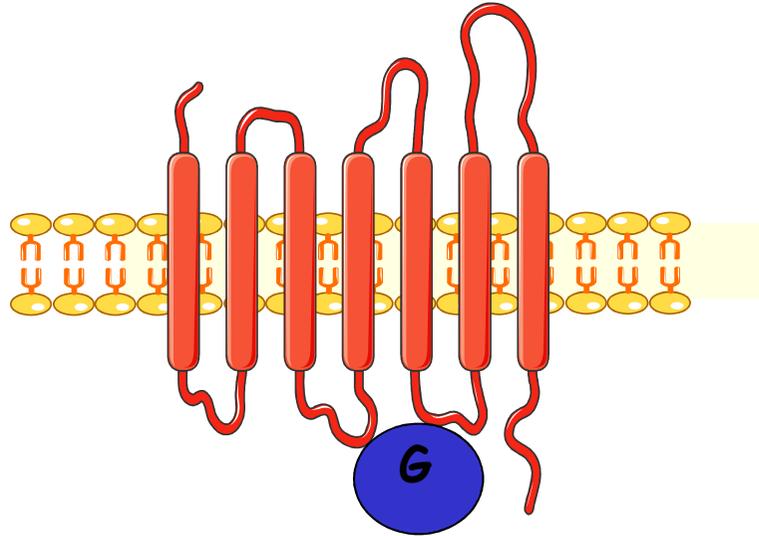


Quoi de neuf en matière de mécanismes d'action des médicaments ?

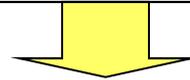
JM Senard

Laboratoire de Pharmacologie
Faculté de Médecine, Toulouse

Récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs)



