

UE6 – Initiation à la Connaissance du Médicament

Chapitre 7 :

Les récepteurs à 7 TM couplés aux protéines G

Professeur Christophe RIBUOT

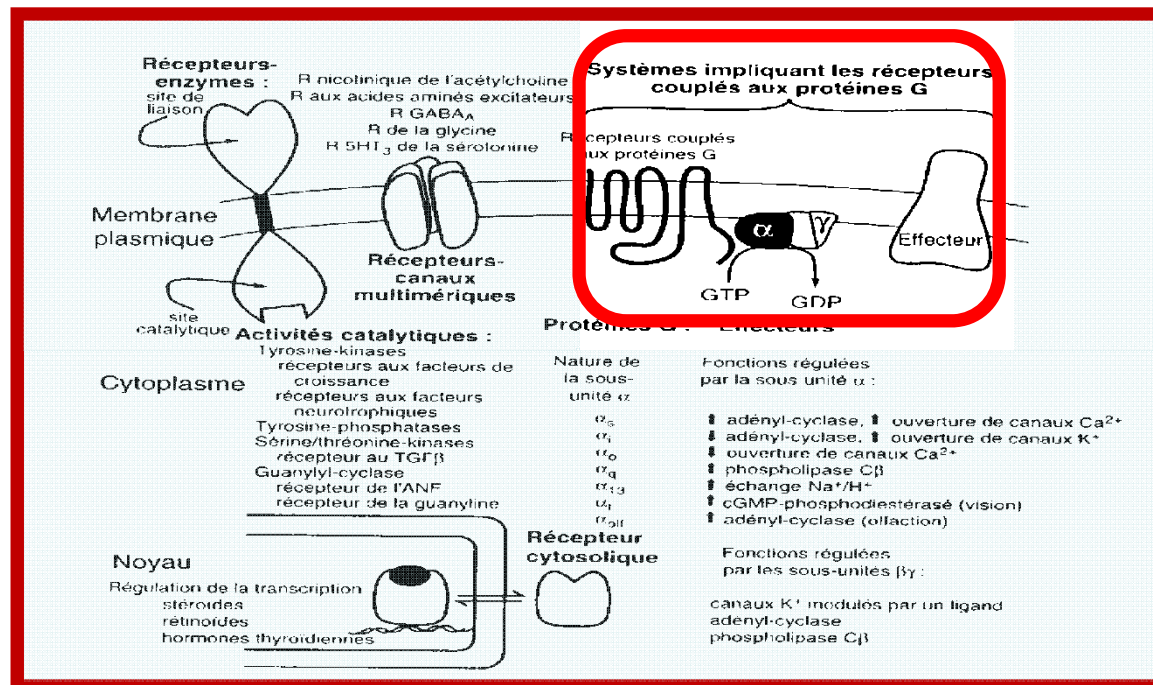
Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

La diversité des cibles

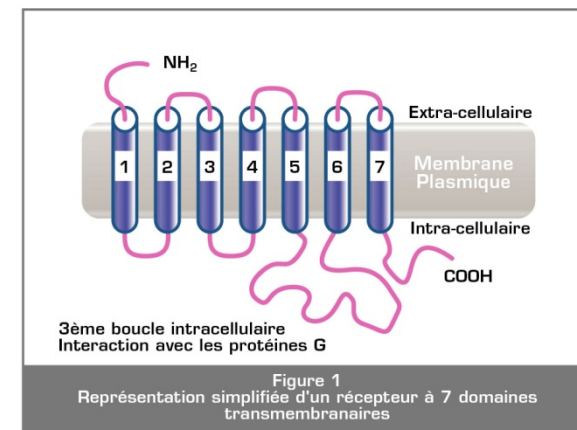
RCPG :

famille de protéines à 7 hélices transmembranaires couplés aux protéines G trimériques.



Les RCPG

- Les récepteurs membranaires des médiateurs
 - médicaments : agonistes / antagonistes
- Environ 800 récepteurs heptahélicoïdaux, couplés aux protéines G
- trimériques, RCPG,
- Exemples : récepteurs
- adrénergiques α et β ...



