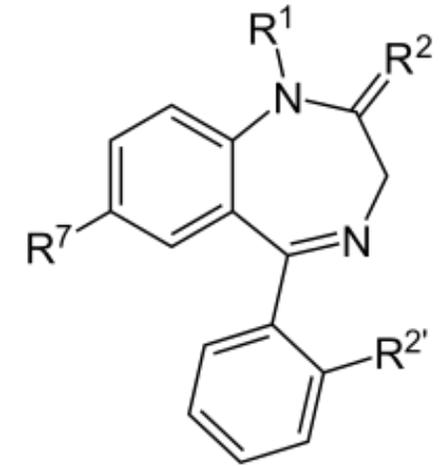




THEME 3C - Comportement et stress

TP3 - Stress chronique et benzodiazépines (BZD)

En France, près de 10% des individus ont déjà consommé des **médicaments anxiolytiques** avec plus de 64,6 millions de boîtes de **benzodiazépines (BZD)** vendues par an. Les benzodiazépines sont des **médicaments** utilisés pour calmer l'anxiété (**effet anxiolytique**), ainsi que l'agitation motrice exagérée et inadaptée (**effet myorelaxant**). Ils peuvent faciliter le retour à l'équilibre (**résilience**) après une perturbation, lorsque l'organisme n'y parvient pas seul. Les BZD sont des molécules qui agissent sur le système nerveux et en particulier sur les neurones. On cherche à identifier leur action sur les neurones pour comprendre leur efficacité contre le stress.



Problème : Comment les benzodiazépines permettent-elles de lutter contre le stress chronique ?

Matériel et données :

- Manuel BELIN p500 à 503 et Documents 1 à 6
- PC équipé du logiciel Rastop/LibMol et des logiciels sommation spatiale et sommation temporelle
- Fichiers de molécules : Récepteur au GABA seul, fixé au GABA, fixé à diverses BZD

Aides et supports :

- Fiche Protocole « Identifier l'action des BZD »
- Fiche Technique « RASTOP/LibMol »

Propositions d'activités	Capacités / Critères de réussite
<p><u>ACTIVITE : Le mode d'action des BZD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ ETAPE 1 : Proposez une stratégie pour identifier comment les BZD agissent sur les cellules nerveuses pour diminuer les effets du stress. ☎ Appelez le professeur pour vérification ➤ ETAPE 2 : Réalisez les manipulations proposées afin de déterminer les modalités de la fixation des BZD sur le récepteur à GABA. ☎ Appelez le professeur pour vérification ➤ ETAPE 3 : Récapitulez vos résultats sous une forme judicieuse. ➤ ETAPE 4 : Rédigez un texte permettant de répondre à la problématique. <p>En fin de séance, rangez le matériel et nettoyez la pailasse.</p>	<p>Recenser, extraire des informations <i>Quoi ? Comment ? Attendu ?</i></p> <p>Utiliser un logiciel (RASTOP/LibMol) <i>Utiliser les fonctions « Colorer par chaîne » et « squelette », savoir comment identifier des molécules (survol souris), présenter les molécules fixées sur le récepteur sous forme de sphères, utiliser la coloration, déterminer des longueurs au sein de la molécule.</i></p> <p>Présenter les résultats à l'écrit <i>Techniquement correct renseigné correctement, organisé pour répondre à la question (annotation, ordre des éléments pour comprendre, mots clés ...).</i></p> <p>Adopter une démarche explicative <i>On a vu que ... ; Or on sait que ... ; On conclut que ...</i> <i>Identifier la localisation du GABA et le nombre de molécules fixées, identifier la localisation de la fixation des BZD, identifier les effets sur le récepteur et sur les cellules nerveuses.</i></p> <p>Gérer et organiser le poste de travail</p>

Fiche protocole « Identifier l'action des BZD »

Matériel et protocoles d'utilisation du matériel

Matériel

- PC équipé du logiciel RASTOP/LibMol
- Fichiers de modélisation moléculaire :
 - > Récepteur GABA avec GABA (6X3X)
 - > Récepteur GABA avec GABA et Diazepam (6X3Z)
 - > Récepteur GABA avec GABA et Flumazénil (6X3U)

Lien : <https://libmol.org/>

Remarques :

- *Le GABA peut être sélectionné via le code ABU (Acide Gamma Amino Butyrique étant la signification française du GABA)*
- *Le diazépam peut être sélectionné via le code DZP*
- *Les ions chlorure peuvent être mis en évidence avec le code « _Cl »*