RCPG = cible pharmacologique majeure

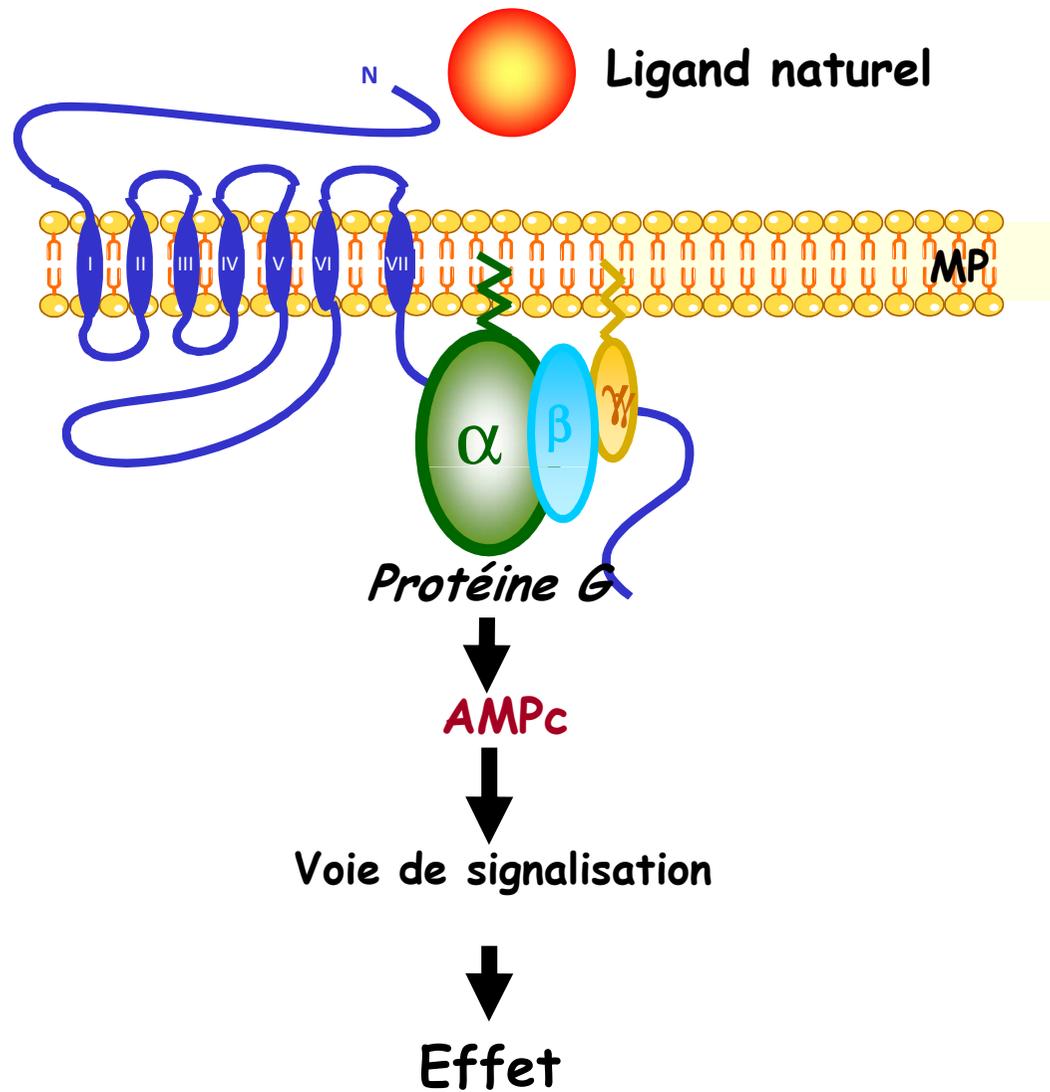


35 % des médicaments commercialisés

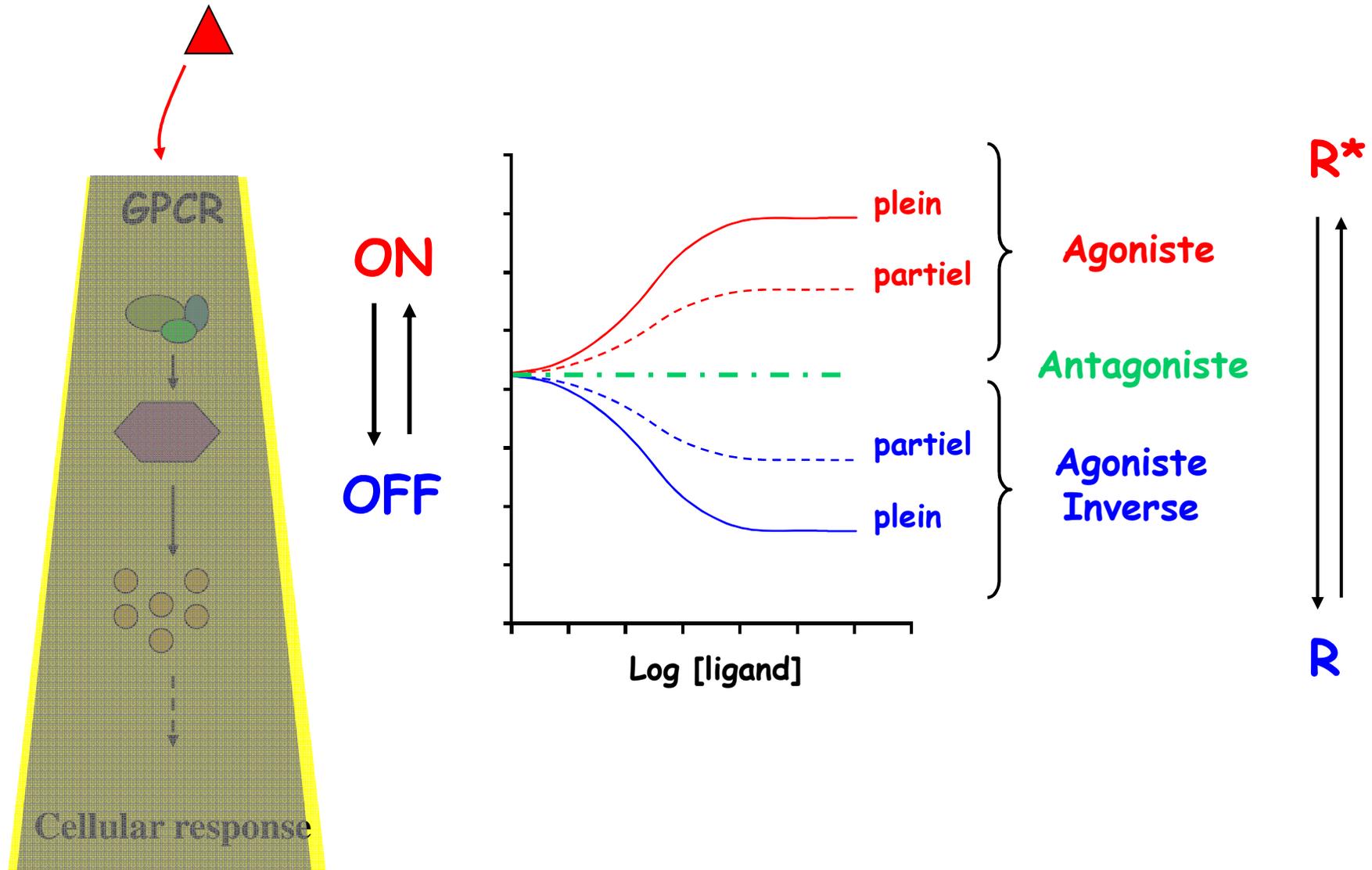


On connaît environ 1000 RCPGs dont 200 sont encore orphelins

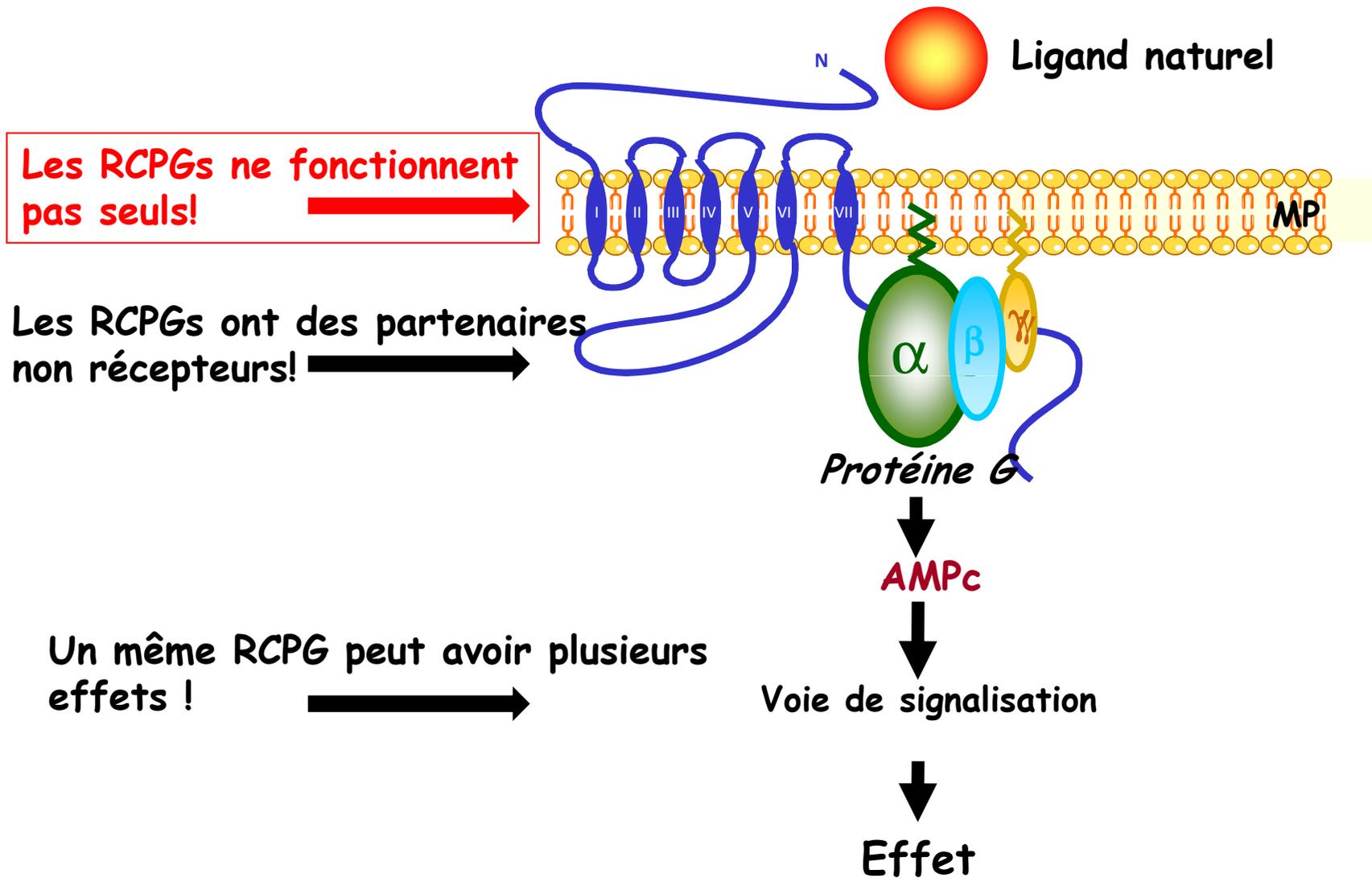
Récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs)



