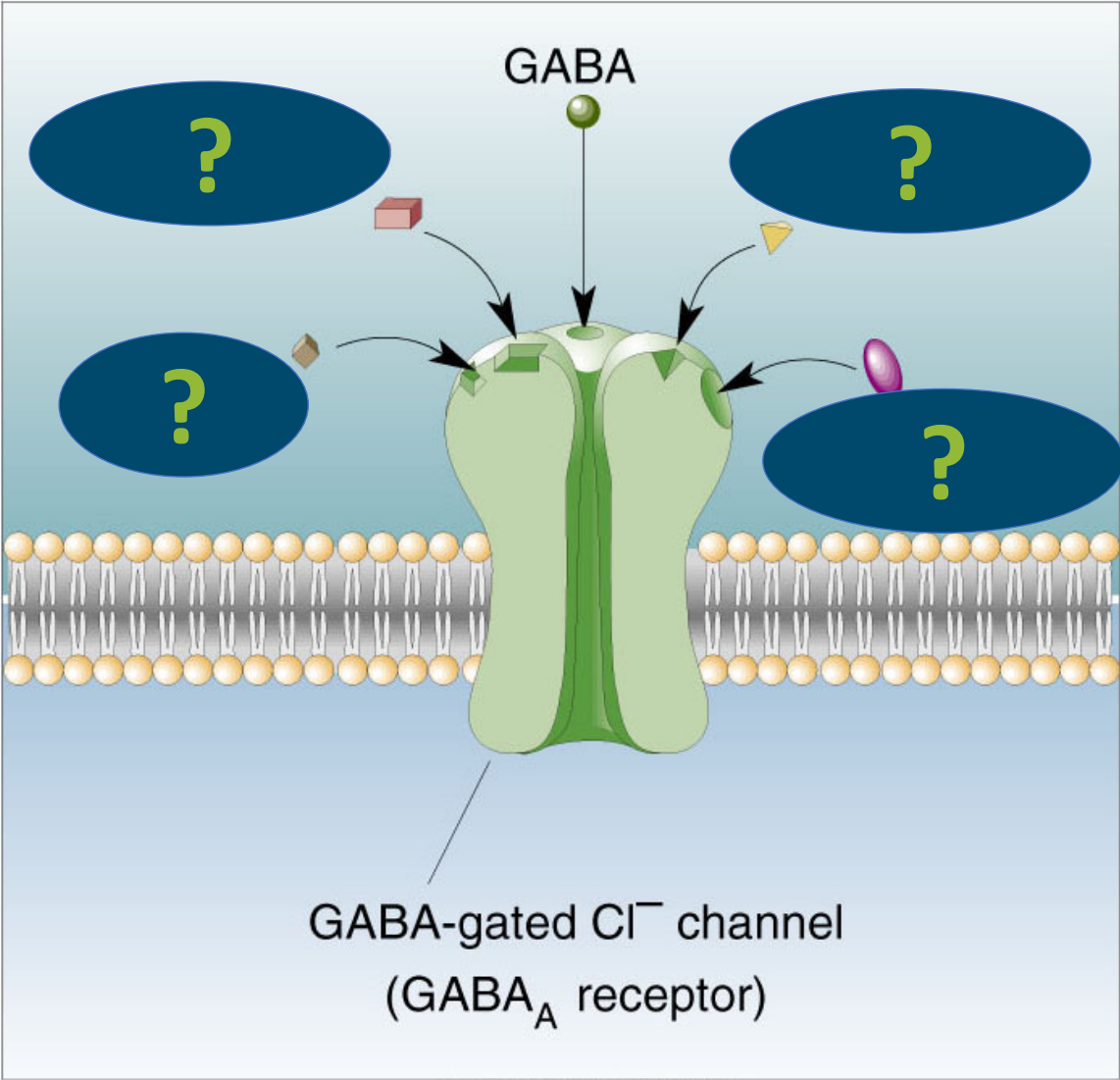
# Antagonistes GABA-A

- Antagonistes
  - **Bicuculline** : antagoniste compétitif (du site GABA) : convulsivant
  - **Picrotoxine** : antagoniste non-compétitif (bloque le canal chlore)

# Agonistes inverses GABA-A

- Agonistes Inverses : “liquid anxiety”
  - Beta-Carbolines (e.g., DBI, DMCM)
    - Agonistes Inverses diminuent la fixation de GABA sur son récepteur
    - Diminuent la fréquence d’ouverture du canal
    - Substances Convulsivantes, anxiogènes

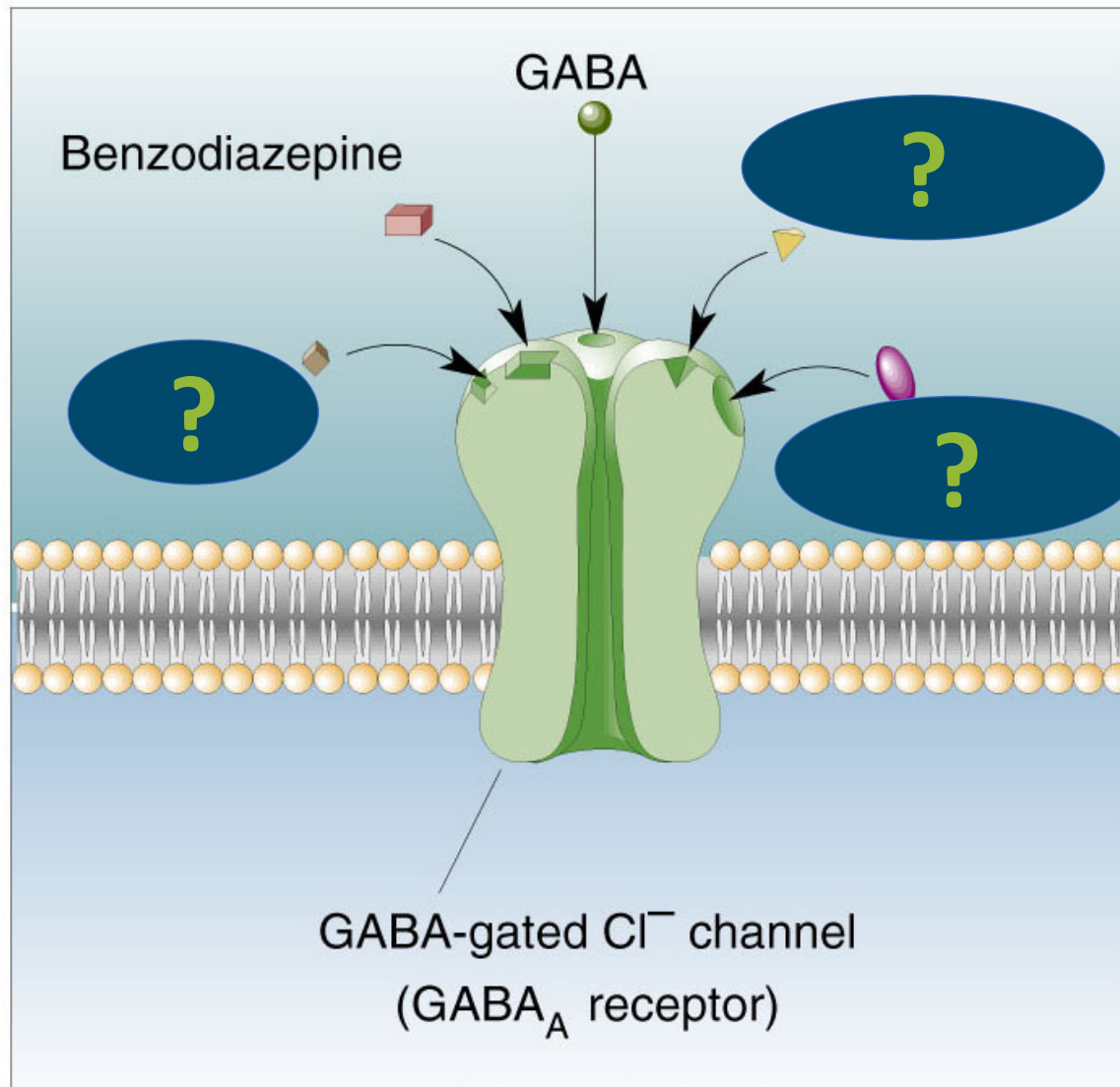
# Sites et modulateurs allostériques des récepteurs GABA-A



© 2001 Lippincott Williams & Wilkins

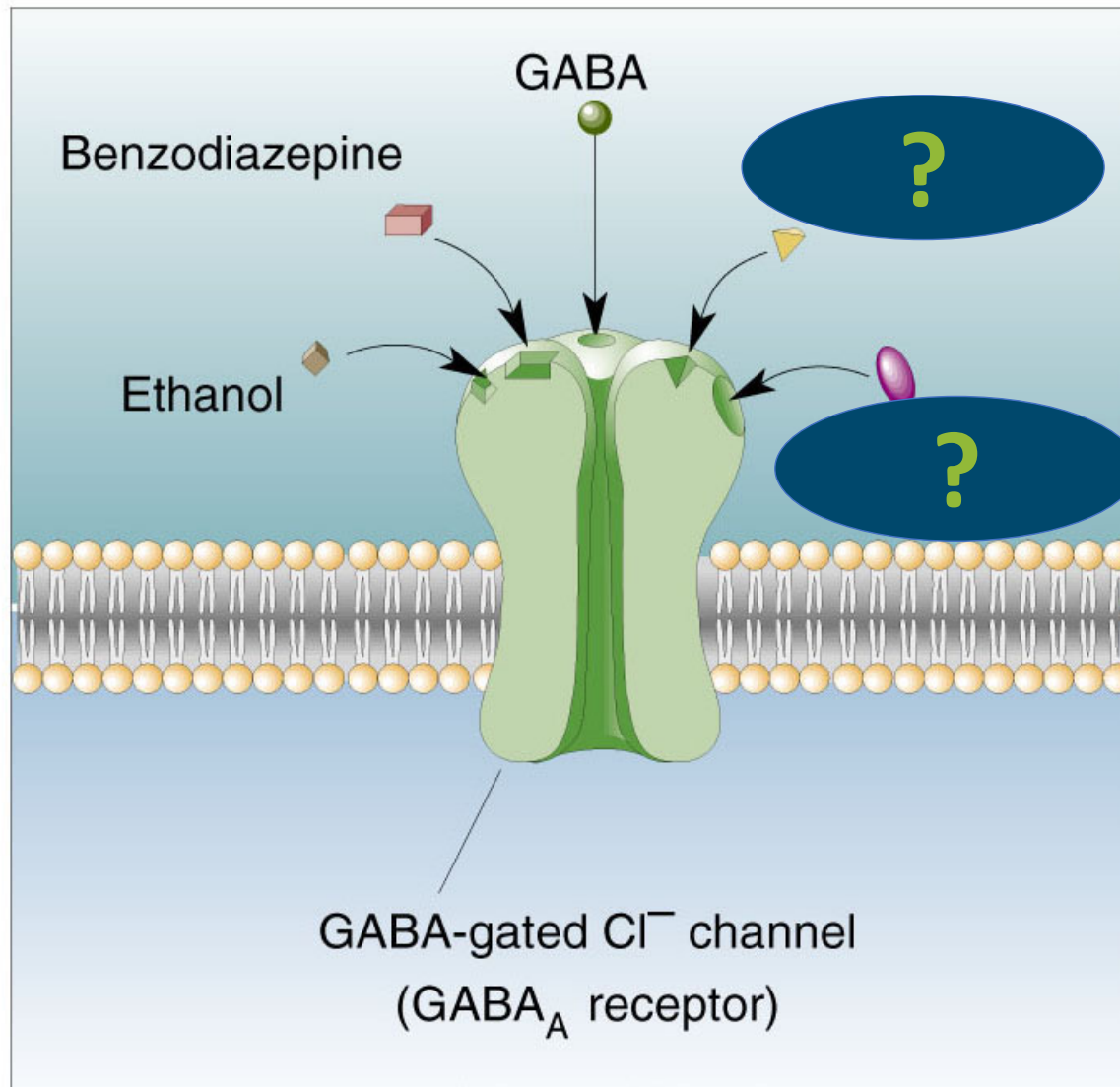
# Sites et modulateurs allostériques des récepteurs GABA-A