IDENTIFIER L'EFFET DES BZD

- 1- **Ouvrir le fichier de modélisation du récepteur au GABA fixé seulement à son ligand**
- 2- **Représenter les sous-unités protéiques en squelette, colorés par chaînes**
- 3- **Masquer les glucides**
- 4- **Sélectionner le GABA**, le colorer en **vert** et l'afficher sous forme de sphères
- 5- **Mesurer la distance** séparant les 2 molécules de GABA
- 6- **Rechercher les ions chlorure** et les mettre en évidence en **jaune** s'ils sont présents
- 7- **Faire une capture d'écran judicieuse**

☎ **Appelez le professeur pour vérification de la capture d'écran**

- 8- **Recommencer ce travail** avec le modèle moléculaire du récepteur lié au diazépam
- 9- **Mettre en évidence le diazépam en rouge**
- 10- **Faire une nouvelle capture d'écran**

☎ **Appelez le professeur pour vérification de la capture d'écran**

Matériel

- PC équipé d'une connexion internet
- Logiciel Sommatation Spatiale
- Logiciel Sommatation Temporelle

[Sommatation spatiale](#)



[Sommatation temporelle](#)



IDENTIFIER L'EFFET DES BZD

- 1- **Ouvrir l'application Sommatation spatiale**
- 2- **Identifier les variations de ddp** selon le nombre et le type de neurones(activateur ou inhibiteur)
- 3- **Faire une capture d'écran judicieuse**

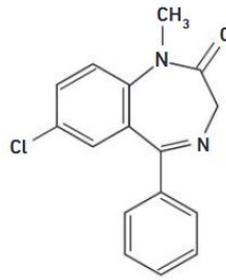
☎ **Appelez le professeur pour vérification de la capture d'écran**

- 4- **Ouvrir l'application Sommatation temporelle**
- 5- **Identifier les variations de ddp** selon l'intensité de la stimulation de départ
- 6- **Faire une capture d'écran judicieuse**

☎ **Appelez le professeur pour vérification de la capture d'écran**

Document 1 : Les benzodiazépines, BZD, médicaments anxiolytiques (doc 1 p474 BORDAS)

- Les **BZD** sont un ensemble de molécules qui possèdent une structure chimique commune : le **noyau benzodiazépine**, formé de 3 cycles aromatiques (doubles liaisons conjuguées). Les fonctions chimiques fixées sur ces cycles permettent de former diverses molécules : **diazépam** (ci-contre), **alprazolam**, **bromazépam** ...



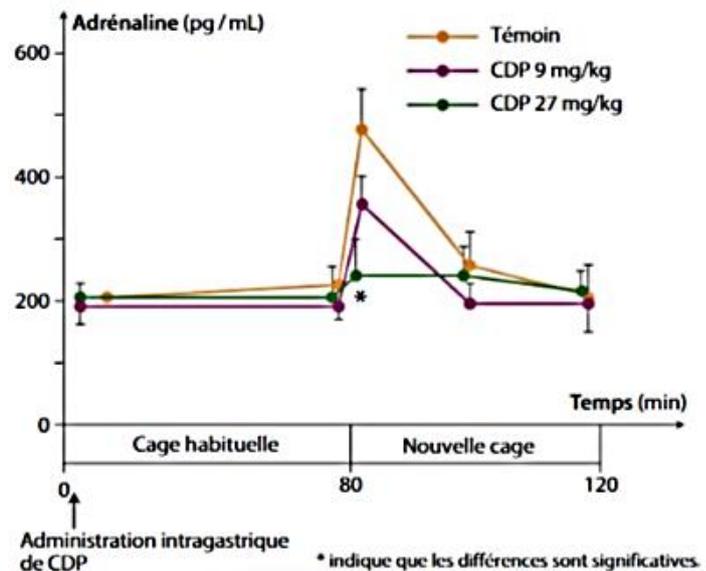
Molécule de diazépam, benzodiazépine souvent prescrite comme médicament anxiolytique.

- Ces molécules ont généralement un effet **anxiolytique** mais également des effets myorelaxants voire hypnotiques ou même amnésiants (provoque l'amnésie). Ces molécules ne doivent absolument pas être associées à de l'alcool (effet paradoxaux).