Vision classique du mode d'action des médicaments des RCPGs : "le Modèle à 2 états"



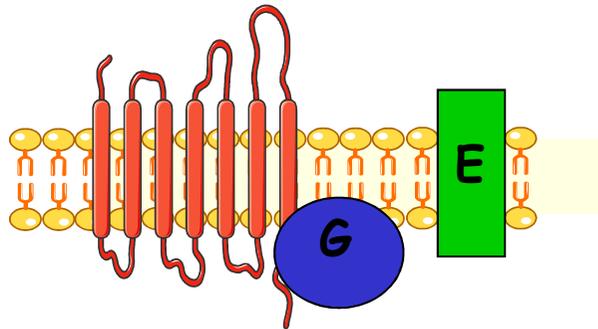
Récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs)



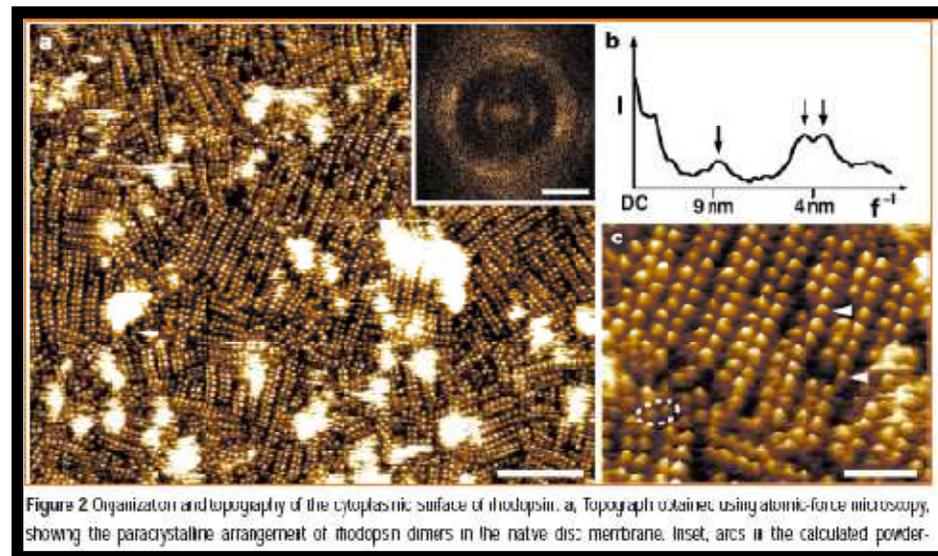
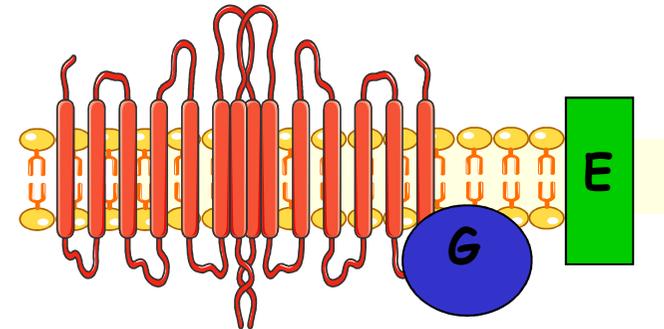
Récepteurs couplés aux protéines G