Diazepam  
Tetrazeepam



# Sites et modulateurs allostériques des récepteurs GABA-A

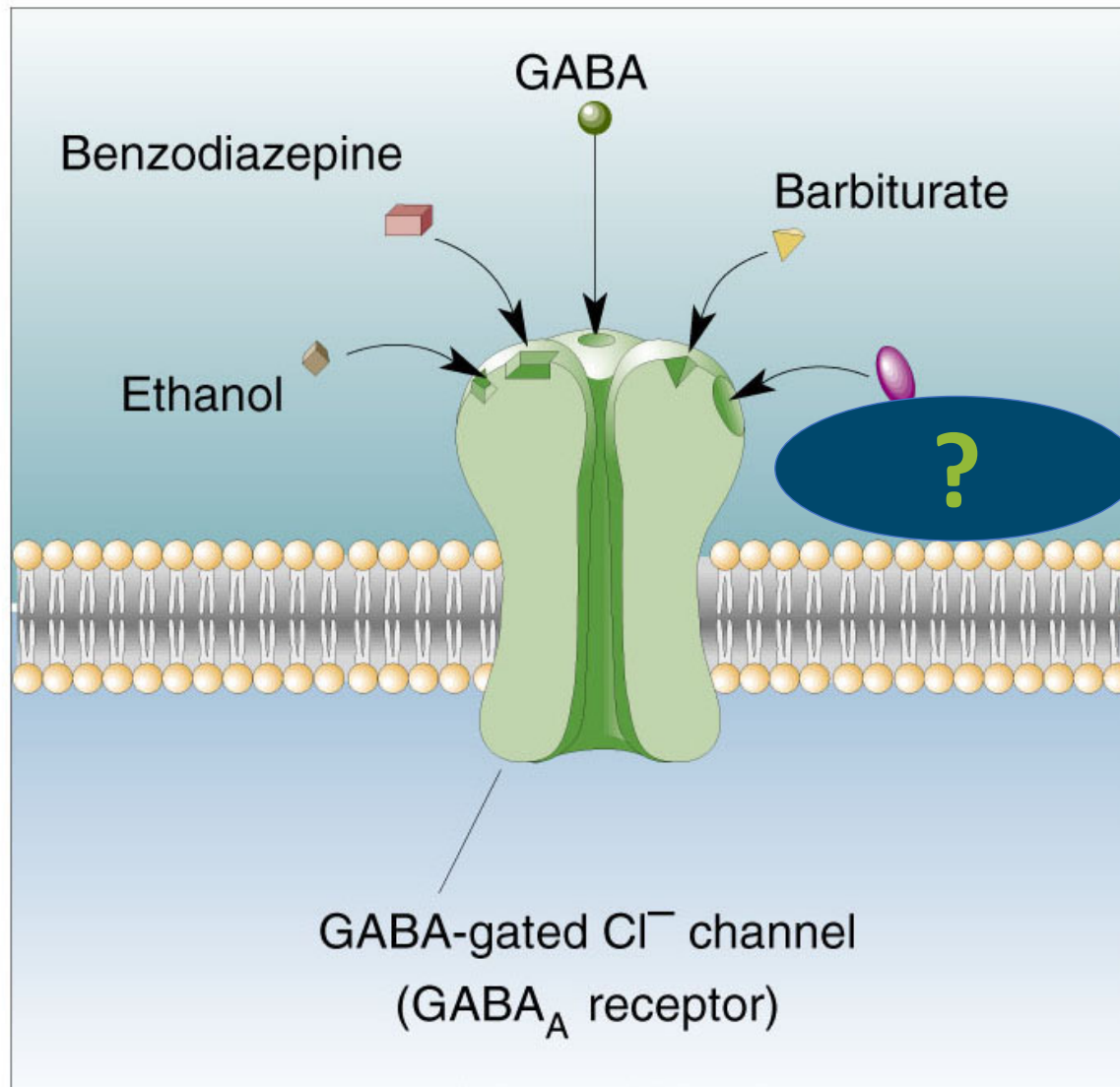
Diazepam  
Tetrazeepam



© 2001 Lippincott Williams & Wilkins

# Sites et modulateurs allostériques des récepteurs GABA-A

Diazepam  
Tetrazeepam

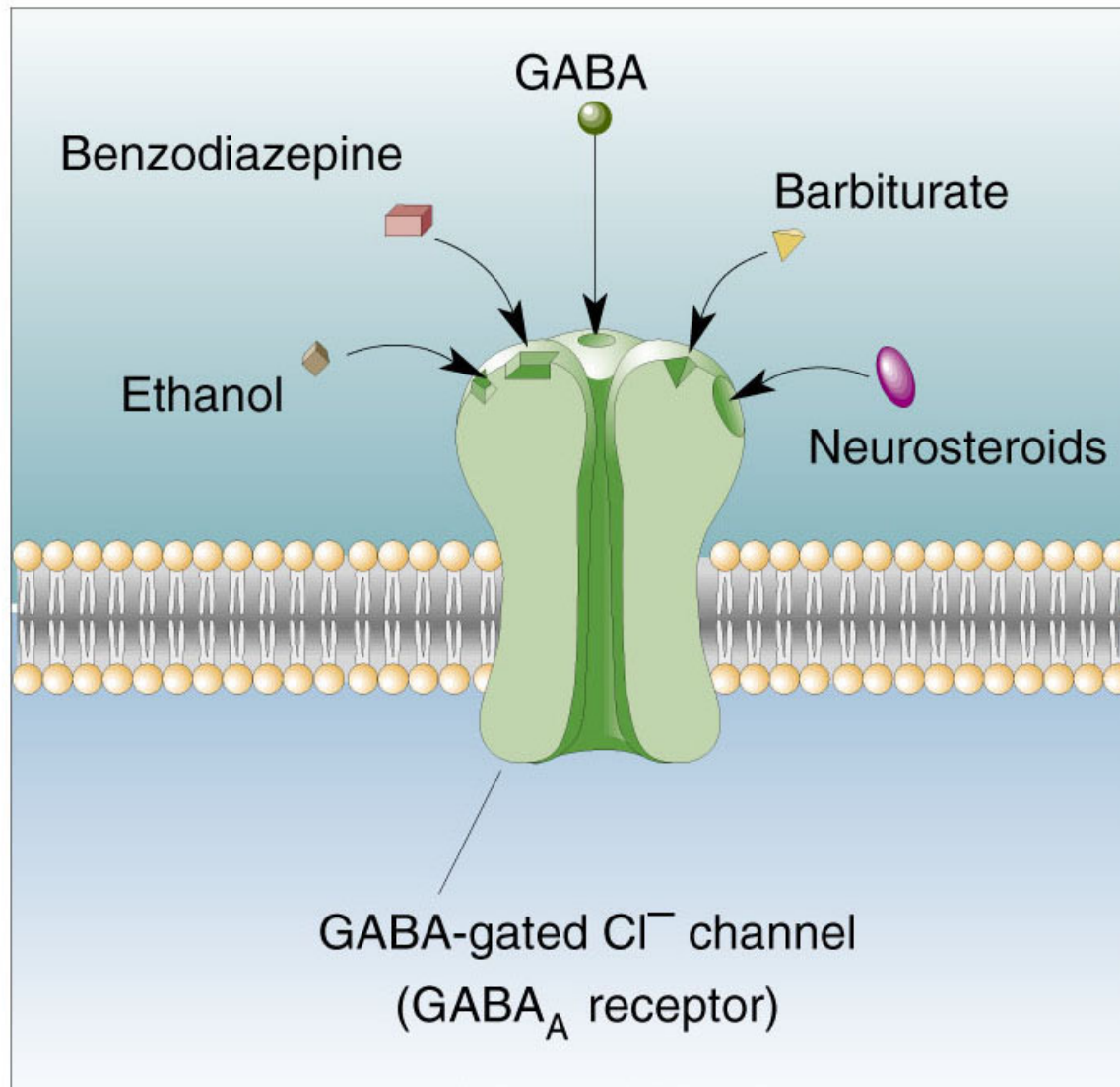


Pentobarbital  
Phenobarbital

© 2001 Lippincott Williams & Wilkins

# Sites et modulateurs allostériques des récepteurs GABA-A

Diazepam  
Tetrazeepam



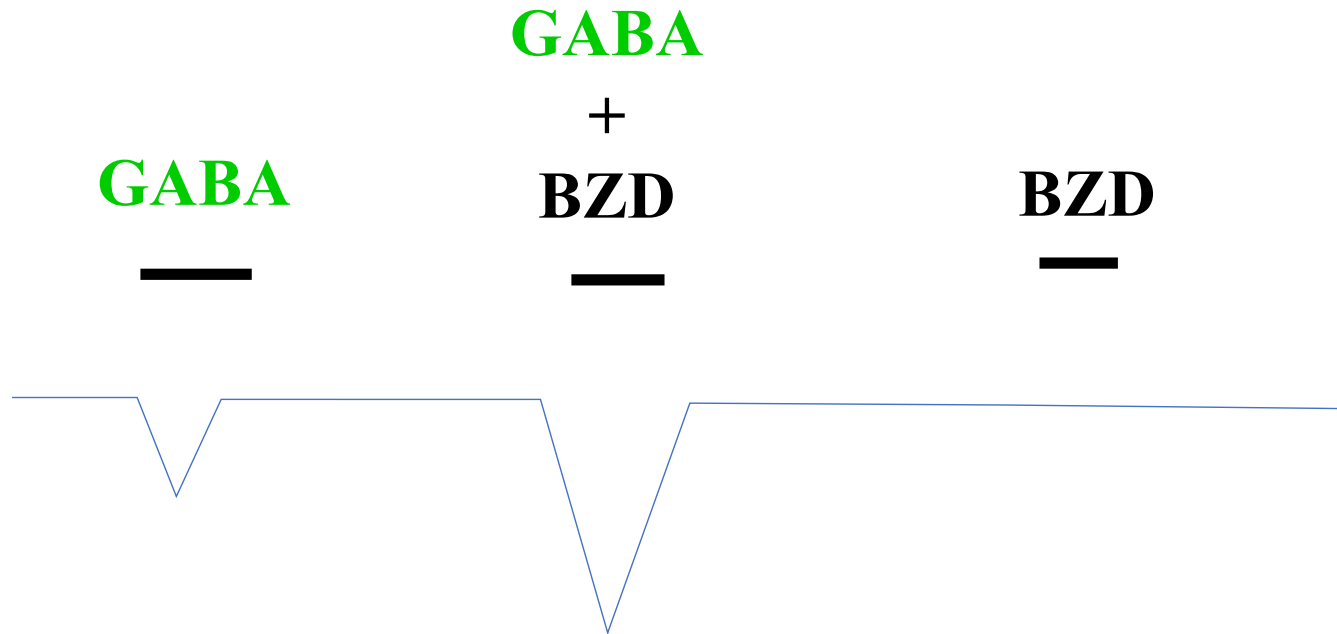
Pentobarbital  
Phenobarbital

Brexanolone

© 2001 Lippincott Williams & Wilkins



# Action pharmacologique des benzodiazépines



# Molécules interagissant sur le système GABA utilisées en clinique

- **Benzodiazepines** : ex : diazepam (Valium). 5 effets principaux:

# Molécules interagissant sur le système GABA utilisées en clinique

- **Benzodiazepines** : ex : diazepam (Valium). 5 effets principaux:

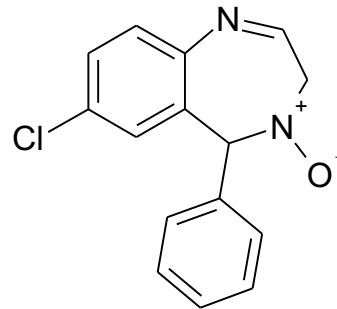
Hypnotiques

Anxiolytiques

Myorelaxants

AntiConvulsivants

Sédatifs



# Molécules interagissant sur le système GABA utilisées en clinique

- **Benzodiazepines** : ex : diazepam (Valium). 5 effets principaux:

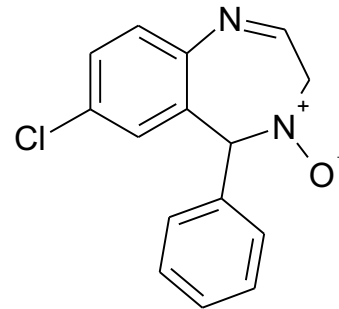
Hypnotiques

Anxiolytiques

Myorelaxants

AntiConvulsivants

Sédatifs

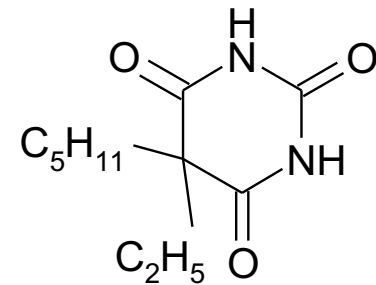


**Flumazenil** antagoniste du site des benzodiazépines

- Bloque les effets des BZD : ne modifie pas la fixation de GABA sur son récepteur : ne modifie pas la transmission GABA
- Flumazénil : utilisé en réa : intoxic Aiguës par BZD

# Molécules interagissant sur le système GABA utilisées en clinique

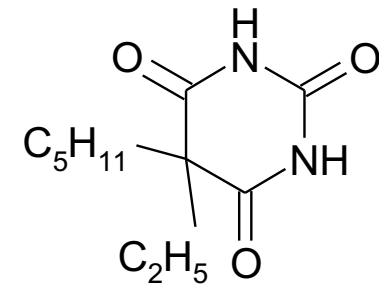
- Anesthésiques Généraux



# Molécules interagissant sur le système GABA utilisées en clinique

- Anesthésiques Généraux

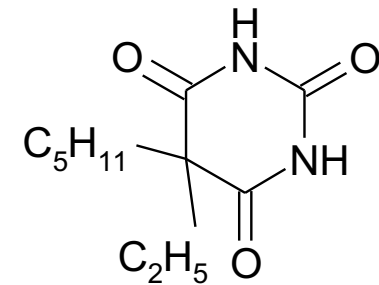
- Pentobarbital, phenobarbital (Gardenal©)



# Molécules interagissant sur le système GABA utilisées en clinique

- **Anesthésiques Généraux**

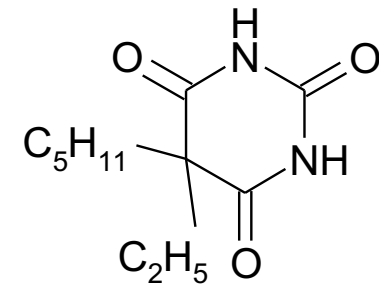
- Pentobarbital, phenobarbital (Gardenal©)
- Solvants volatils : ex isoflurane, halothane



# Molécules interagissant sur le système GABA utilisées en clinique

- **Anesthésiques Généraux**

- Pentobarbital, phenobarbital (Gardenal©)
- Solvants volatils : ex isoflurane, halothane
- Propofol
- Neurostéroïdes : alfaxalone
- Midazolam





# Molécules interagissant sur le système GABA/Glu utilisées dans l'épilepsie

# Molécules interagissant sur le système GABA/Glu utilisées dans l'épilepsie

- EPILSEPSIE = Perturbation de l'excitabilité neuronale

# Molécules interagissant sur le système GABA/Glu utilisées dans l'épilepsie

- EPILSEPSIE = Perturbation de l'excitabilité neuronale
  - Par diminution de la transmission Inhibitrice, GABA
  - Par augmentation de la Transmission Excitatrice, GLUTAMATE

# Molécules interagissant sur le système GABA/Glu utilisées dans l'épilepsie

- EPILSEPSIE = Perturbation de l'excitabilité neuronale
  - Par diminution de la transmission Inhibitrice, GABA
  - Par augmentation de la Transmission Excitatrice, GLUTAMATE
- Les substances qui diminuent la Transmission GABA sont épileptogènes

# Molécules interagissant sur le système GABA/Glu utilisées dans l'épilepsie

1) Par augmentation de la concentration de GABA (pré et/ou post synaptiques)

# Molécules interagissant sur le système GABA/Glu utilisées dans l'épilepsie

## 1) Par augmentation de la concentration de GABA (pré et/ou post synaptiques)

- Gabapentine, Prégabaline : active GAD

# Molécules interagissant sur le système GABA/Glu utilisées dans l'épilepsie

## 1) Par augmentation de la concentration de GABA (pré et/ou post synaptiques)

- Gabapentine, Prégabaline : active GAD
- Valproate de Sodium (Depakine)

# Molécules interagissant sur le système GABA/Glu utilisées dans l'épilepsie

## 1) Par augmentation de la concentration de GABA (pré et/ou post synaptiques)

- Gabapentine, Prégabaline : active GAD
- Valproate de Sodium (Depakine)
  - Active GAD
  - Inhibe GABA-T



# Molécules interagissant sur le système GABA/Glu utilisées dans l'épilepsie

## 1) Par augmentation de la concentration de GABA (pré et/ou post synaptiques)

- Gabapentine, Prégabaline : active GAD
- Valproate de Sodium (Depakine)
  - Active GAD
  - Inhibe GABA-T
- Vigabatrin : inhibe GABA-T

# Molécules interagissant sur le système GABA/Glu utilisées dans l'épilepsie

## 1) Par augmentation de la concentration de GABA (pré et/ou post synaptiques)

- Gabapentine, Prégabaline : active GAD
- Valproate de Sodium (Depakine)
  - Active GAD
  - Inhibe GABA-T
- Vigabatrin : inhibe GABA-T
  
- Tiagabine : inhibe recapture de GABA (neuronale et gliale)
- Stiripentol : inhibe la recapture du GABA

# Molécules interagissant sur le système GABA/Glu utilisées dans l'épilepsie

2) Modulateurs positifs du récepteur GABA-A : augmentent effet du GABA

# Molécules interagissant sur le système GABA/Glu utilisées dans l'épilepsie

## 2) Modulateurs positifs du récepteur GABA-A : augmentent effet du GABA

- Benzodiazépines : augmentent la fréquence d'ouverture du canal Cl<sup>-</sup>
- Barbituriques : prolongent la durée d'ouverture du Canal Cl<sup>-</sup>

# Molécules interagissant sur le système GABA/Glu utilisées dans l'épilepsie

## 2) Modulateurs positifs du récepteur GABA-A : augmentent effet du GABA

- Benzodiazépines : augmentent la fréquence d'ouverture du canal Cl<sup>-</sup>
- Barbituriques : prolongent la durée d'ouverture du Canal Cl<sup>-</sup>

## 3) Mécanismes non GABAergiques

- Phénytoïne, Carbamazepines, Lamotrigine : Stabilisent le canal Na<sup>+</sup> à l'état inactivé
- Ethosuximide : Inhibe le canal calcique de type T

**Peut on dissocier les différents effets du diazepam?  
Sont ils médiés par différentes sous-unités?**

**Il existe au niveau cérébral plusieurs sous types de récepteurs GABA-A:**

$\alpha 1/\beta 2/\gamma 2, \alpha 2/\beta 3/\gamma 2 \alpha 3/\beta 3/\gamma 2$

Les différentes BZD et le diazépam ne lient pas toutes les mêmes récepteurs. Quels effets sont associés à une sous unité?

**Deux strategies sont possibles:**

# Peut on dissocier les différents effets du diazepam? Sont ils médiés par différentes sous-unités?

**Il existe au niveau cérébral plusieurs sous types de récepteurs GABA-A:**

$\alpha 1/\beta 2/\gamma 2$ ,  $\alpha 2/\beta 3/\gamma 2$   $\alpha 3/\beta 3/\gamma 2$

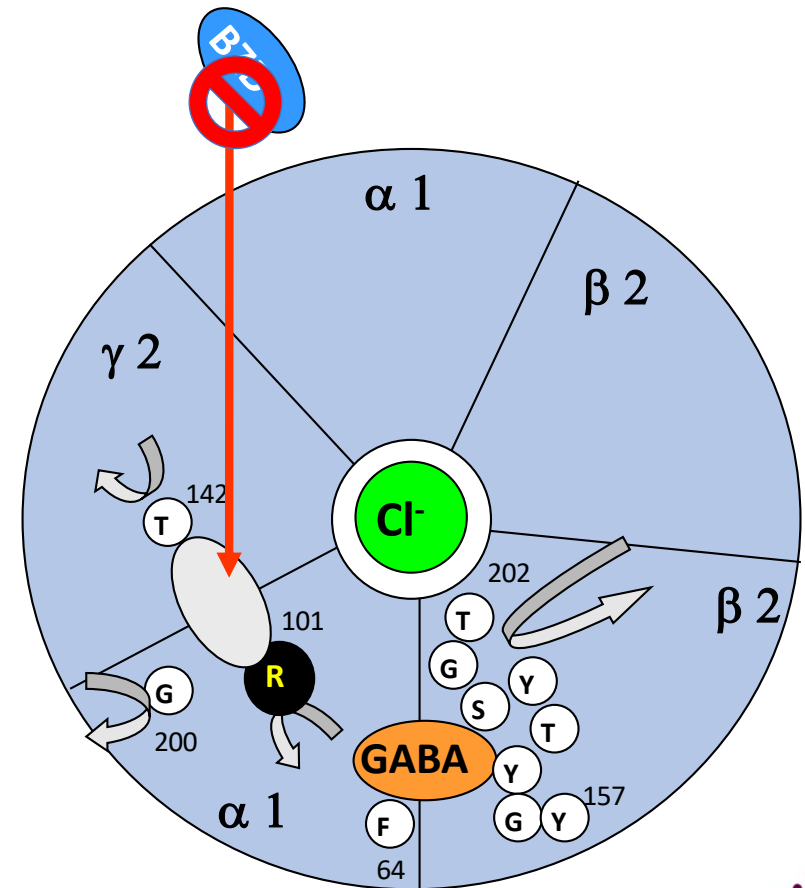
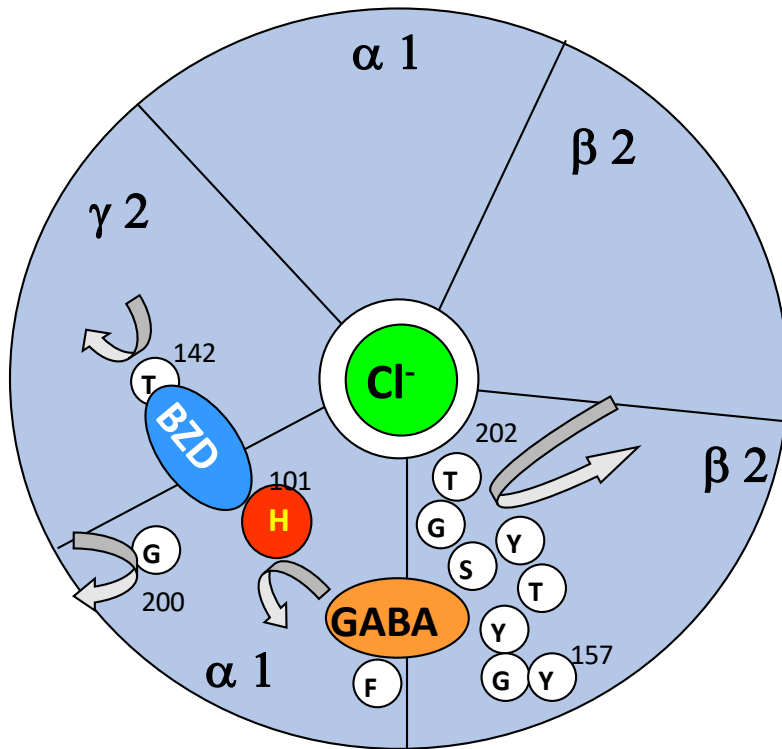
Les différentes BZD et le diazepam ne lient pas toutes les mêmes récepteurs. Quels effets sont associés à une sous unité?

