

N° D'ordre: 305

PRESENTEE  
DEVANT L'UNIVERSITE PAUL SABATIER DE TOULOUSE (SCIENCES) EN VUE DE  
L'OBTENTION DU

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PAUL SABATIER  
SPECIALITE: PHARMACOLOGIE MOLECULAIRE

PAR  
Jean GALITZKY

CARACTERISATION PHARMACOLOGIQUE DE  
L'ALPHA2A-RECEPTEUR A13RENERGIQUE  
D'ORIGINE HUMAINE. EVALUATION DE SON ROLE  
DANS LE CONTROLE DE LA LIPOMOBILISATION  
CHEZ-L'HOMME.

Soutenu le 6 Janvier 1989 devant la commission d'examen:

PRESIDENT : J. CROS, Professeur à l'Université Paul Sabatier, Toulouse

MEMBRES : J. HANOUNE, Directeur de recherche INSERM, Créteil  
M. LAFONTAN, Directeur de recherche INSERM, Toulouse  
B. ROUOT, Chargé de recherche INSERM, Montpellier  
J. P. STOCLET, Professeur à l'Université L. Pasteur, Strasbourg  
G. VAUQUELIN, Professeur à L'Université Libre, Bruxelles

## -SOMMAIRE-

	page
AVANT-PROPOS	1
<u>CHAPITRE I:</u>	4
<b>Revue bibliographique.</b>	
<u>CHAPITRE II:</u>	34
<b>Propriétés pharmacologiques du récepteur alpha2-adrénergique postsynaptique humain.</b>	
<u>CHAPITRE III:</u>	57
<b>Rôle du récepteur alpha2-adrénergique dans le contrôle de la mobilisation lipidique: études "in vitro" et "in vivo".</b>	
<u>CHAPITRE IV:</u>	65
<b>Conclusions et perspectives.</b>	
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	72
<u>ANNEXE</u>	86

GALITZKY Jean: Caractérisation pharmacologique de l'alpha2A-récepteur adrénergique d'origine humaine. Evaluation de son rôle dans le contrôle de la lipomobilisation chez l'homme, 230p.  
Th. de l'Université Paul Sabatier: Pharmacologie Moléculaire.  
TOULOUSE III : 1988

-----

### Résumé

1- Nous avons contribué à la caractérisation pharmacologique des récepteurs alpha2-adrénergiques postsynaptiques humains (type alpha2A) en utilisant deux modèles cellulaires: l'adipocyte et la cellule adénocarcinomeuse colique humaine (lignée cellulaire HT 29).

Les alpha2-agonistes définis sur les alpha2-récepteurs du système nerveux central sont moins efficaces sur le récepteur alpha2-postsynaptique; la clonidine, en particulier, n'exerce que des effets agonistes partiels. Par contre, un nouvel agent hautement sélectif, l'UK-14,304, s'est avéré posséder des propriétés d'agoniste total en tous points équivalentes à celles de l'hormone: l'adrénaline. Les récepteurs alpha2-adrénergiques des deux modèles cellulaires sont similaires sur le plan pharmacologique. Une étude comparative du phénomène d'agonisme partiel ou total a été entreprise sur ces deux types cellulaires. Elle révèle l'existence de comportements distincts entre l'agoniste total et l'agoniste partiel qui sont semblables sur les deux systèmes cellulaires étudiés.

2- Nous avons entrepris une étude visant à définir le rôle des alpha2-récepteurs adipocytaires dans le contrôle de la lipomobilisation chez l'homme. L'étude de la distribution de ces récepteurs alpha2-adrénergiques dans différents dépôts adipeux montre que les récepteurs alpha2-adrénergiques inhibiteurs de la lipolyse sont 2 à 4 fois plus abondants que les bêta-récepteurs stimulants dans les adipocytes des dépôts sous-cutanés fémoraux ou abdominaux. Par contre, dans le tissu profond (omental) bêta- et alpha2-récepteurs sont en proportion équivalente. La mesure de la réponse biologique induite par l'hormone circulante (l'adrénaline) indique que ce sont les tissus les plus richement équipés, en alpha2-récepteurs, qui sont le moins mobilisables. L'étude des effets métaboliques provoqués par l'administration orale d'un alpha2 bloquant chez l'homme (la yohimbine) montre que cet agent est lipomobilisateur avec peu d'effet insulino-sécréteur. Les alpha2-antagonistes pourraient donc être proposés comme adjuvant dans le traitement de l'obésité.

### Mots clés:

- alpha2-récepteur adrénergique
- alpha2-agoniste
  - agoniste partiel
- agoniste total
- lignée cellulaire HT29
  - adipocyte
- lipomobilisation

Jury et date de soutenance: 6 Janvier 1989 à 14 heures.

Président : J. CROS.

Membres : J. HANOUNE.

M. LAFONTAN.

B. ROUOT.

J. P. STOCLET.

G. VAUQUELIN.

Institut de Physiologie  
Amphithéâtre J. Blaizot  
2 rue F. Magendie  
Toulouse.

Dépôt à la Bibliothèque Universitaire en 4 exemplaires.