Dimérisation, oligomérisation

Ancienne Vision
Monomère R



Nouvelle vision
Homodimère R



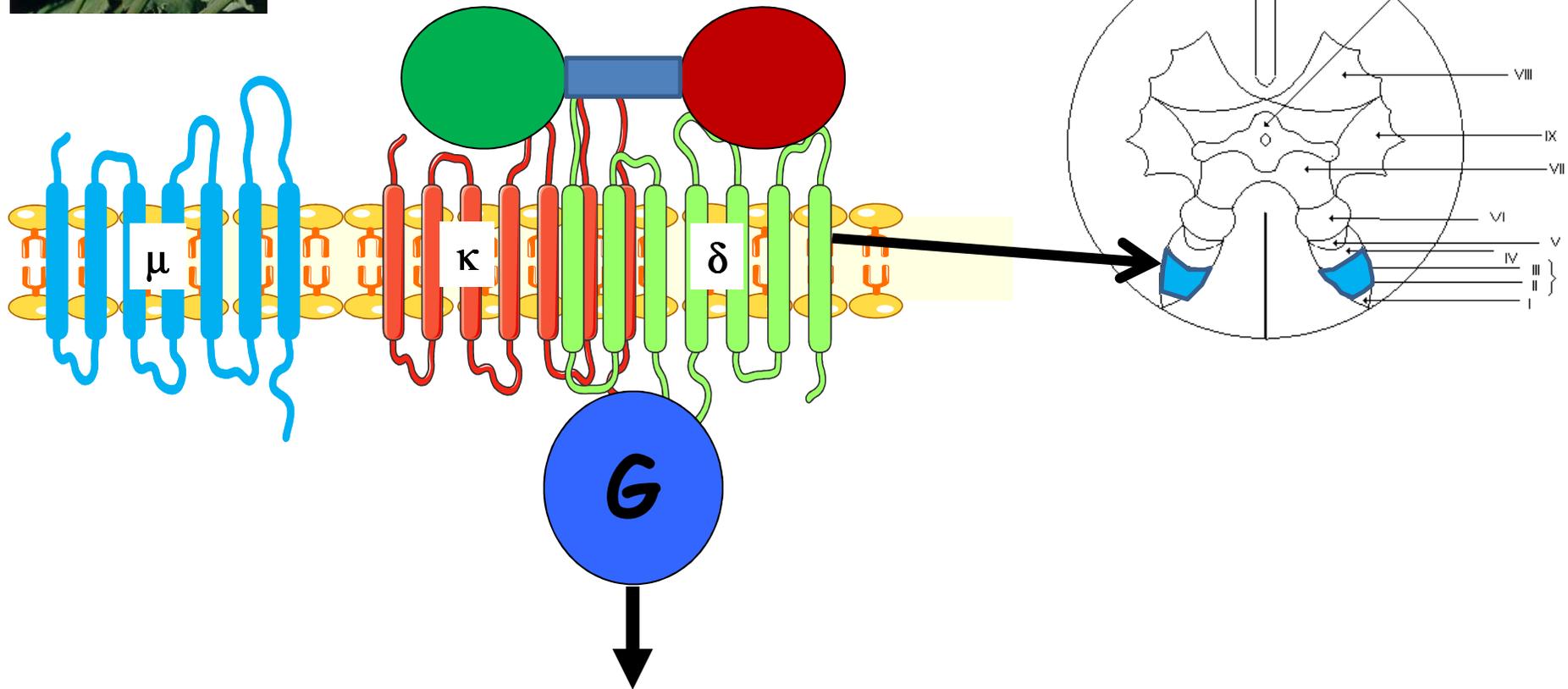
Rhodopsine

Figure 2 Organization and topography of the cytoplasmic surface of rhodopsin. a, Topograph obtained using atomic-force microscopy, showing the paracrystalline arrangement of rhodopsin dimers in the native disc membrane. Inset, arcs in the calculated powder-

Dimérisation des RCPGs: *Un concept? Utile pour le développement de nouveaux médicaments?*



Récepteurs opiacés et traitement de la douleur



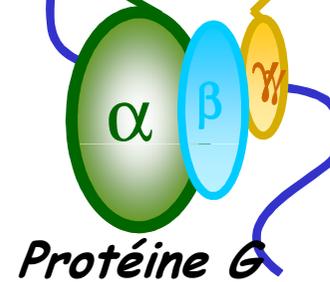
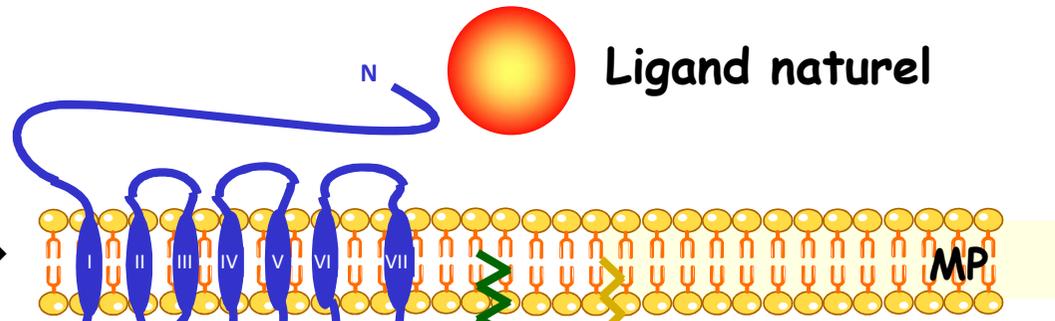
Effet médullaire ciblé!
Chez la souris...

Récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs)

Les RCPGs ne fonctionnent pas seuls! →

Les RCPGs ont des partenaires non récepteurs! →

Un même RCPG peut avoir plusieurs effets! →



Protéine G

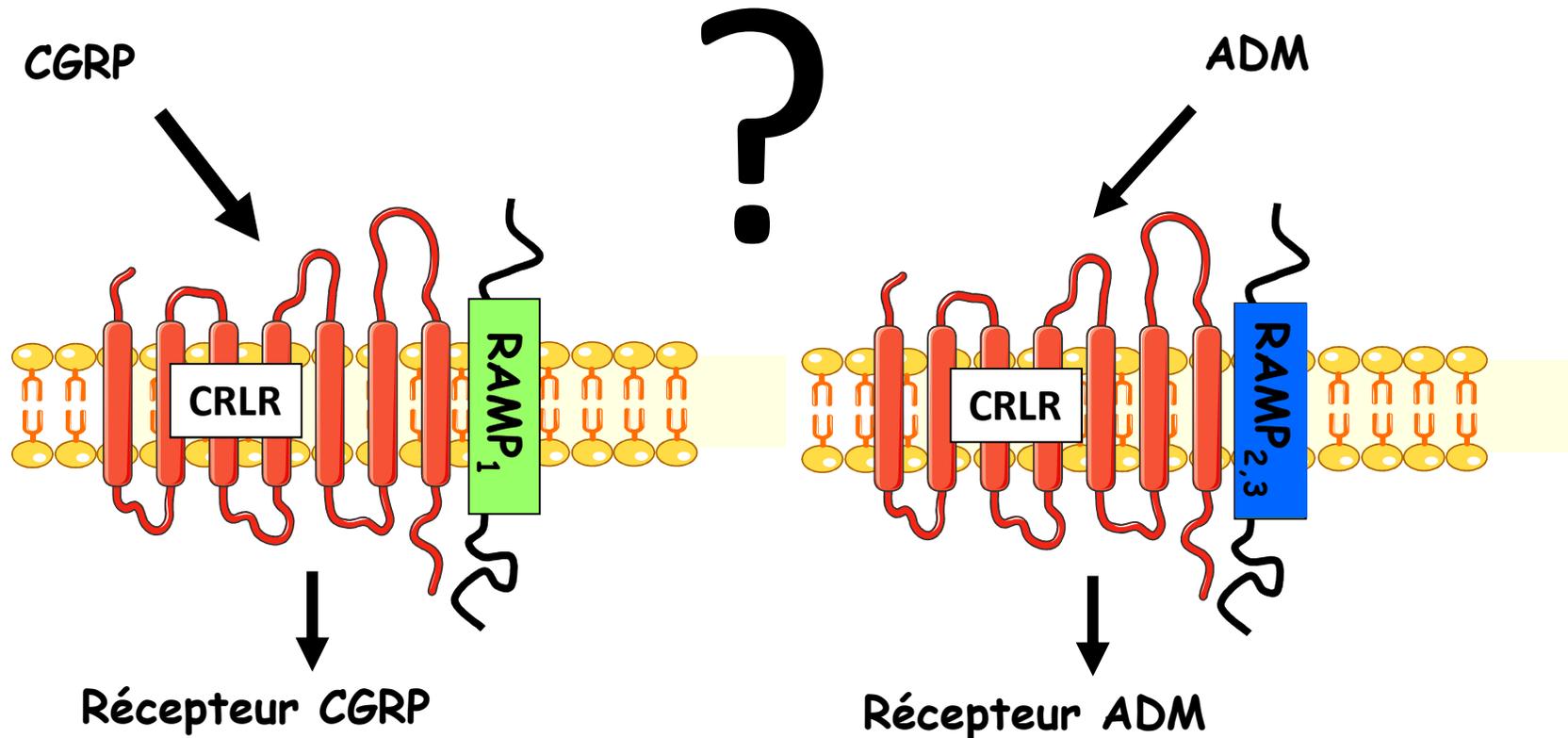
↓
AMPc

↓
Voie de signalisation

↓
Effet

Récepteurs couplés aux protéines G

Partenaires non récepteurs