**Deux stratégies sont possibles:**

- 1) Fabriquer des souris transgéniques avec une sous-unité ne liant pas le diazepam
- 2) Développer des ligands sélectifs de certaines sous-unités

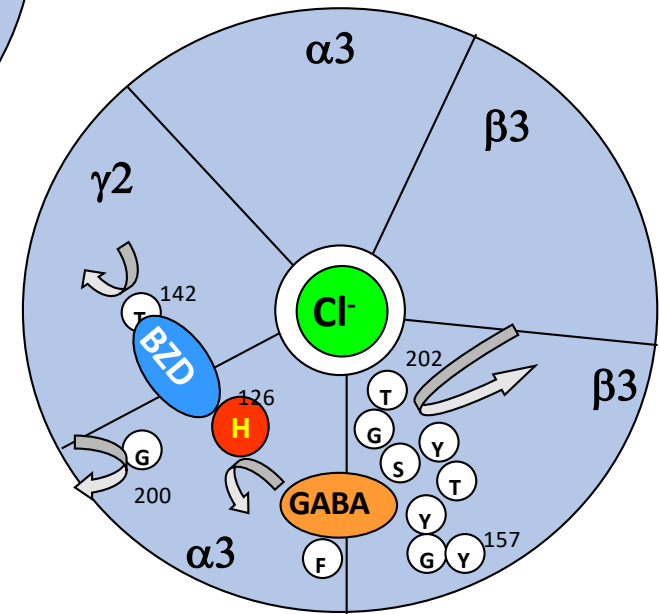
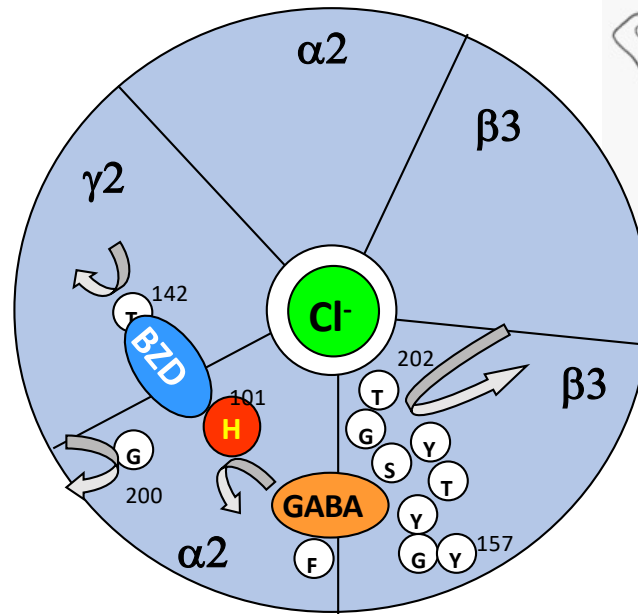
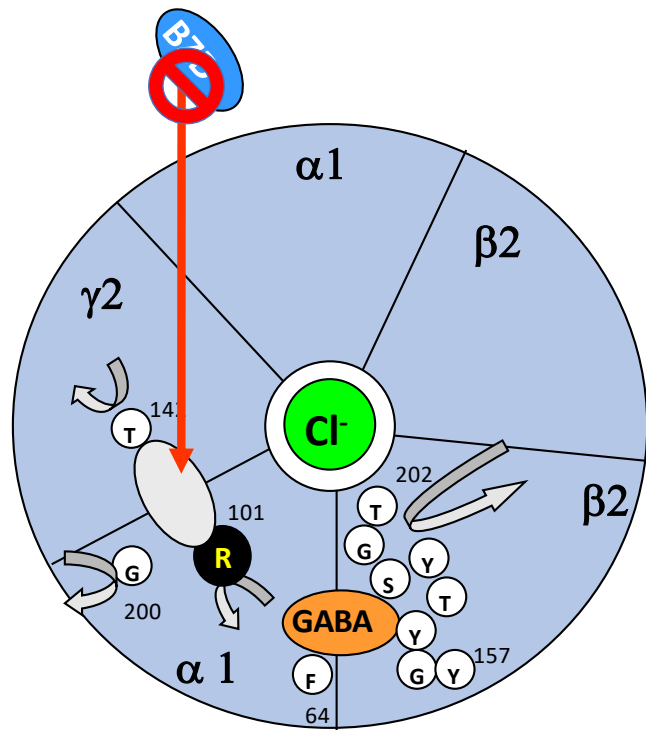
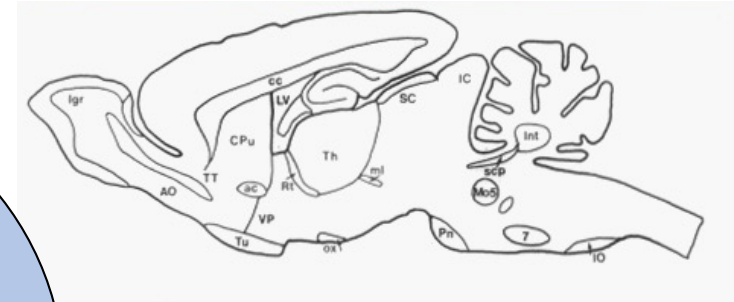
# Sites de liaison des BZD sur le récepteur GABA-A

- Le site de liaison aux BZD est constitué d'AA connus (déterminés, par Bio Mol, Biochime et pharmaco)
- Histidine en position 101 sur  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  et 126 en  $\alpha 3$

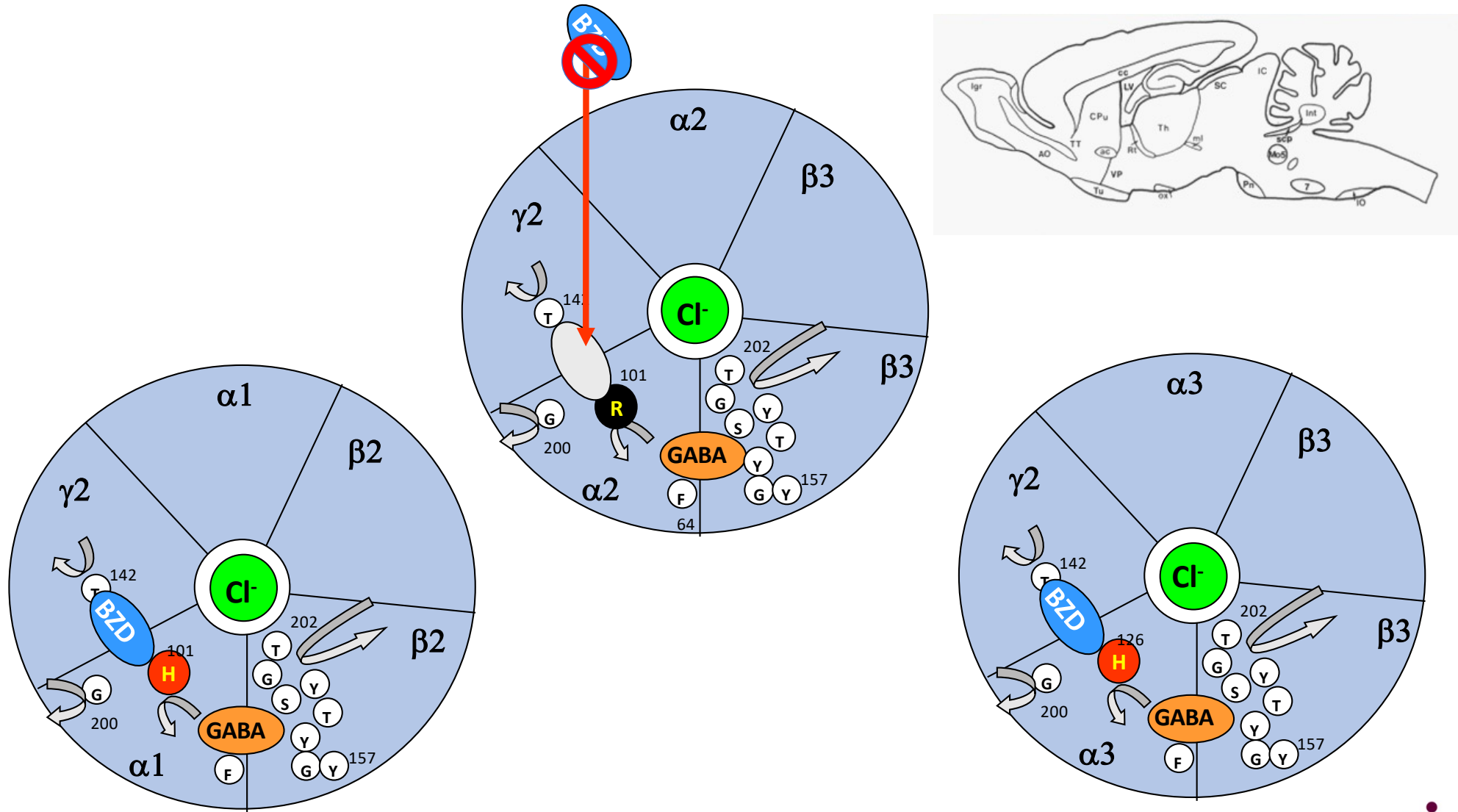




# Types de récepteurs GABA-A chez les souris $\alpha 1$ H101R



# Types de récepteurs GABA-A chez les souris $\alpha 2$ H101R



# Q1: Expériences de marquage / binding

Sauvage



$\alpha 1H101R$



**Immunohistochimie anti  $\alpha 1$**

Rudolph, U. *et al. Nature* **401**, 796–800 (1999).

**Que concluez vous de cette expérience ?**

# Q1: Expériences de marquage / binding

Sauvage

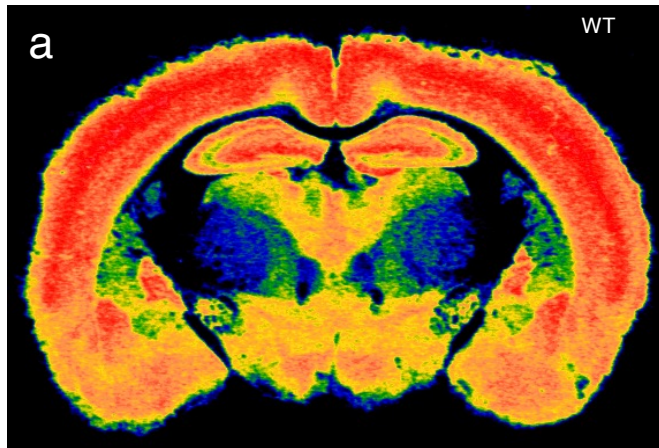


$\alpha 1H101R$

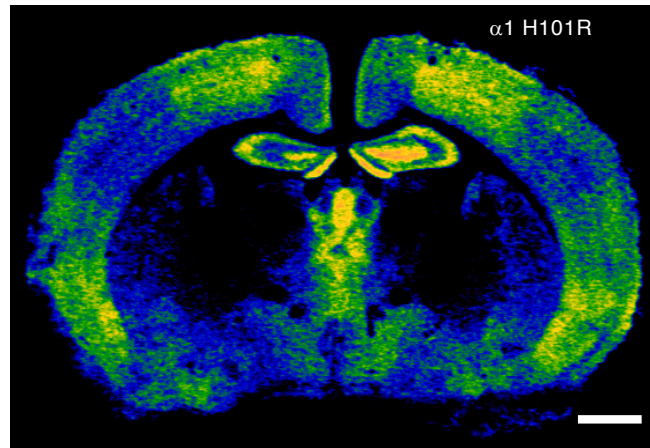


Immunohistochimie anti  $\alpha 1$

Rudolph, U. *et al. Nature* **401**, 796–800 (1999).



Sous types  $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3, \alpha 5$



Sous types  $\alpha 1^*, \alpha 2, \alpha 3, \alpha 5$

Binding  
[<sup>3</sup>H]-Flumazenil

McKernan, R. M. *et al. Nat. Neurosci.* **3**, 587–592 (2000).