Les RCPG

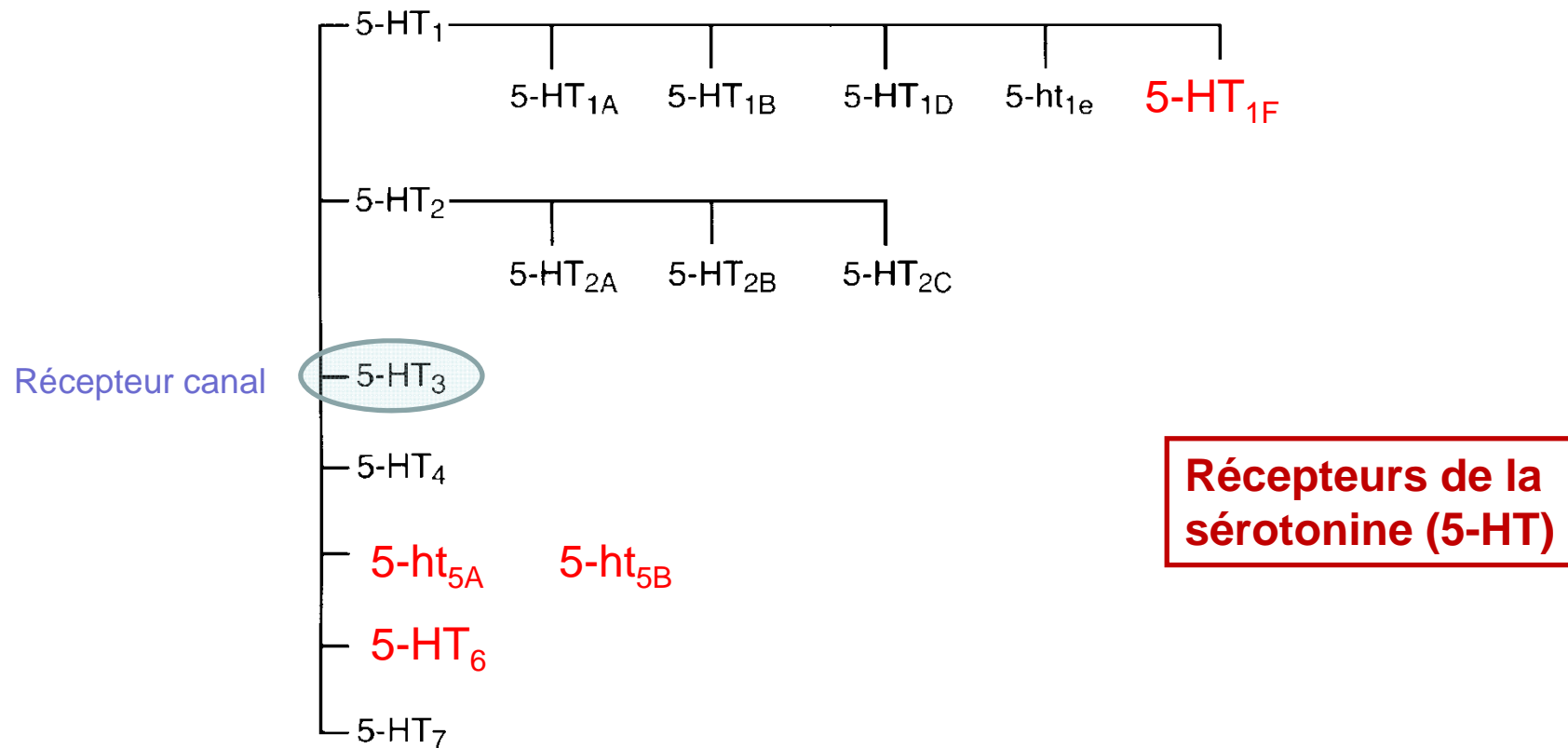
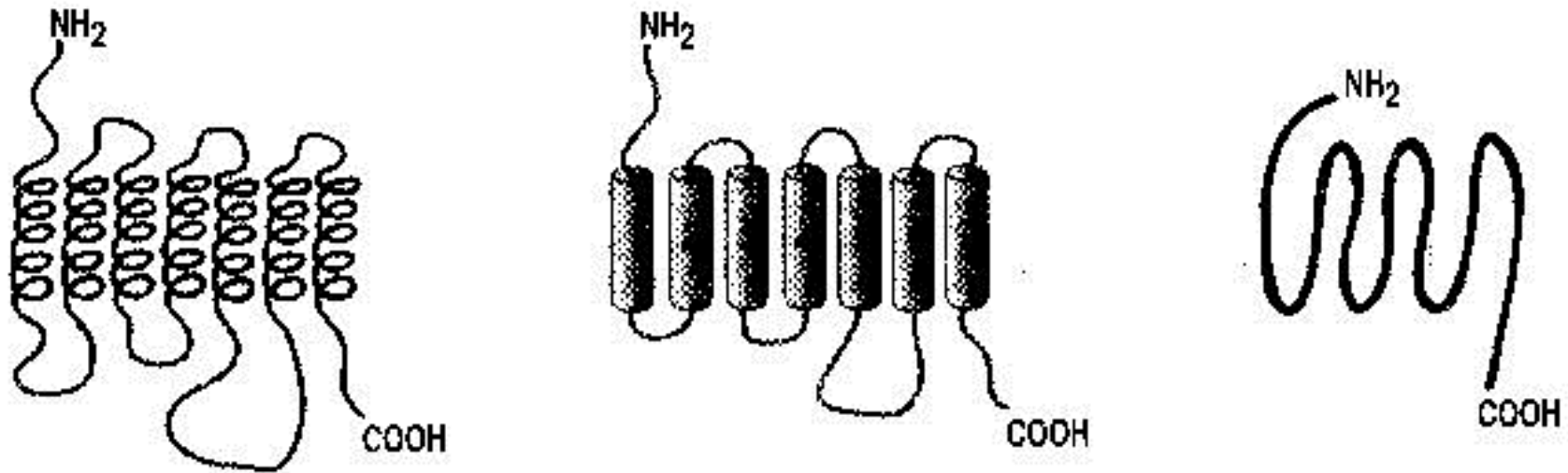


