

Questions BIOCELLULAIRE

De quels organes les cellules suivantes constituent le modèle in vitro pour les études d'absorption ou élimination?

CaCo2 = Intestin

HepG2 = Foie

MDCK = Rein

Hela → non utilisé pour ce type d'études.

Type de transporteur pour une π liposoluble pour absorption ?
Pas besoin de transporteurs pour les π liposolubles pour leur absorption intestinale.

Signification du phénotype MDR ?

"Mediated Drug Resistance" : Capacité de résistance à certains anticancéreux que présentent certaines tumeurs (l'exposition d'1 suffit)
(Pgp = 1^{ère} protéine responsable reconnue : Surexpression des pompes d'efflux à la surface des cellules cancéreuses) 50% échec thérapeutique

2 superfamilles de transporteurs mb dans médocs + caractéristiques
Superfamille des **SLC** (Solute linker Carrier) 30 transporteurs empruntés par les médicaments.

- OATP (Organic Anion Transporter Polypeptide) ANTI-PORT que dans le sens de l'influx (entrée dans la cellule), FOIE ++ (face sinusoidale des hépatocytes), porte d'entrée de π endogènes (L-thyroïde, stéroïdes...)
Substrats = antélics, hypocholestérolémiants...

- OAT et OCT = influx et efflux. REIN ++ } **SLC22**
OAT3 substrat pénicilline, URAT1

⇒ Indépendants de l'ATP, non spécifique, localisation ubiquitaire, au niveau des barrières (intestin, foie, rein, BHE, placenta)

SLC21 = Anions et SLC22 = Anions et Cations

Superfamille des **ABC** (ATP Binding Cassette) 9 transporteurs.

Transporteur dans les microcapillaires, au niveau de la BHE (sauf MRP)

Pompes efflux = BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) ++.

Ce transporteur empêche les neuroleptiques d'entrer dans le cerveau par les cellules endothéliales.

Pompes efflux = MRP1 (Cancer du poulmon)

Pq le probénécide figure sur la liste des substances interdites dans le sport ?

Le probénécide est un médicament uricosurique. Il bloque la réabsorption et donc l'élimination urinaire (diurèse alcaline) il est habituellement utilisé dans le ttt de la goutte mais certains athlètes l'utilisent afin de masquer la prise de produits dopants. Cette m^e garde diverses substances le plus longtemps dans le sang et les élimine en petite quantité. Ex: stéroïdes test masqué car le probénécide bloque l'excrétion urinaire.

BSEP : Famille: ABC transporteur

Organe où elle fonctionne : Foie

Fonction : Excrétion des acides biliaires

Conséquences de son inh médicamenteuse : Cholestase

médicamenteuse : lorsque IC₅₀ < 25 micromol = blocage de la BSEP donc une toxicité hépatique à craindre (solubilisation des lipides membranaires au lieu des lipides alimentaires)

Bilirubine : Dérivent de la dégradation de l'hémoglobine. Produit de catabolisme du foie.

Statine = ↓ cholestérol mais attention à l'ace de bilirubine (Tox Foie)

↳ métabolisé par cyt P450.

Bilirubine native très peu soluble donc conjugaison par la famille des UGT (Uridine 2^e Glucuronyl Transférase)

Induction enzymatique des xénobiotiques :