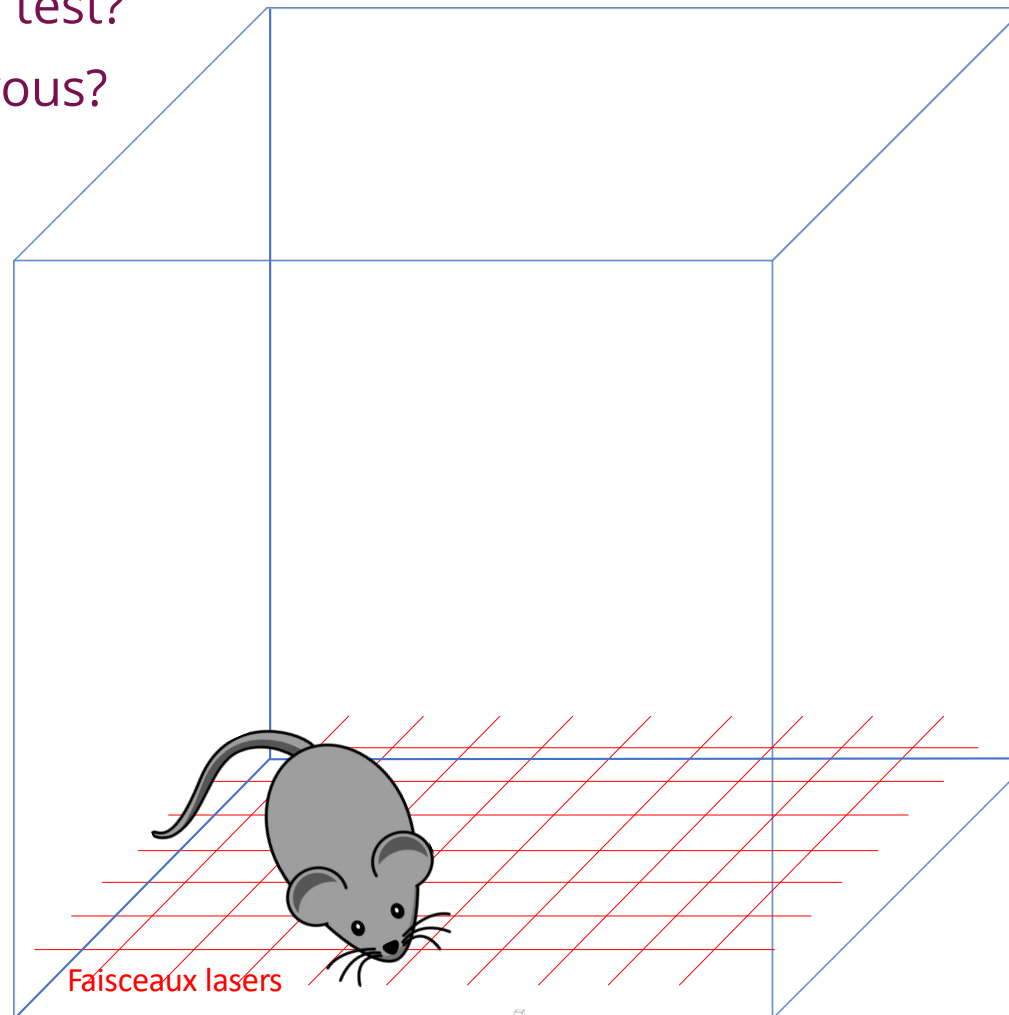
Que concluez vous de cette expérience ?

## Q2: Associez le test comportemental, les effets recherchés, la (les) sous-unité(s) responsable(s) de l'effet.

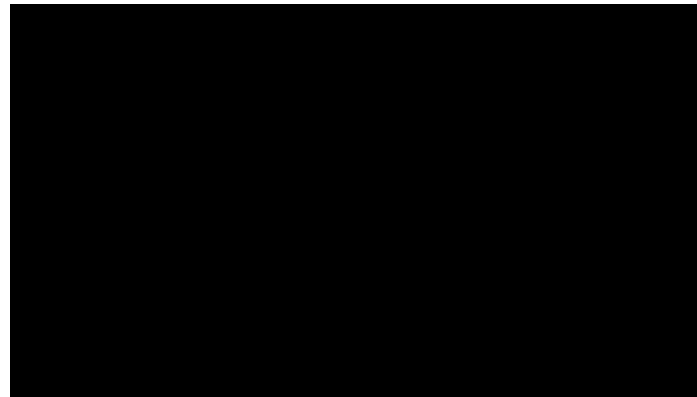
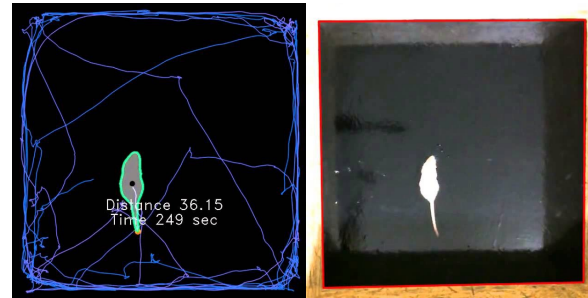
Test	Activité	Sous - unité
Cage Crossing		
Rotarod		
Pentylentetrazole Test		
Labyrinthe en croix surélevée		
Piscine de Morris		

# Test #1 : Test du Cage Crossing

- Que mesure ce test?
- Que concluez vous?

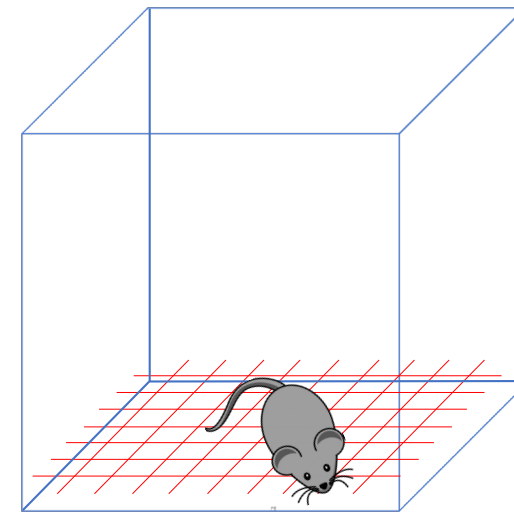


# Open Field Test

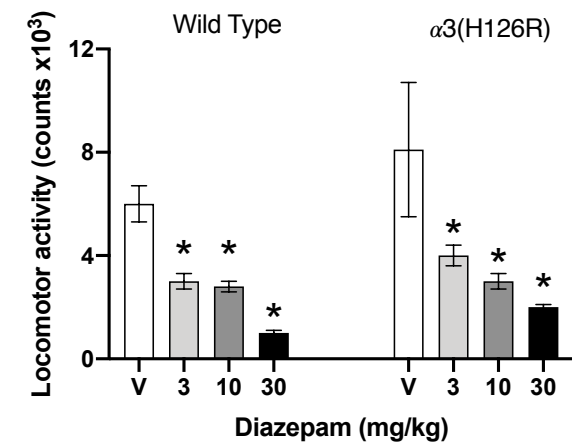
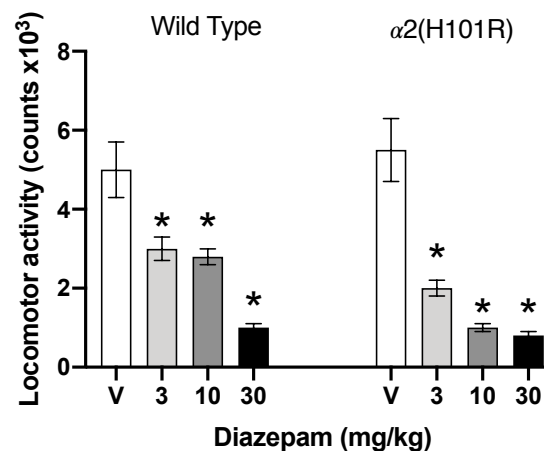
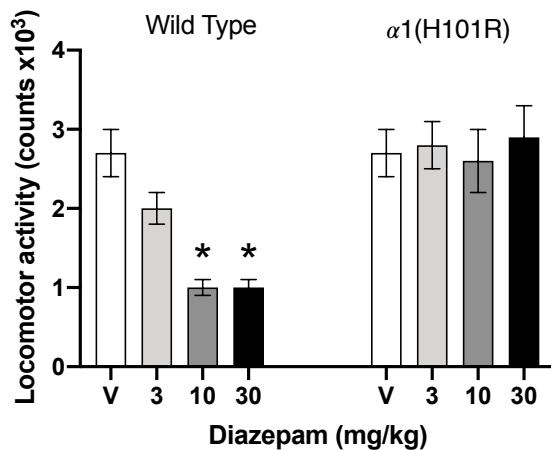


# Test #1 : Test du Cage Crossing

- Que mesure ce test?
- Que concluez vous?



Faisceaux lasers

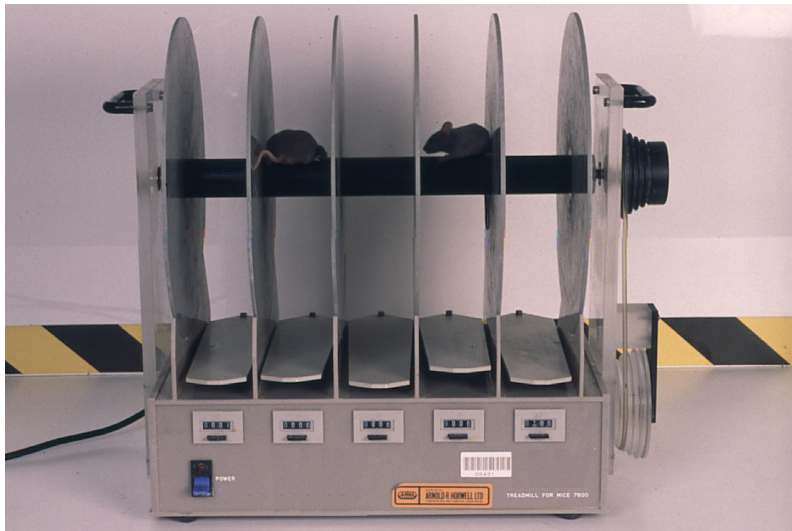


\*p < 0.05 vs groupe Vehicle



# Test #2 : Rotarod

- Que mesure ce test?
- Que concluez vous?

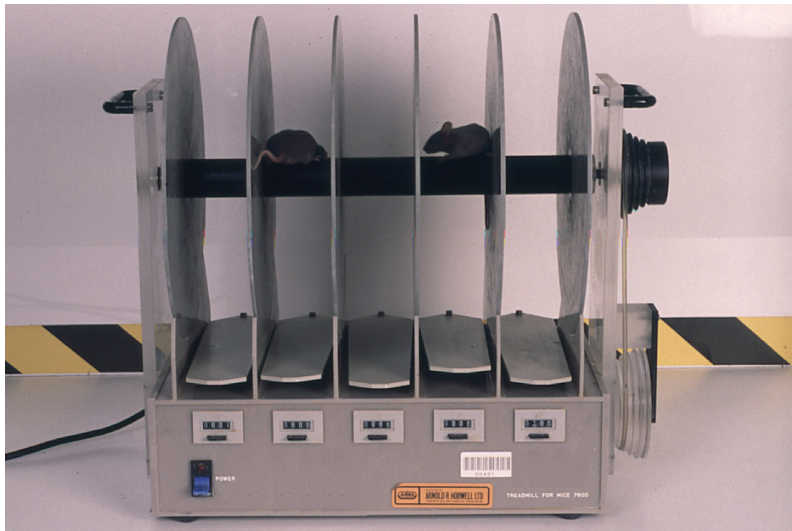


Test Rotarod

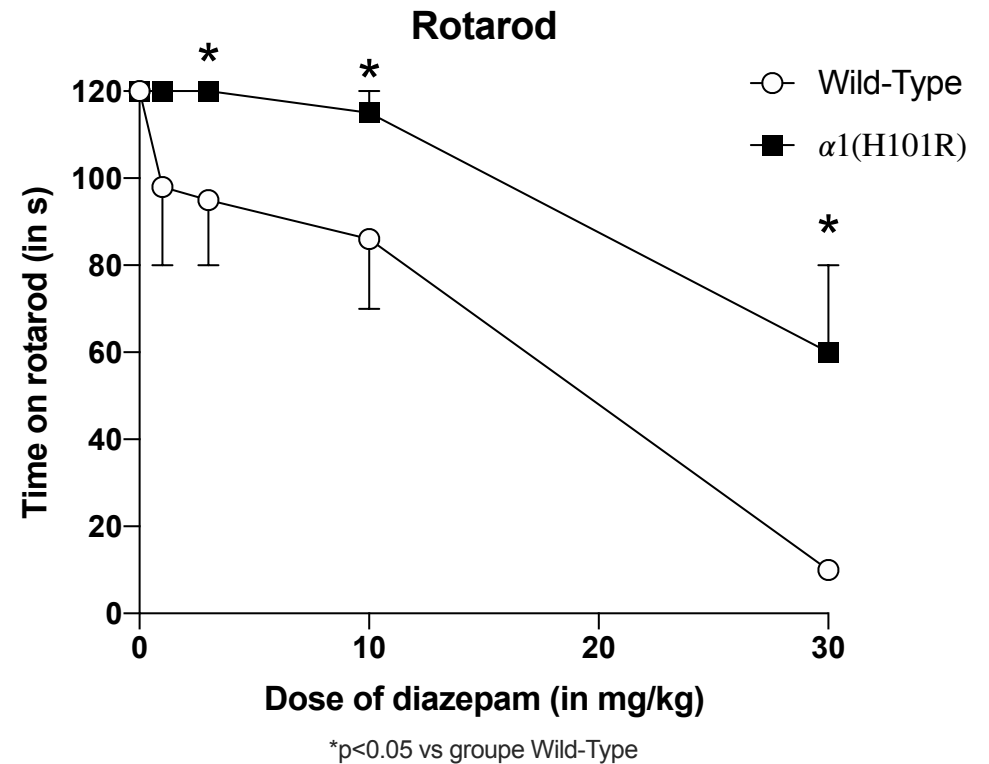


# Test #2 : Rotarod

- Que mesure ce test?
- Que concluez vous?