Figure 1. 5-HT receptor classification. (révisée septembre 2008)

Les RCPG

- **Récepteurs orphelins** : récepteurs clonés mais dont on ne connaît pas le ligand endogène.
- **Pharmacologie inverse** : identification du ligand endogène, synthèse de ligands sélectifs, recherche de l'utilisation thérapeutique

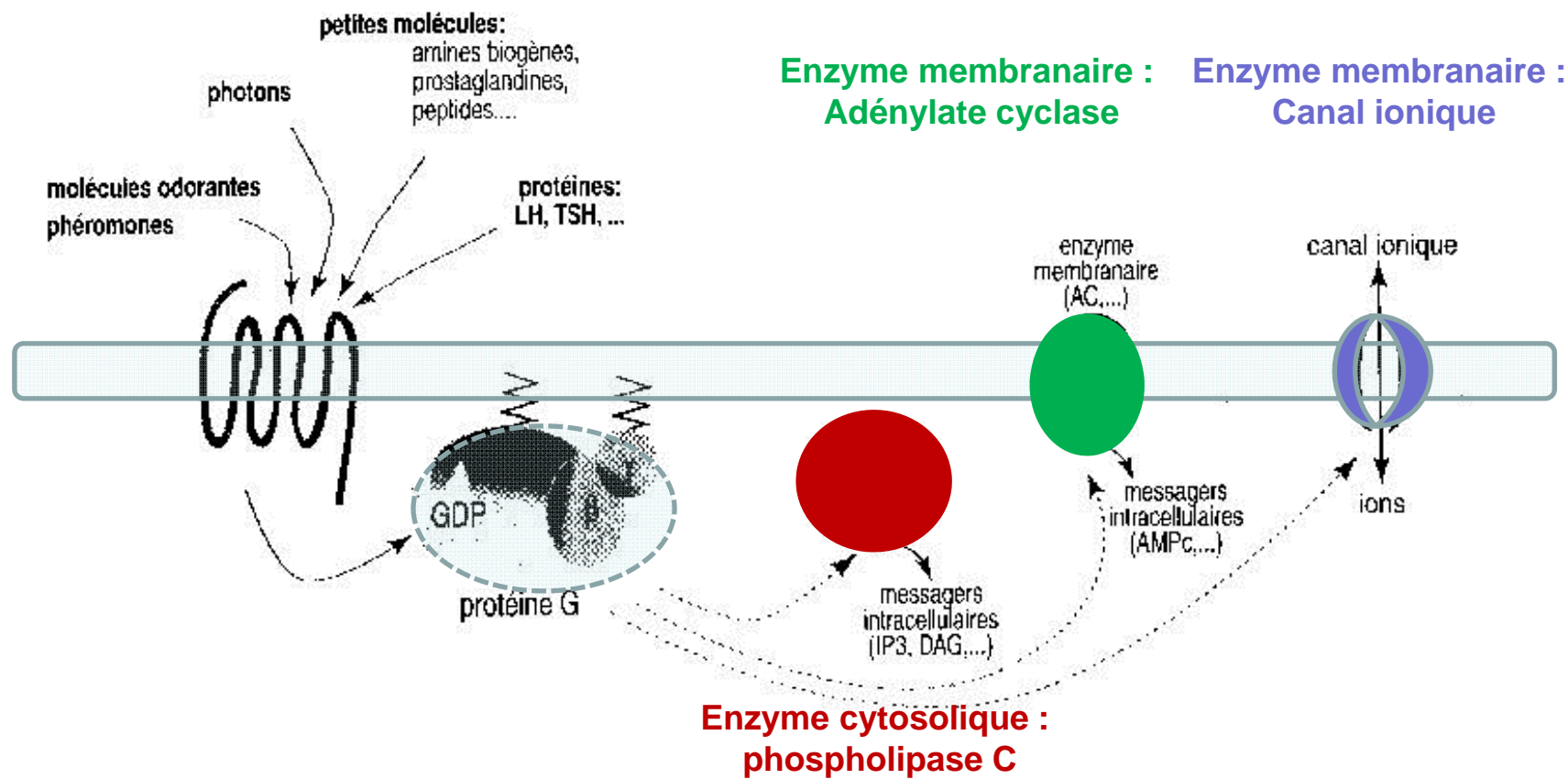
Les RCPG



Nombre de résidus amino-acyles des RCPG : de 290 à plus de 1200.