CGRP: calcitonine gene related peptide

ADM: adrénomedulline

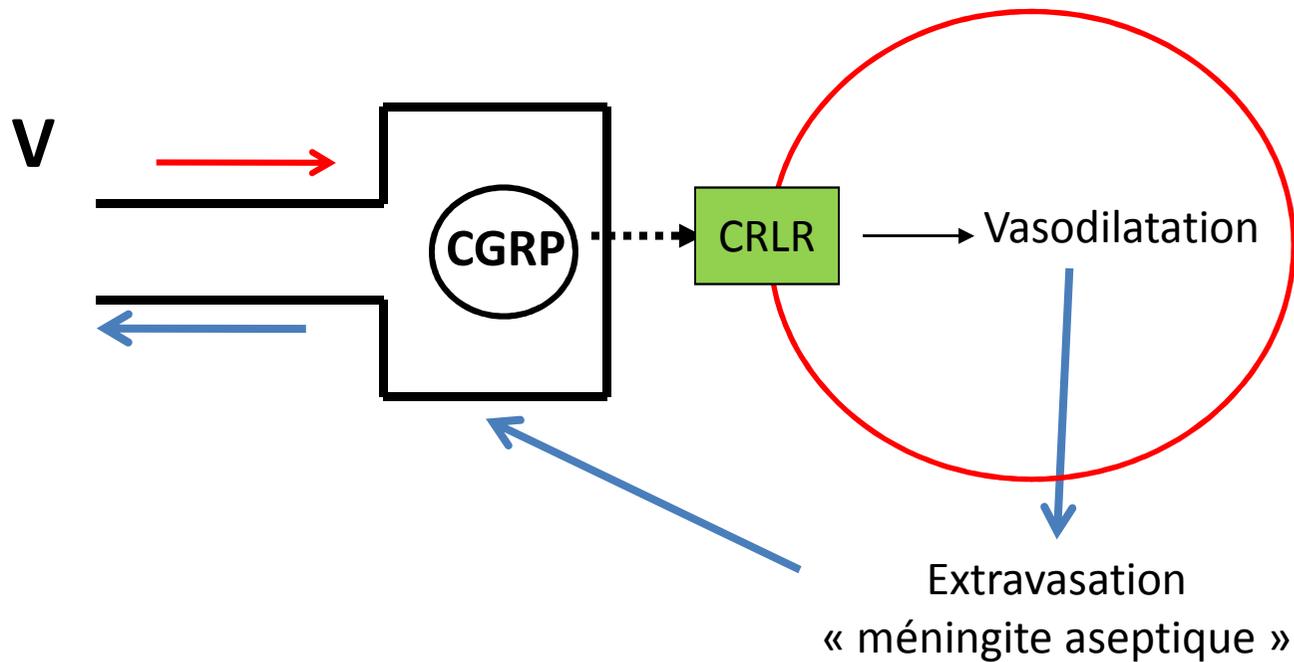
CRLR: calcitonin like receptor

RAMP: Receptor Activity-Modifying Protein

Récepteurs couplés aux protéines G

Partenaires non récepteurs

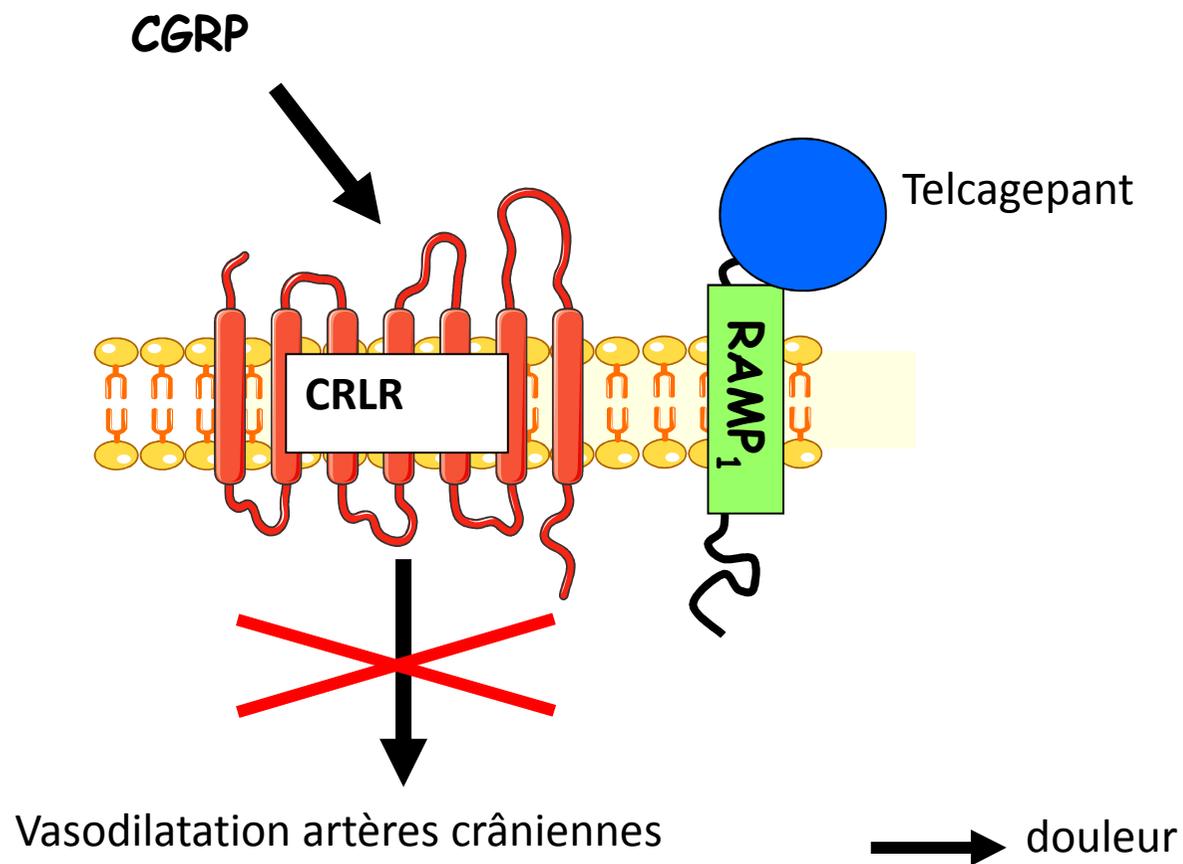
Application: traitement de la crise de migraine