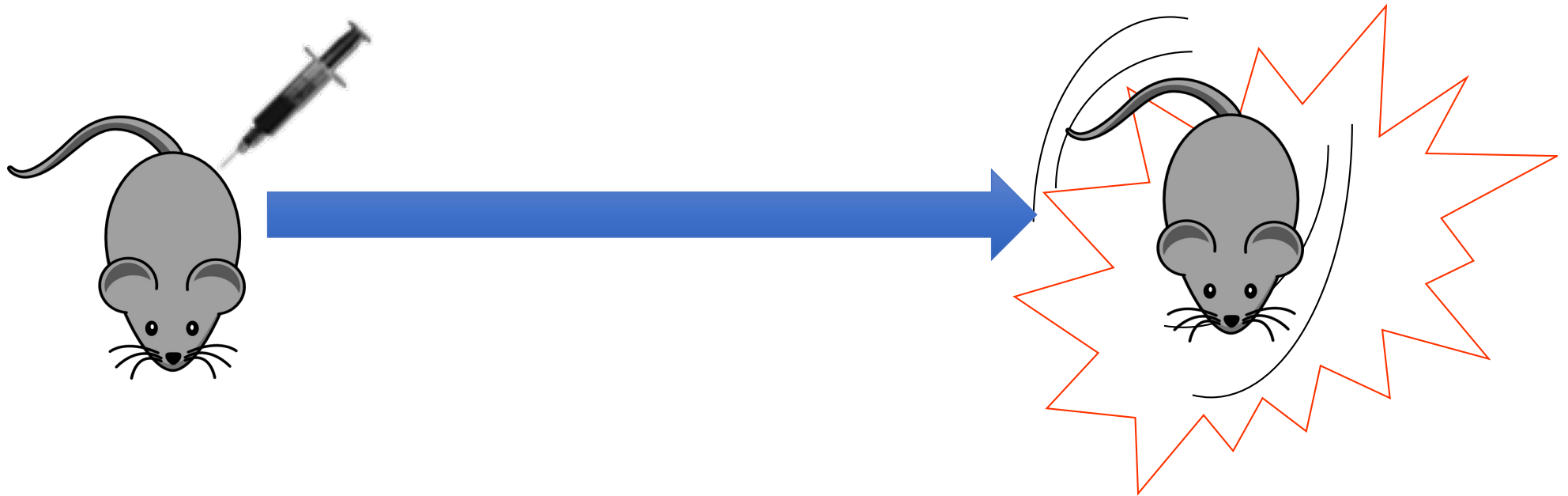
Test Rotarod



# Test #3 : Pentylenetetrazole test

Pentylenetetrazole (PTZ) : antagoniste non compétitif GABA-A, proconvulsivant

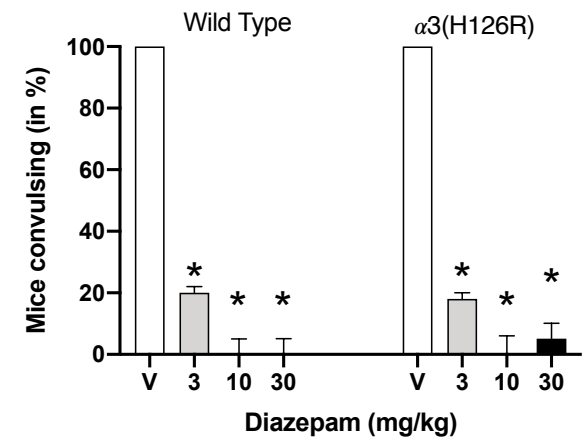
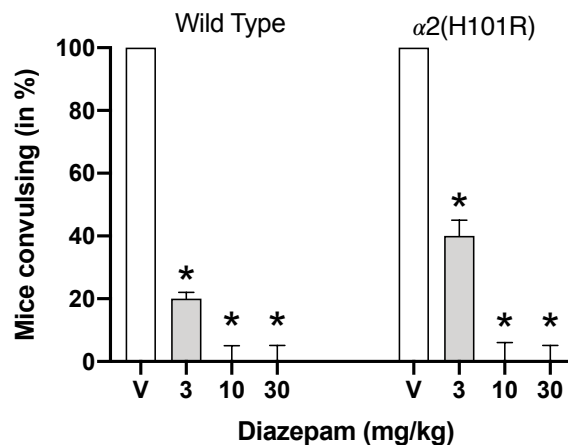
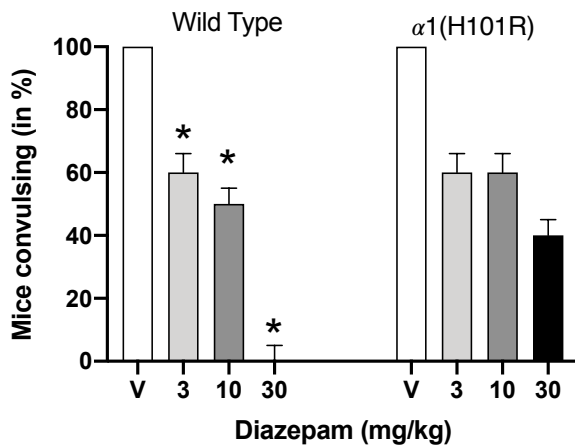
- Que mesure ce test?
- Que concluez vous?



# Test #3 : Pentylentetrazole test

Pentylentetrazole (PTZ) : antagoniste non compétitif GABA-A, proconvulsivant

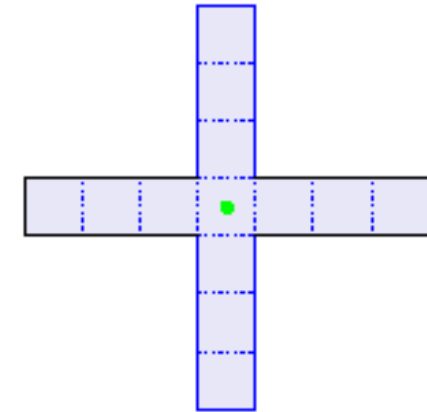
- Que mesure ce test?
- Que concluez vous?



\*p<0.05 vs groupe Vehicle

# Test #4: labyrinthe en croix surélevé

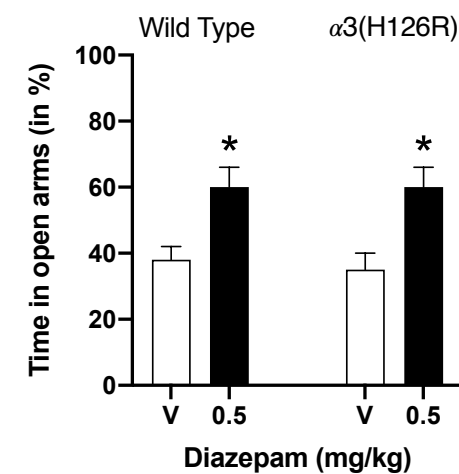
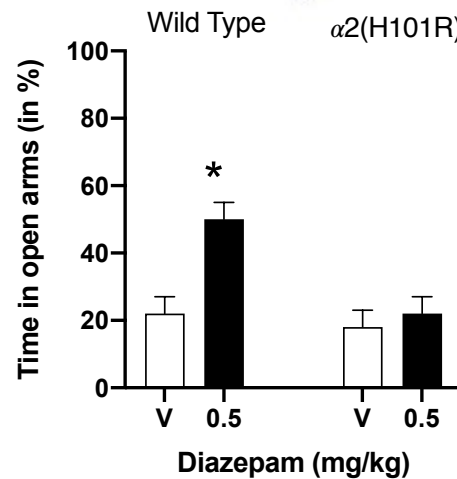
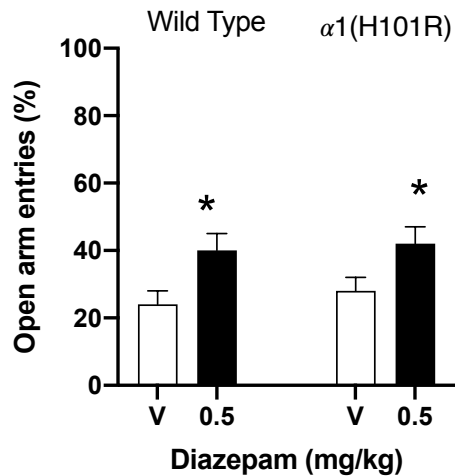
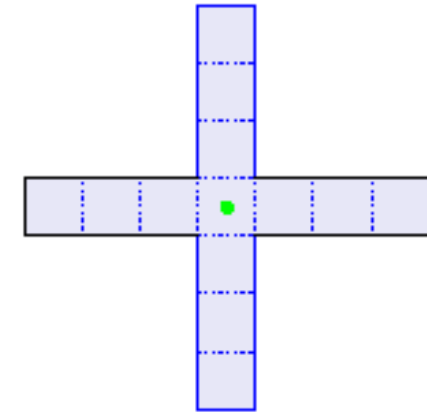
- Quel type de comportement mesure ce test?