Modifié d'après Landry & Gies, 2009

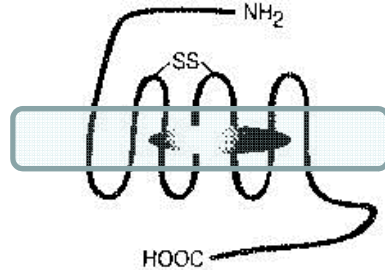
Les RCPG : le couplage



Modifié d'après Landry & Gies, 2009

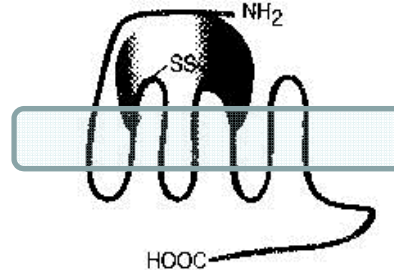
Les RCPG : classification

Petits
neuromédiateurs



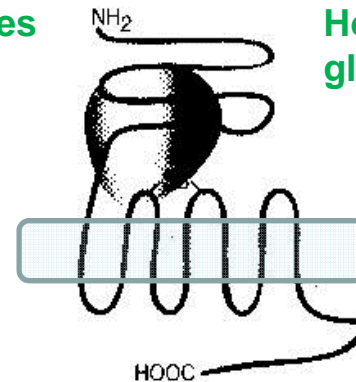
Famille 1a

Hormones peptidiques
neuropeptides



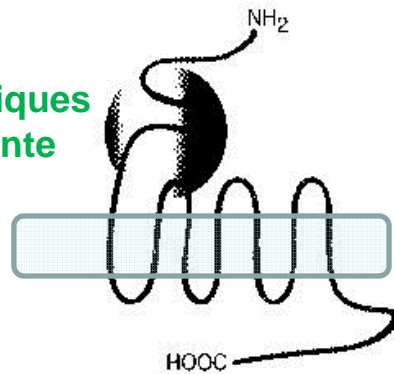
Famille 1b

Hormones
glycoprotéiniques



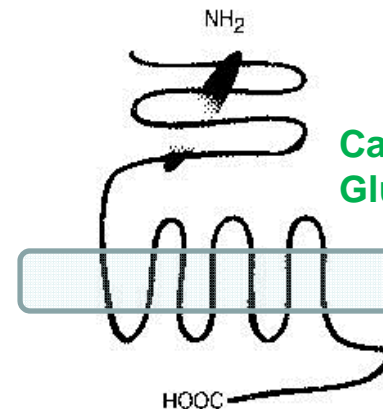
Famille 1c

Hormones protéiniques
de masse importante



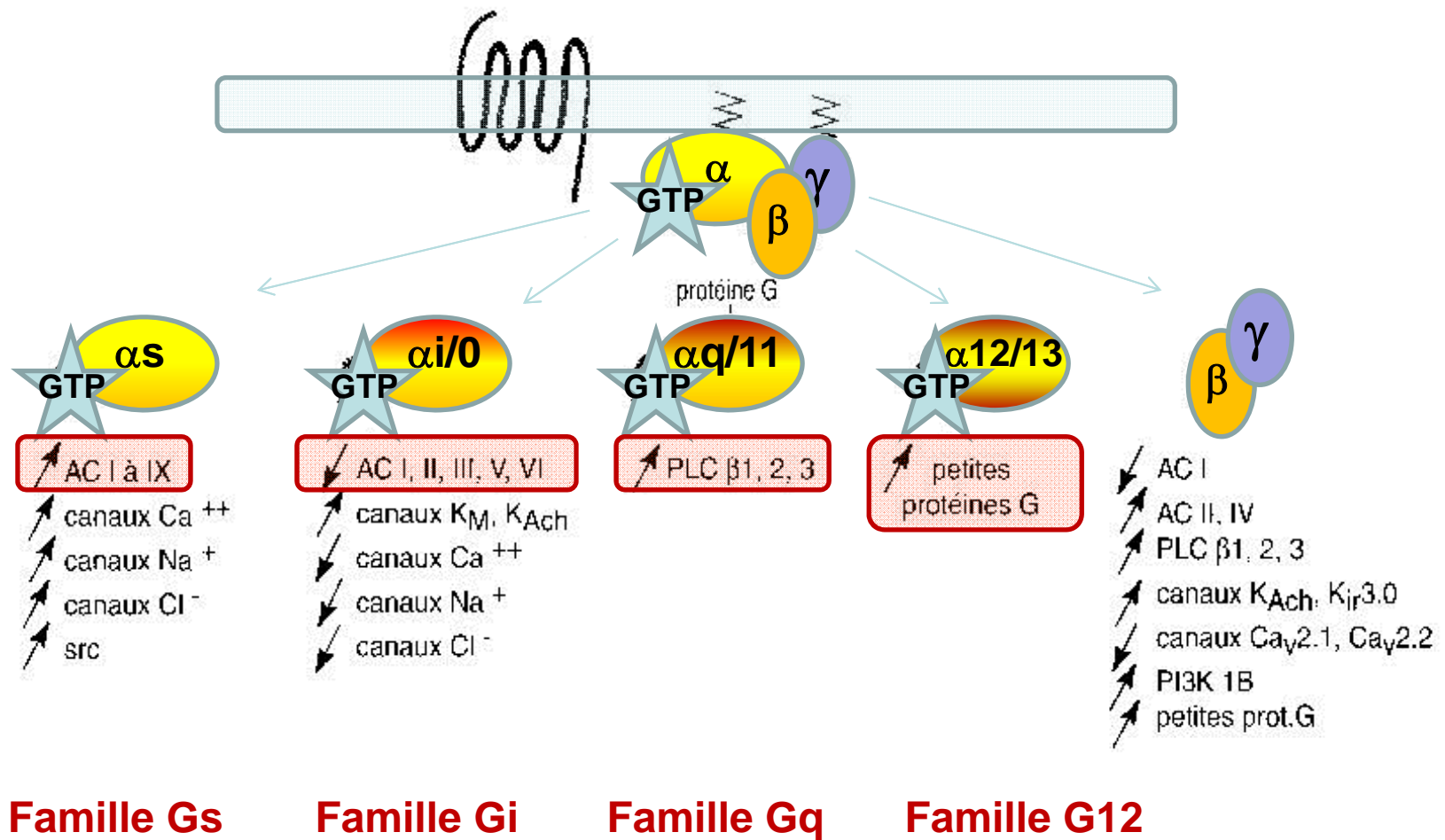
Famille 2

Ca⁺⁺, GABA-B