Récepteurs couplés aux protéines G

Partenaires non récepteurs

Application: traitement de la crise de migraine

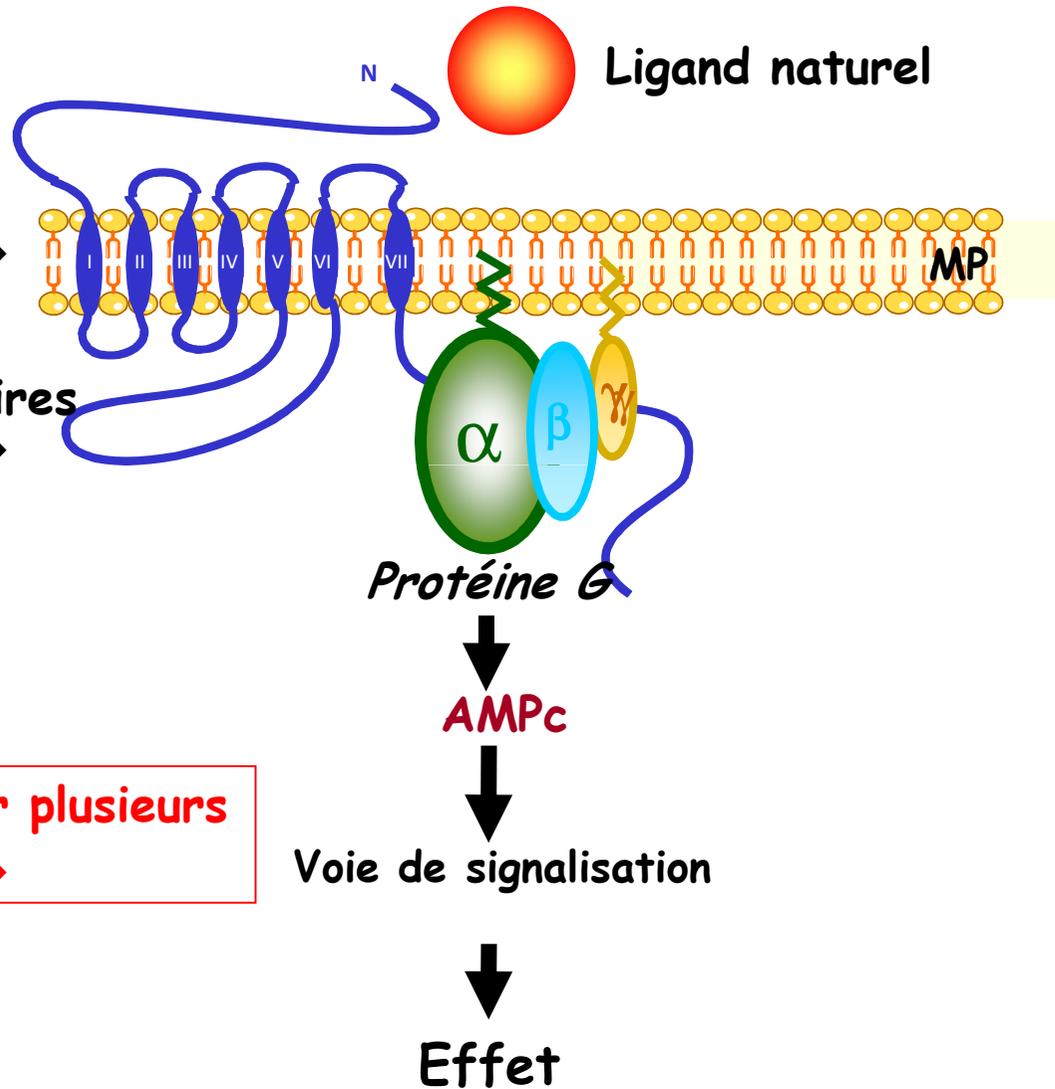


Récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs)