3 R. Nucleaires : PXR, CAR, AHR

3 Gènes concernés : CYP450

2 Médicaments Ind^E : Phénobarbital, Rifampicine

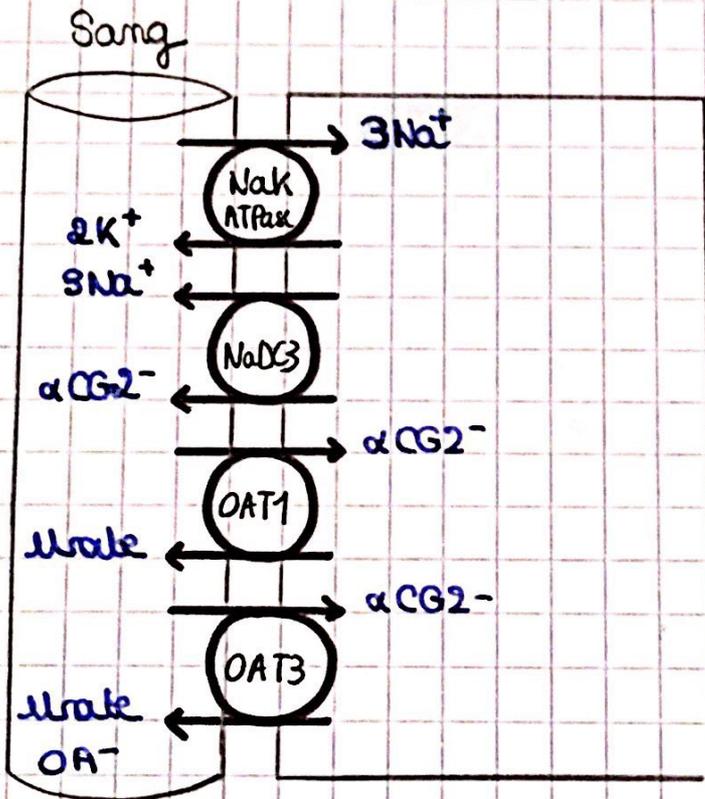
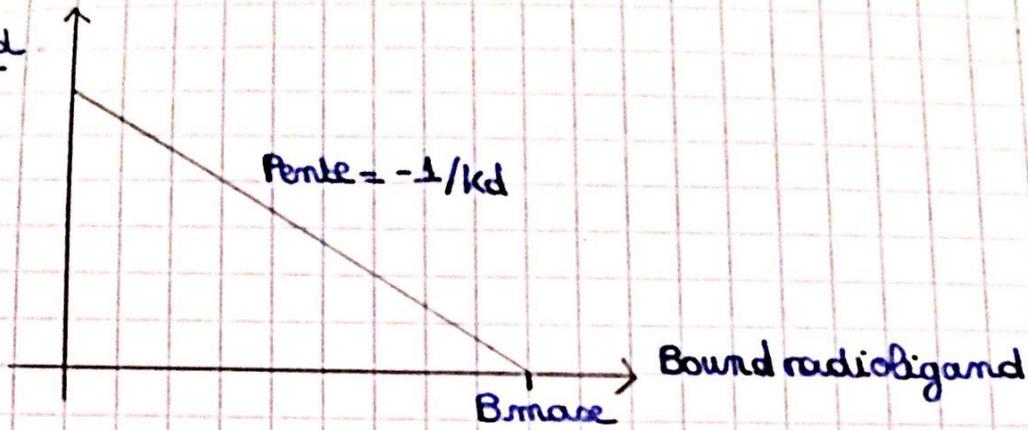
→ Induction peut générer des interactions médicamenteuses.

CYP40 Les structures des CYP450 sont associées aux hémoprotéines (hème = site Actif ; Apoprotéine = fixation du substrat)

Adduits à l'ADN: Résulte de la fixation d'une molécule à un site nucléophile de l'ADN par liaison covalente. Ils peuvent modifier l'expression des gènes, provoquer des erreurs de réplication (mutations et cassures) potentiel oncogénique +++

Scatchard

$\frac{\text{Bound}}{\text{Free}}$



Codéine : Opiacé métabolisé en morphine par CYP2D6. Chez les métaboliseurs rapides avec 2 copies du gène CYP2D6 il peut y avoir une accumulation rapide et importante de morphine.

↳ ∅ chez les femmes enceintes
CODEINE INTERDITE.

3 Cat' de R membranaires
RCPG
Enzymatiques
Canaux

Transduction du signal :

- ① Fixation du ligand au récepteur
- ② Remplacement du GDP par du GTP
- ③ Formation du complexe G adénylate cyclase
- ④ Cyclisation de l'AMPc
- ⑤ Activation d'une cascade de phosphorylation.
- ⑥ Hydrolyse de GTP en GDP

Sites de fixation :

On prend 2 tubes à essai dans lesquels on met la même quantité de matériel testé (broyat de tissu ++)

On va mettre une certaine quantité de tampon^{ou}, + ligand excès sur marqué pour l'autre tube

On démarre la réaction en ajoutant la m^êm qté de ligand marqué
Avec Excès ligand sur marqué : fixation \neq spé car saturation des sites spécifiques.