From Rudolph et al., 1999

# Test #4: labyrinthe en croix surélevé

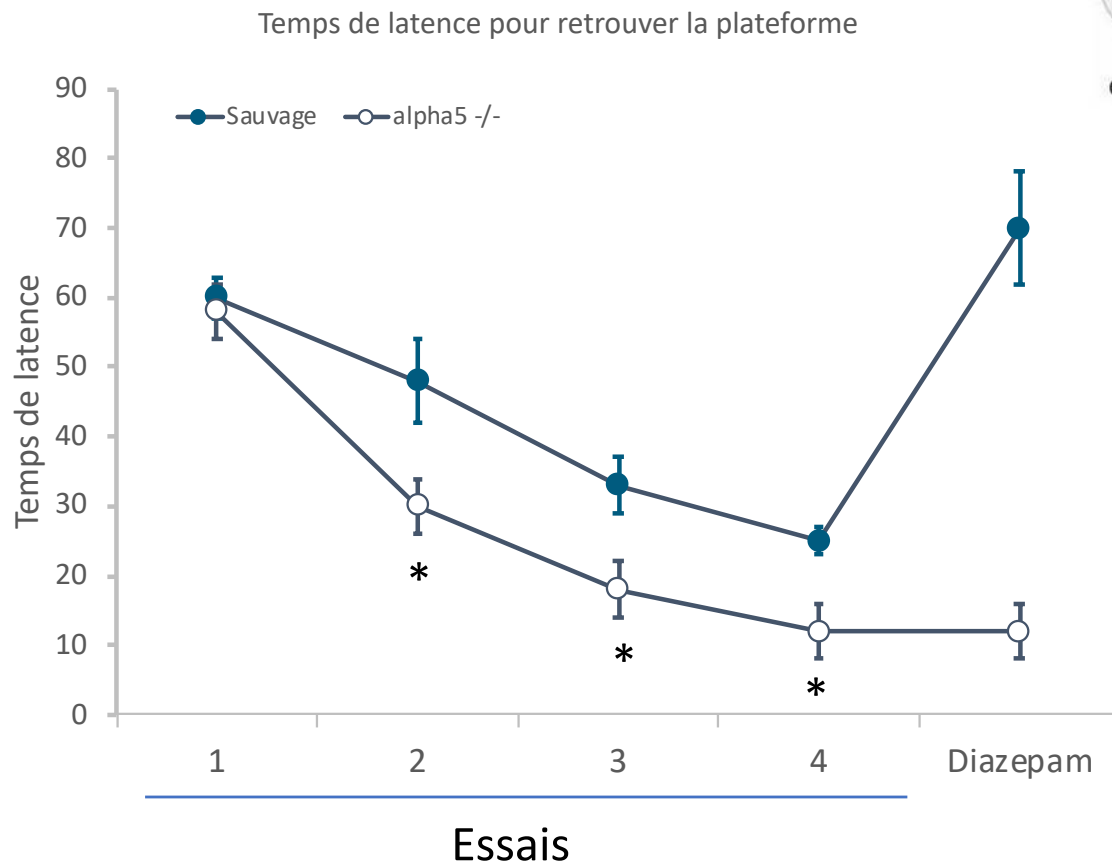
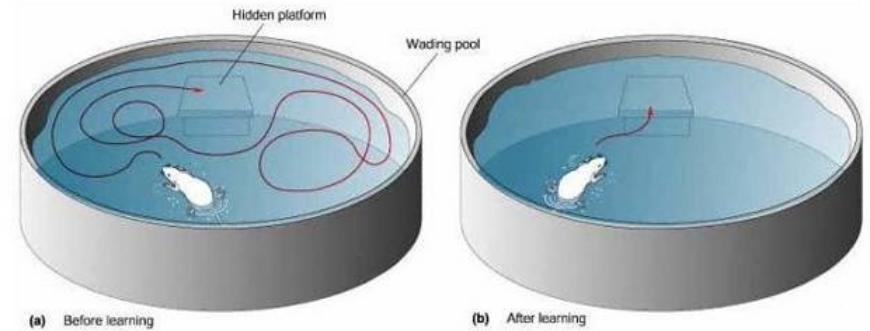
- Quel type de comportement mesure ce test?
- Que concluez vous?



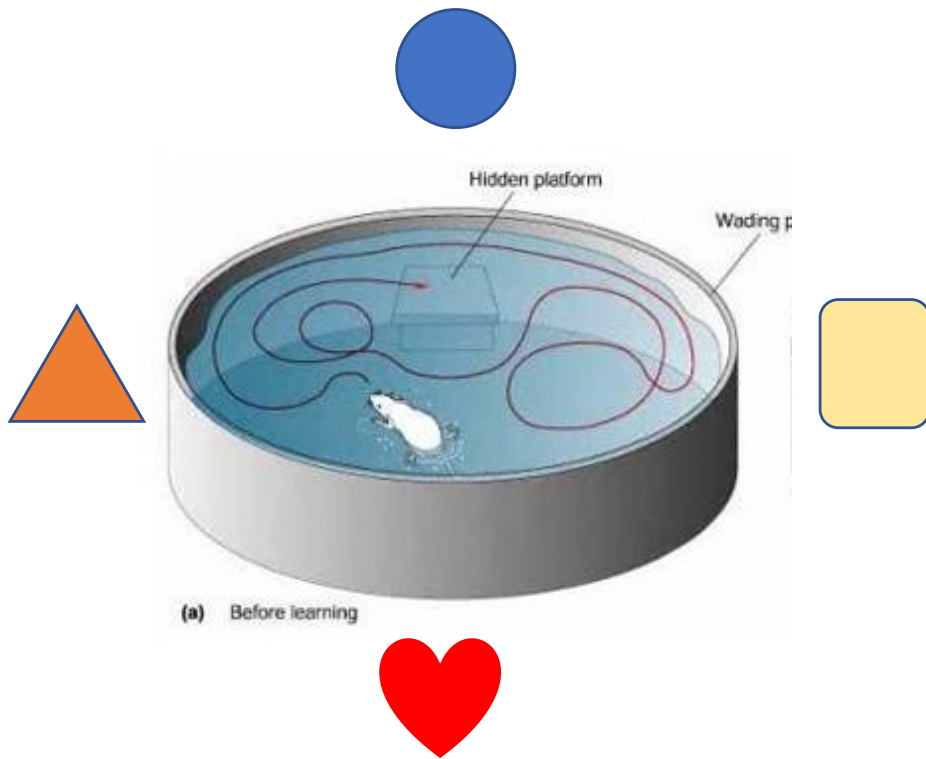
\*p<0.05 vs groupe Vehicle

From Rudolph et al., 1999

# Test #5 : Piscine de Morris

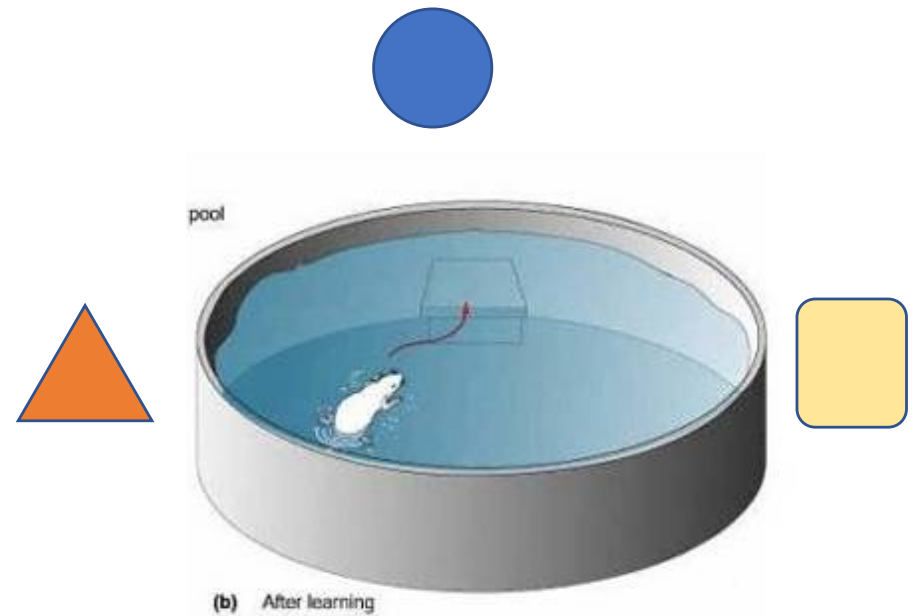
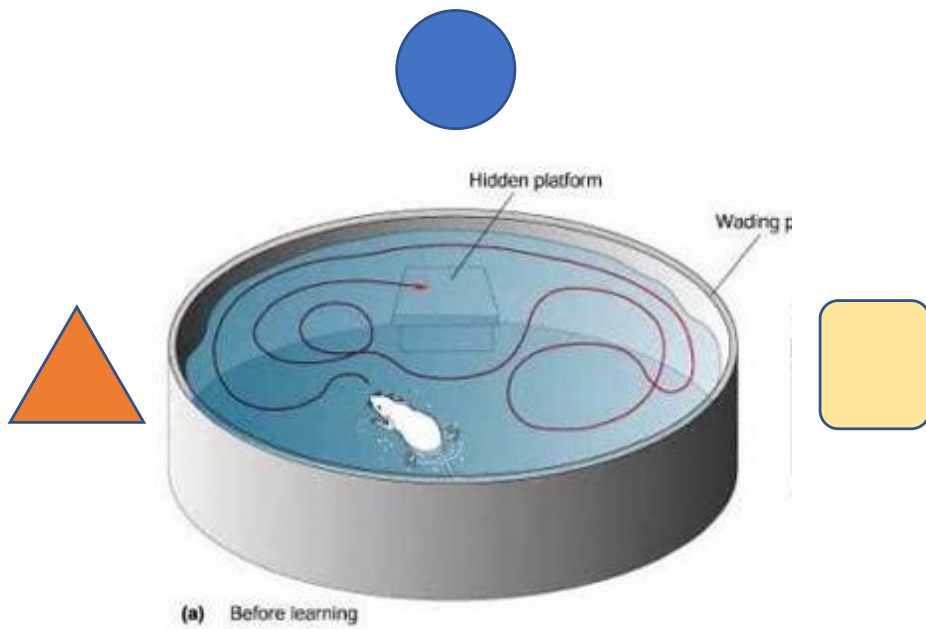


# Test #5 : Piscine de Morris





# Test #5 : Piscine de Morris

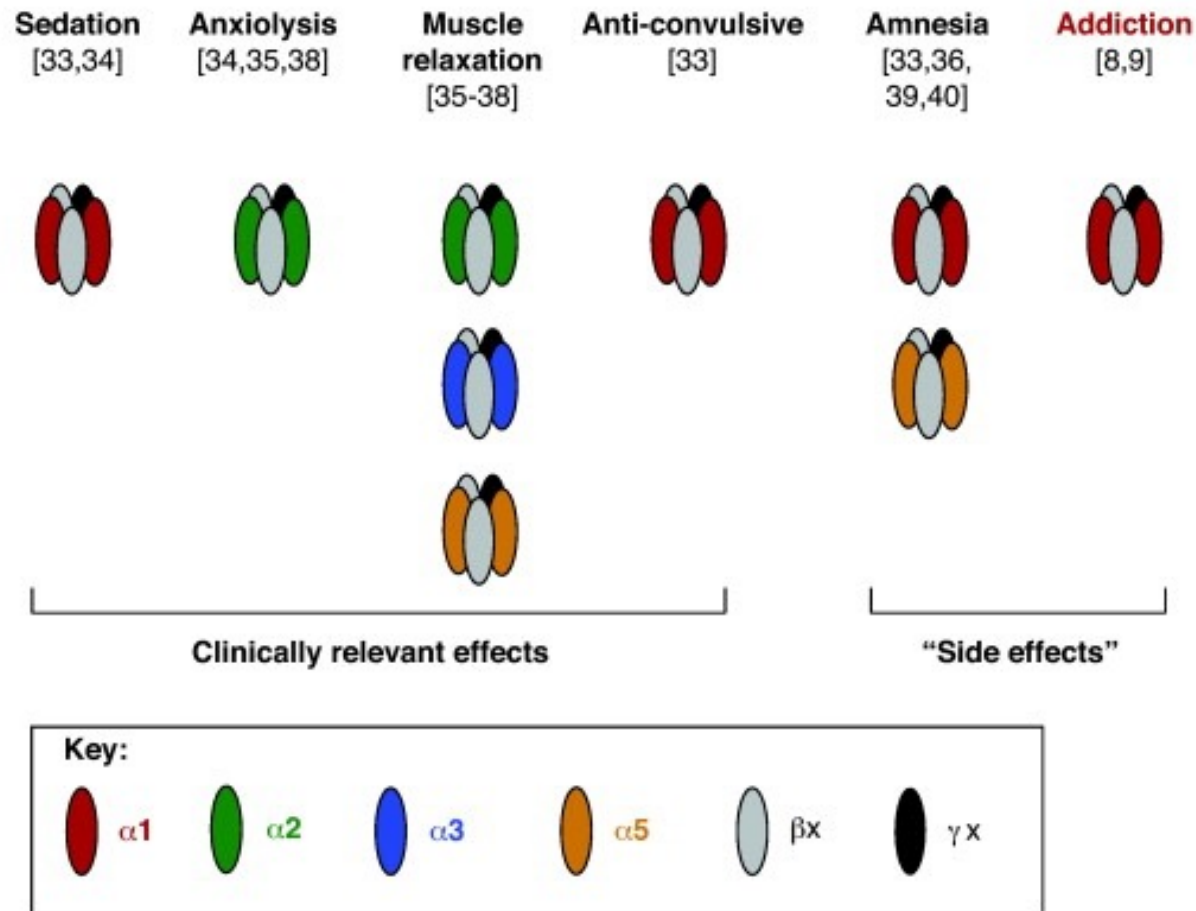


## Q2: Associez le test comportemental, les effets recherchés, la (les) sous-unité(s) responsable(s) de l'effet

Test	Activité	Sous - unité
Cage Crossing	sédative	médié par $\alpha 1$
Rotarod	myorelaxante	partiellement médié par $\alpha 1$
Pentylentetrazole Test	anticonvulsivante	partiellement médié par $\alpha 1$
Labyrinthe en croix surélevée	anxiolytique	médié par $\alpha 2$
Piscine de Morris	amnésiante	Médié par $\alpha 5$

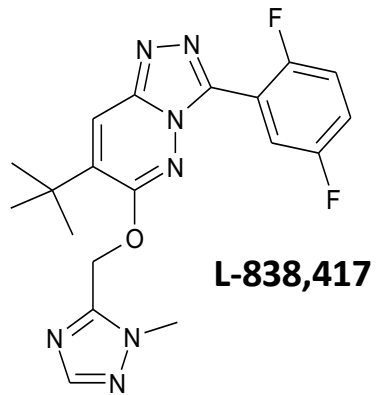
**Trouver un agoniste sélectif  $\alpha 2$  permettrait d'avoir un anxiolytique non sédatif (utilisable la journée)**

# Rappel benzodiazépines



TRENDS in Neurosciences

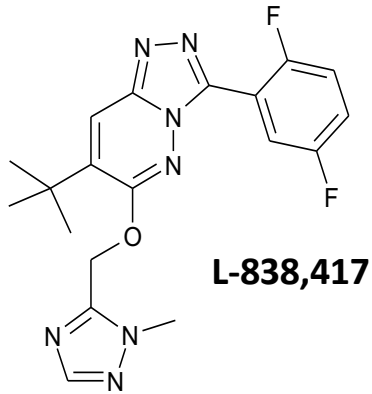
# Q3a: Soit la molécule L-838,417...