Glutamate

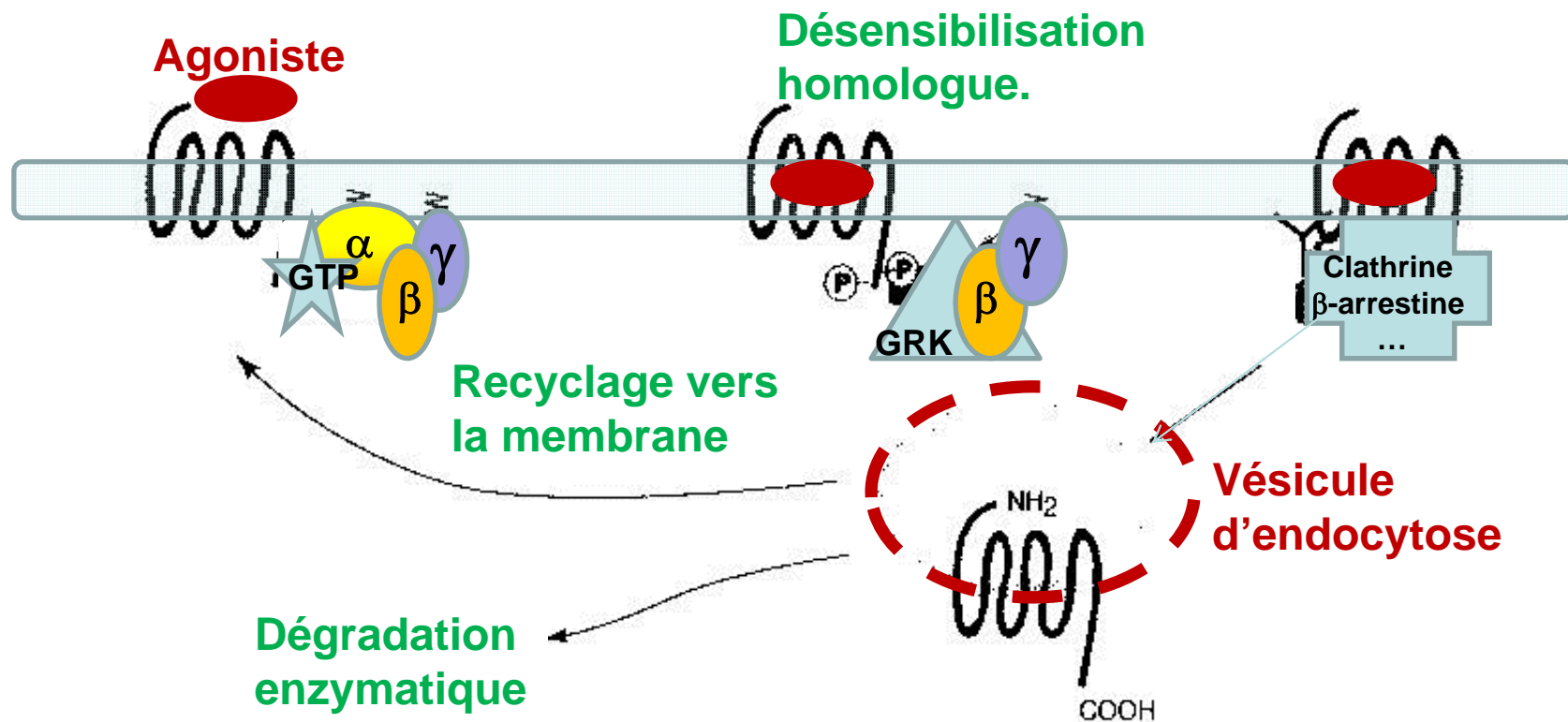


Famille 3

Les RCPG : les protéines G

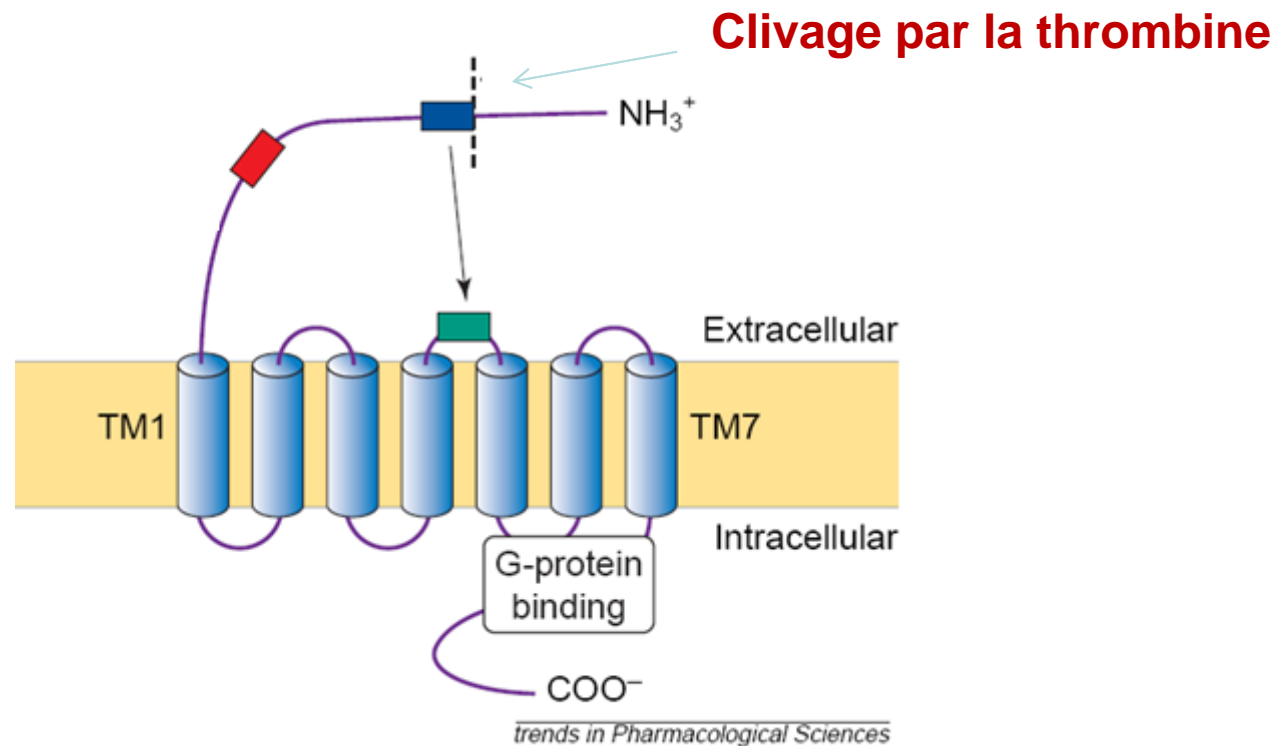


Les RCPG : désensibilisation



Les RCPG : cas particulier

- Les récepteurs activés par une protéase :
PAR



Les récepteurs des opioïdes

- Neuropeptides endogènes = mêmes effets que la morphine.
- Ils assurent la transmission nerveuse dans la paroi intestinale, la moelle épinière et le système limbique (SNC).
- Rôle dans la nociception.
- Tous couplés à Gi/o



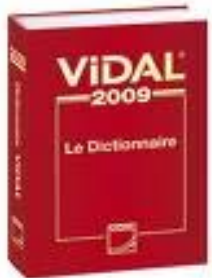
Les récepteurs des opioïdes

Nomenclature	δ DOP	κ KOP	μ MOP	NOP ORL-1
nombre de résidus	372	380	400	370
sélectivité	β end = leu = met > dynA	dynA >> β end	endo-1 >> β end > dynA	nocicep >>> dyn
affinité (K _i nM)				
morphine	> 1000	163	1,4	
naloxone	95	16	4	
DADLE	3	514	6	
DAMGO	>1000	>1000	1	
dynorphine A	45	5	120	110
nociceptine				0,1
Ro64-6198	1380	90	50	0,4

Les récepteurs des opioïdes

- *Action sur le système nerveux central :*

MOSCONTIN®
Morphine



- La morphine est dotée d'une action analgésique dose-dépendante... Sur les centres respiratoires et celui de la toux, la morphine exerce, dès les doses thérapeutiques, une action dépressive... La morphine provoque un myosis d'origine centrale.

Mydriase



Myosis

Mentions légales

L'ensemble de cette œuvre relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle, littéraire et artistique ou toute autre loi applicable.

Tous les droits de reproduction, adaptation, transformation, transcription ou traduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Cette œuvre est interdite à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1 et ses affiliés.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.