Les RCPGs ne fonctionnent pas seuls! →

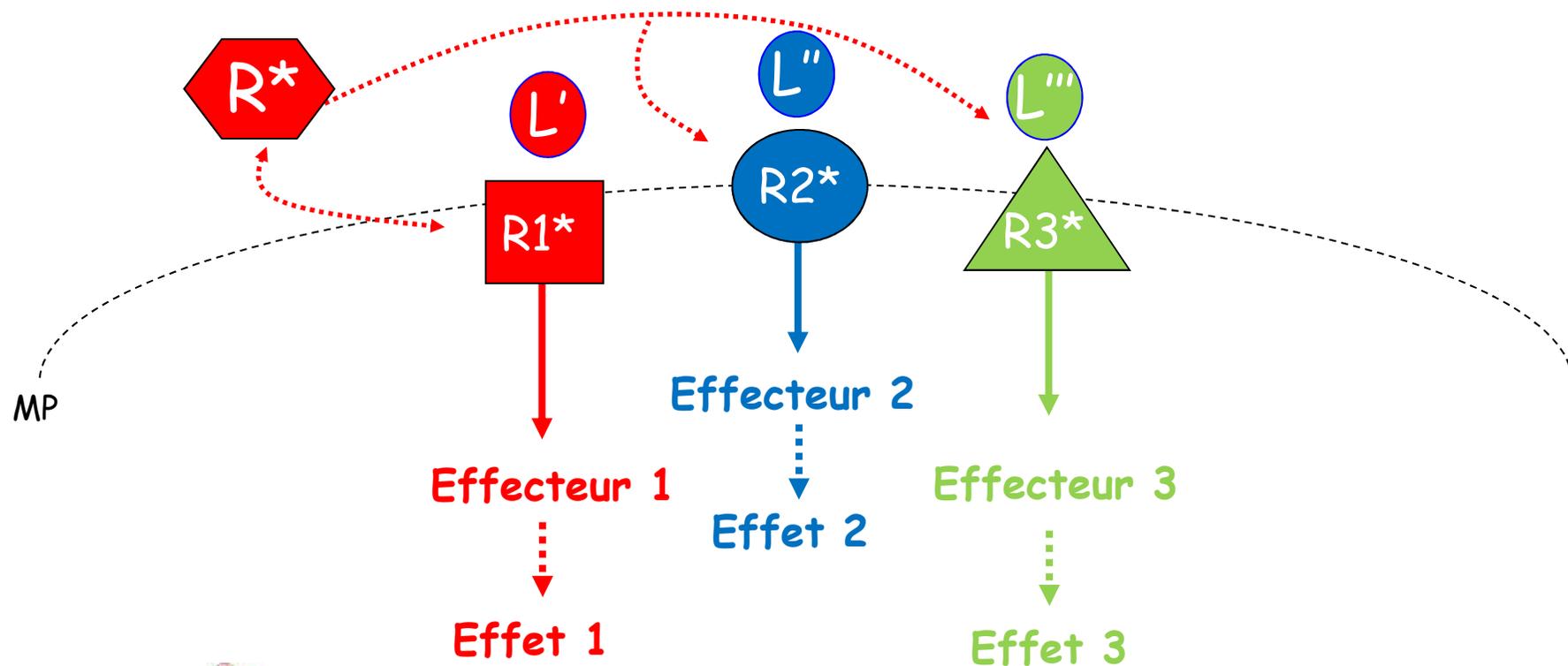
Les RCPGs ont des partenaires non récepteurs! →

Un même RCPG peut avoir plusieurs effets! →



« Sélectivité fonctionnelle » des médicaments des RCPGs

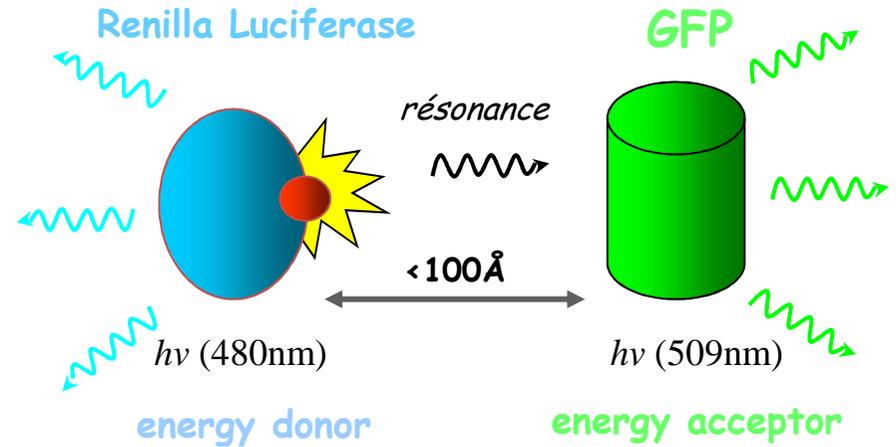
Multiples conformations actives des RCPG



Ne jamais accepter « l'effet de classe » !!!

Les Récepteurs Couplés aux Protéines G

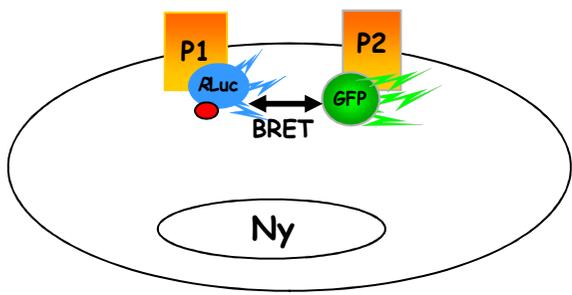
Bioluminescence Resonance energy transfer



Détection en temps réel en cellules vivantes!!

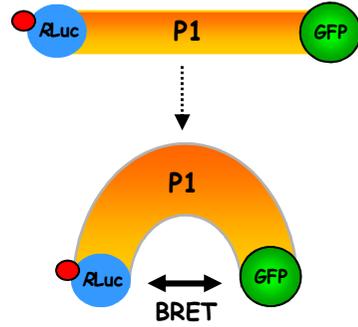
Interactions intermoléculaires

(protéine-protéine)



Interactions intramoléculaires

(changement conformationnel)



BRET microscopie

(localisation cellulaire)

NEW!