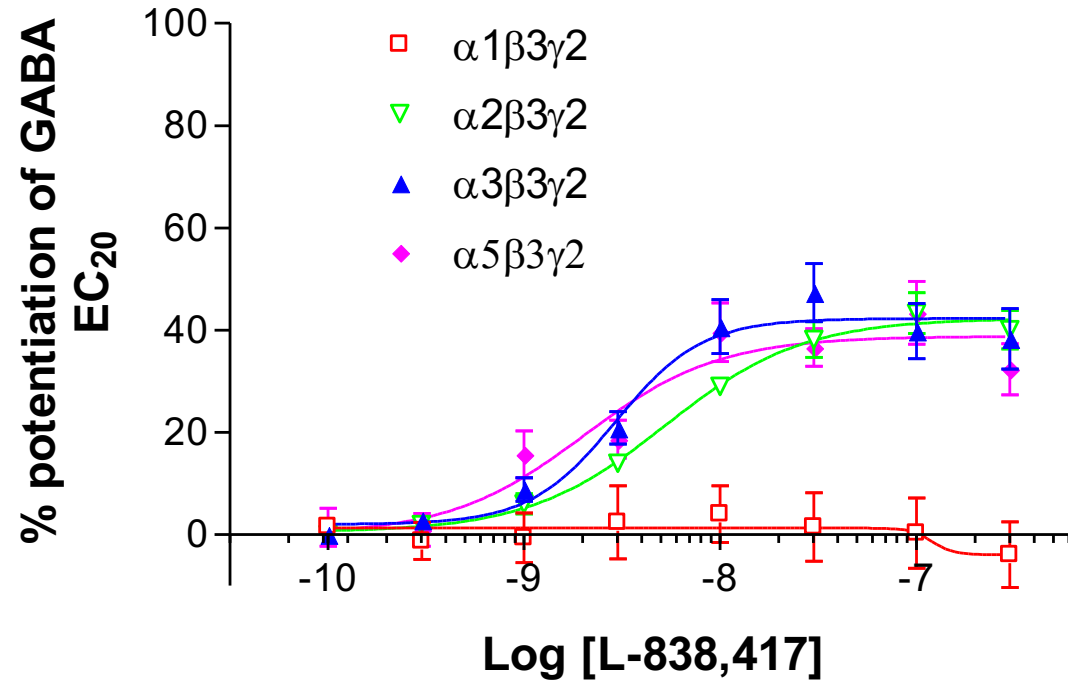
Type de récepteur	Binding Ki (nM)
$\alpha 1\beta 3\gamma 2$	0.79 +/- 0.16
$\alpha 2\beta 3\gamma 2$	0.67 +/- 0.24
$\alpha 3\beta 3\gamma 2$	0.67 +/- 0.15
$\alpha 4\beta 3\gamma 2$	267 +/- 19
$\alpha 5\beta 3\gamma 2$	2.25 +/- 0.75
$\alpha 6\beta 3\gamma 2$	2183 +/- 65
Cerveau total de souris	1.24 +/- 0.11

- Quel type d'expérience est réalisée?
- Que concluez vous?

# Q3a: Soit la molécule L-838,417....



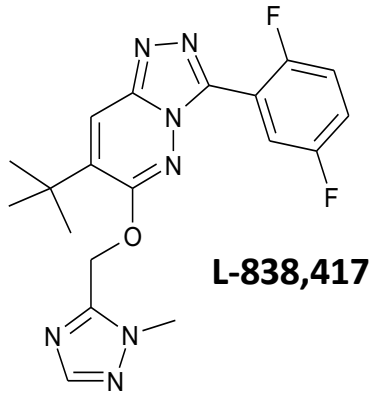
Type de récepteur	Binding Ki (nM)
$\alpha 1\beta 3\gamma 2$	0.79 +/- 0.16
$\alpha 2\beta 3\gamma 2$	0.67 +/- 0.24
$\alpha 3\beta 3\gamma 2$	0.67 +/- 0.15
$\alpha 4\beta 3\gamma 2$	267 +/- 19
$\alpha 5\beta 3\gamma 2$	2.25 +/- 0.75
$\alpha 6\beta 3\gamma 2$	2183 +/- 65
Cerveau total de souris	1.24 +/- 0.11



Que conclure quant aux propriétés de la molécule L-838,417 ?

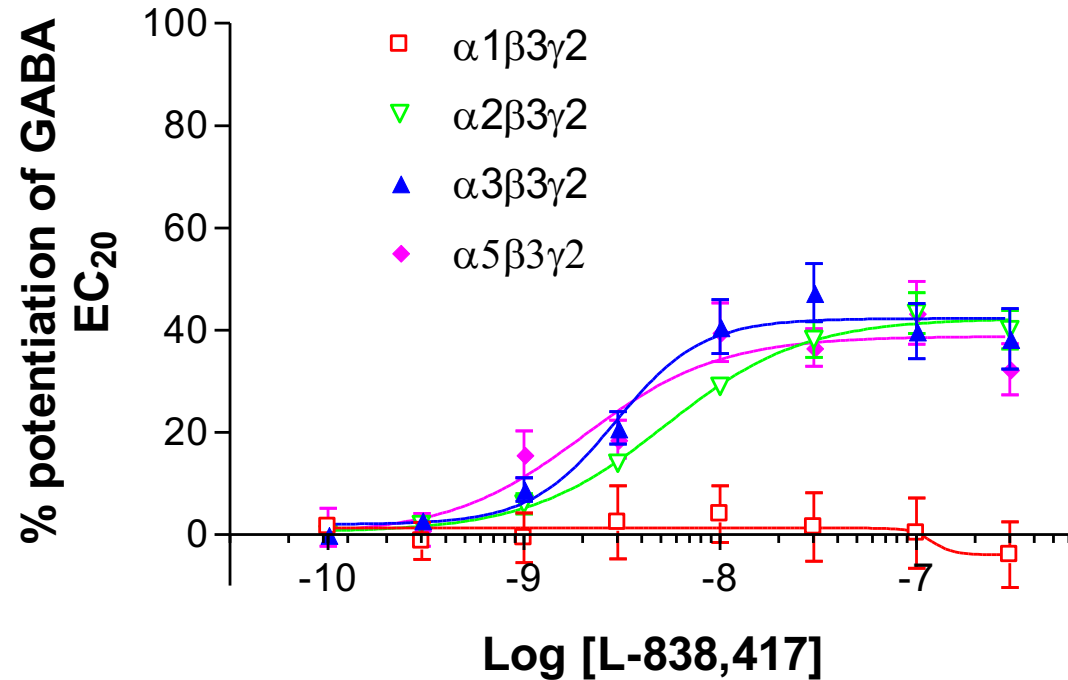
- Quel type d'expérience est réalisée?
- Que concluez vous?

# Q3a: Soit la molécule L-838,417....



Type de récepteur	Binding Ki (nM)
$\alpha 1\beta 3\gamma 2$	0.79 +/- 0.16
$\alpha 2\beta 3\gamma 2$	0.67 +/- 0.24
$\alpha 3\beta 3\gamma 2$	0.67 +/- 0.15
$\alpha 4\beta 3\gamma 2$	267 +/- 19
$\alpha 5\beta 3\gamma 2$	2.25 +/- 0.75
$\alpha 6\beta 3\gamma 2$	2183 +/- 65
Cerveau total de souris	1.24 +/- 0.11

- Quel type d'expérience est réalisée?
- Que concluez vous?

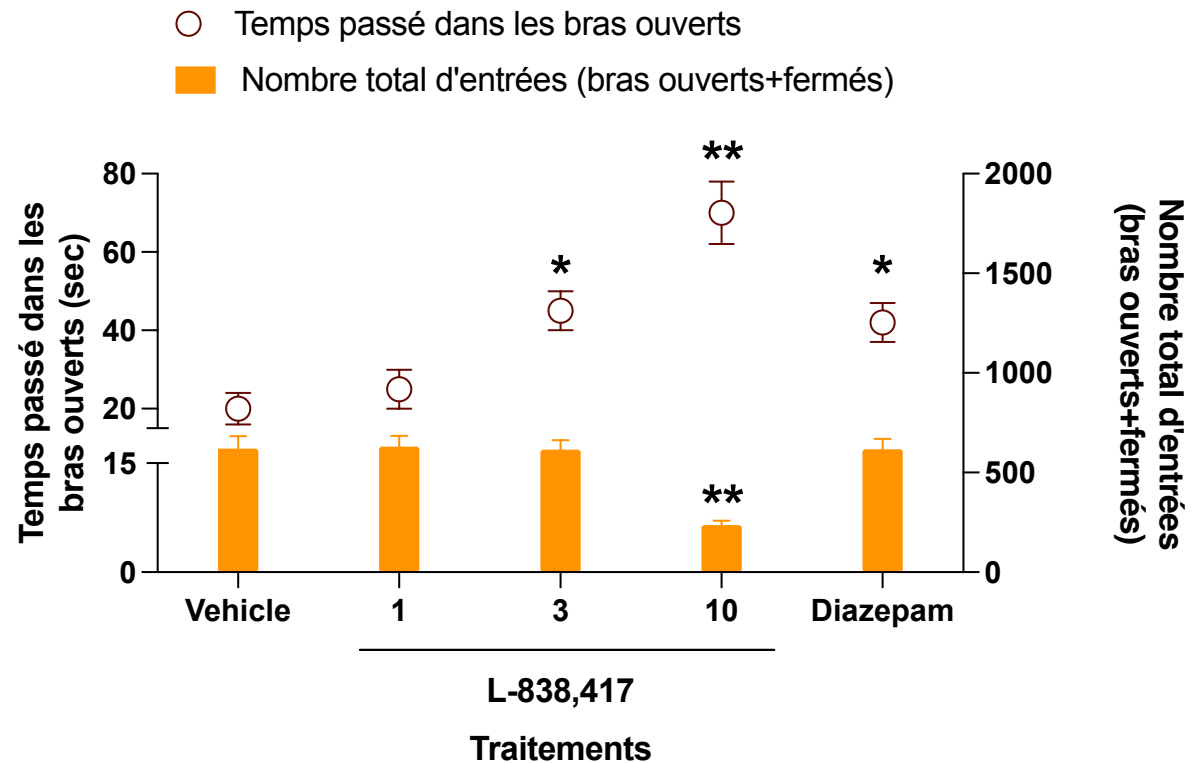


Que conclure quant aux propriétés de la molécule L-838,417 ?

L-838,417 :

antagoniste de  $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ s et  
 Modulateur allostérique positif de  $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ s,  
 $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ s et  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ s

# Q3b: Effets comportementaux du L-838,417



Quelle est l'action de la molécule L-838,417 sur le comportement des rats?  
Quelle dose choisiriez vous?