Document 2 : Effet d'une benzodiazépine sur la concentration plasmatique d'adrénaline

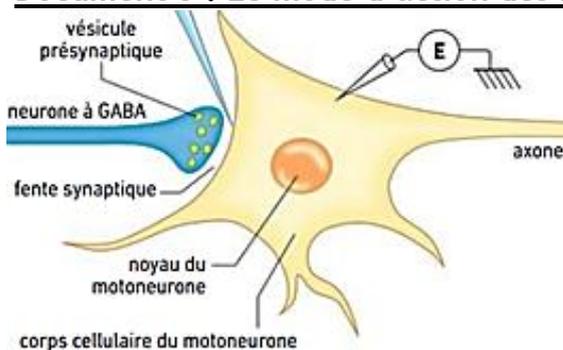
- On a évalué l'effet d'une benzodiazépine (CDP) à diverses doses (9 et 27 mg/kg). Pour cela, on a mesuré la **concentration plasmatique d'adrénaline** chez le rat au repos (cage domestique) et pendant une exposition prolongée à une nouvelle cage (stress liée à la nouveauté). Les données représentent des moyennes chez 6 animaux.

- En parallèle de ces observations, on a constaté que les influx nerveux présents dans le **nerf vague (nerf X ou parasympathique)** étaient nettement réduits.



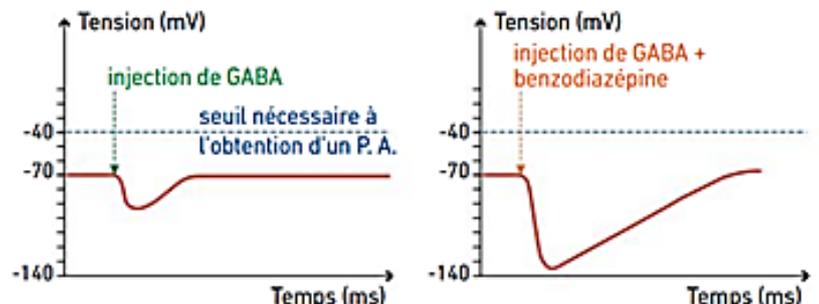
D'après Hachette, Terminale SVT Spécialité, 2020

Document 3 : Le mode d'action des BZD sur les neurones (doc 2 p474 BORDAS)



- De nombreuses études ont montré que les BZD agissent uniquement sur les synapses dans lesquelles le neurone présynaptique contient du GABA (neurone inhibiteur).

- On a enregistré la **différence de potentiel (ddp)** présente au sein du neurone (ici un motoneurone) recevant des messages d'un neurone à GABA pour évaluer la nature et l'intensité du message.

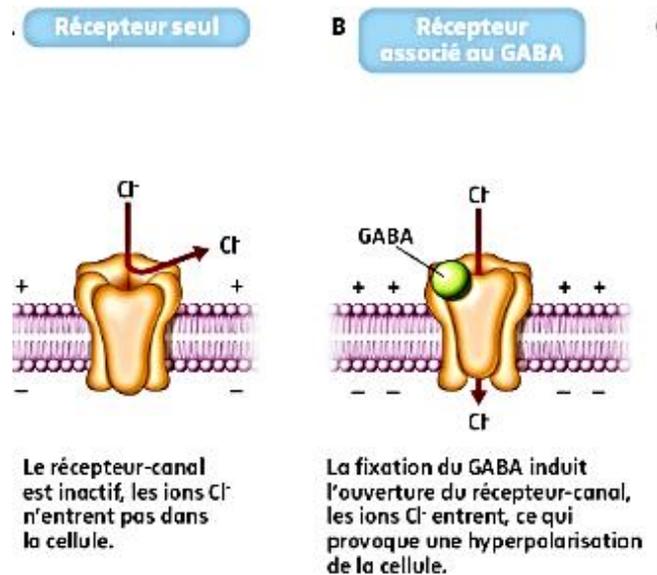


Effets d'une benzodiazépine sur une synapse entre un neurone à GABA et un motoneurone (P. A. : potentiel d'action).

- On constate une **hyperpolarisation**, ce qui correspond à un **message inhibiteur**. De plus, l'ajout de BZD renforce encore l'hyperpolarisation.

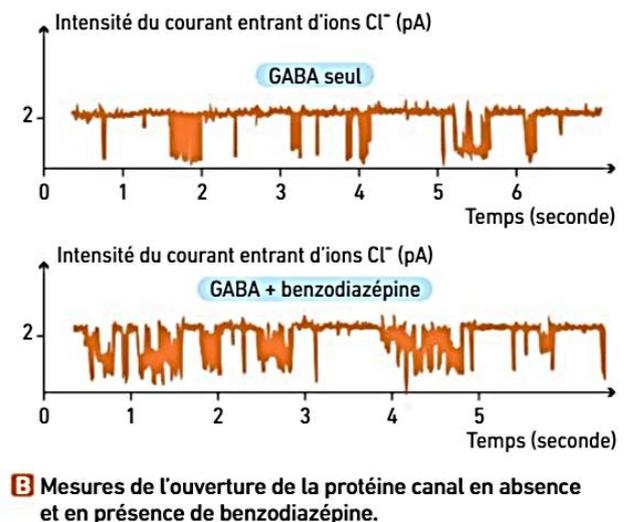
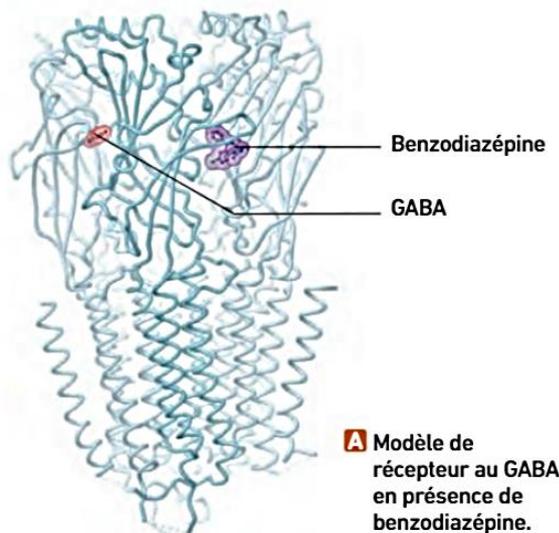
Document 4 : Le fonctionnement du récepteur à GABA

- Le GABA (*Gamma AminoButyric Acid*) est un **neurotransmetteur inhibiteur** qui empêche la formation des messages nerveux dans la majorité des neurones.
- Les neurones sensibles au GABA possèdent un **récepteur membranaire** sur lequel la molécule de GABA peut se fixer. Le récepteur est une protéine formée de plusieurs sous-unités qui forment un **canal**.
- Lorsque le GABA se fixe au récepteur, le canal central s'ouvre et laisse passer des **ions chlorure (Cl⁻)**. L'entrée d'ions négatifs contribue à une hyperpolarisation.
- L'hyperpolarisation permet de **s'éloigner du seuil de dépolarisation** et d'empêcher la formation de message nerveux (**potentiels d'action**).



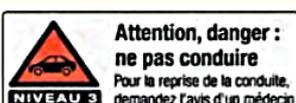
Document 5 : La fixation des BZD sur le récepteur au GABA (doc 3 p475 BORDAS)

- Les BZD se fixent sur des sites qui ne sont pas habituellement utilisés par le GABA. Ainsi, le GABA peut se fixer sur le récepteur. On a testé l'action d'une BZD sur la conductance aux ions Cl⁻.



Document 6 : Les risques des benzodiazépines (doc 5 et 6 p503 BELIN)

- Les BZD présentent de nombreux **effets secondaires indésirables** pouvant être graves (coma, convulsions, chutes ...). Ces effets sont **différents selon les individus** et il faut donc être vigilant en cas de prise de ces médicaments.



Extraits de la notice

"Avant le traitement, prévenez votre médecin si vous avez d'autres pathologies ou traitements. Si une perte d'efficacité survient lors de l'utilisation répétée du médicament, n'augmentez pas la dose."
"Risque de dépendance."

"Des troubles de la mémoire, de l'attention et du comportement [...], de la somnolence [...], de la fatigue et des faiblesses musculaires, [...] ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices peuvent apparaître. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin."

Principaux effets indésirables			
Affections du système nerveux	23%	Somnolence	5,2%
		Coma	4,3%
		Convulsions et amnésie	2%
		Autre	11,5%
Affections psychiatriques	12%	Etat confusionnel	3,7%
		Hallucinations	2%
		Autres	6,3%
Chutes *	2,6%	* effet démultiplié chez les sujets âgés	

Les effets sont exacerbés lorsque les benzodiazépines sont prises en parallèle d'autres médicaments ou dans certaines situations particulières (conduite automobile, grossesse, etc.)