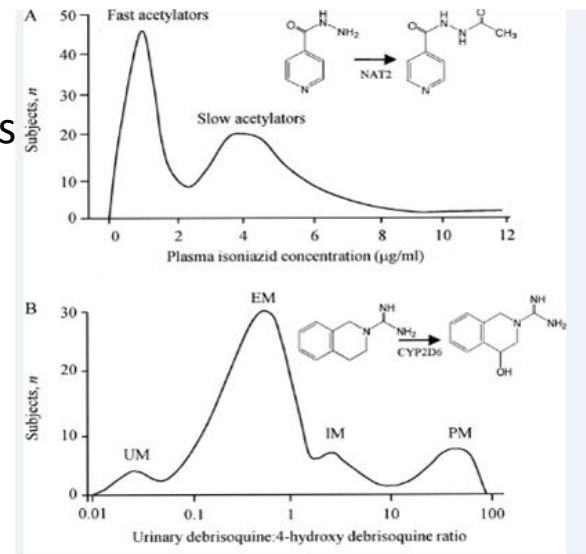


Université de Jijel
Faculté SNV
Département de Biologie moléculaire et
cellulaire

Pharmacologie-toxicogenetique

Master I : Sciences Pharmacologiques
Dr. Lahouel Asma



Polymorphisme des transporteurs

Introduction

Les transporteurs

Mécanismes de passage transmembranaire des médicaments

Les membranes cellulaires jouent un rôle important dans la distribution des médicaments. La présence de deux couches lipidiques dans ces membranes leur confère une structure semi-fluide. La membrane est constituée de molécules lipidiques : cholestérol, phospholipides dont certains ont un rôle de second messenger, sphingolipides (moins nombreux) et de protéines (glycoprotéines, protéines réceptrices, protéines « transporteur » ...) qui s'insèrent dans la membrane.

Plusieurs mécanismes permettent au médicament de passer ces membranes :

- * La diffusion passive /facilité
- *La filtration
- *Le transport actif

*La diffusion passive:

est gouvernée par la loi de Fick : $M/t = Pk \times A (C1 - C2)$

M/t = flux de médicament qui diffuse Pk = coefficient de perméabilité (temps / cm^2)

A = section de la surface de diffusion (cm^2)

$C1$ et $C2$ = concentrations de médicament de part et d'autre de la membrane

Cette loi indique simplement que la diffusion passive se fait en suivant le gradient de concentration et jamais contre un gradient de concentration. C'est à dire que le médicament va du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré. Ce mécanisme n'est pas saturable et est non spécifique : il n'y a pas de compétition entre les molécules.

La diffusion facilité

Se distingue de la diffusion passive par une vitesse supérieure, non proportionnelle au gradient de concentration. Les mouvements du médicament à travers la membrane par diffusion facilitée se font dans le sens du gradient et sont facilités par un transporteur soumis au phénomène de saturation, compétition (interactions médicamenteuses possibles).

La filtration

Ex, filtration glomérulaires

Contrôlée par

la pression de filtration glomérulaire ; la pression artérielle (environ 55 mm Hg), de l'autre la pression oncotique due aux protéines (30 mm Hg) et la pression hydrostatique de l'urine

le poids moléculaire du médicament; La membrane basale qui sépare le capillaire sanguin et l'espace urinaire limite la vitesse de passage des molécules dont le PM est supérieur à environ 20 000 daltons. Ainsi, l'albumine ayant un PM d'environ 68 000 daltons ne sera normalement pas ou très peu filtrée. De même, un médicament de petit poids moléculaire mais lié aux protéines plasmatiques ne sera pas filtré.

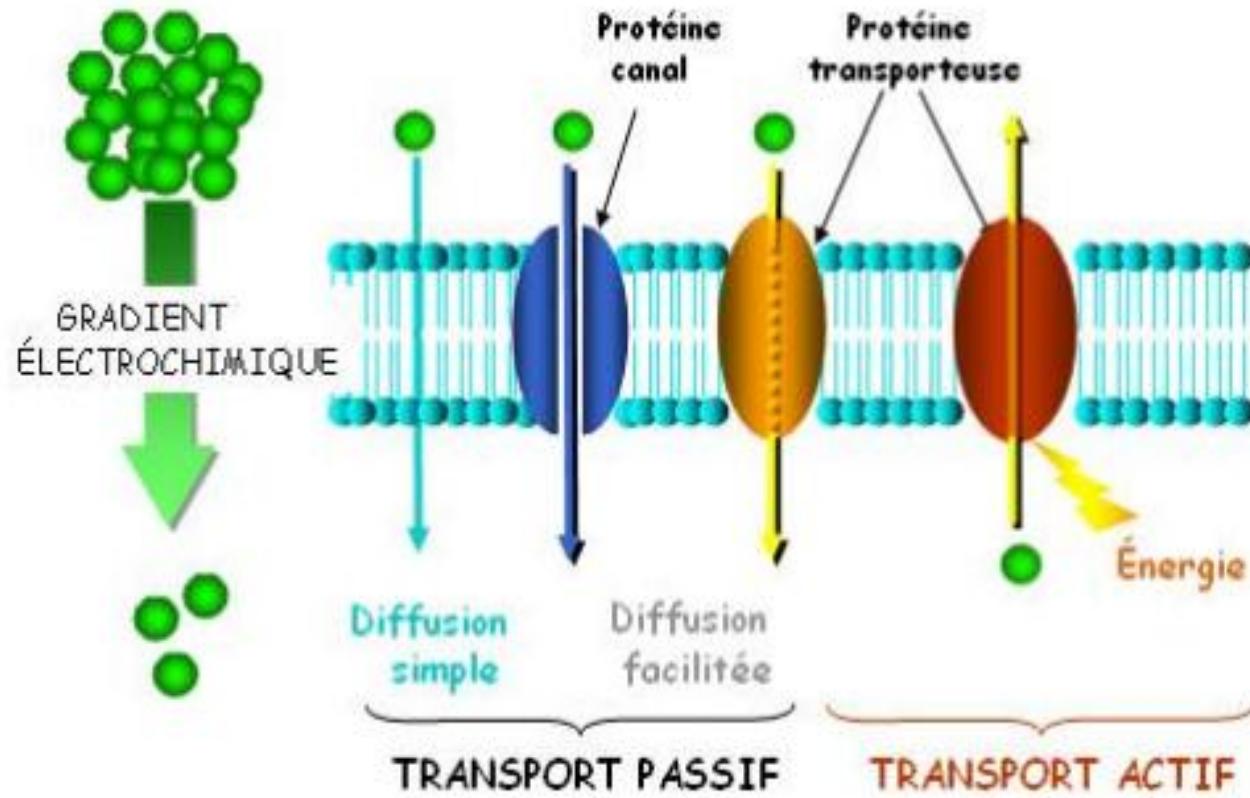
Le transport actif

On appelle transport actif le passage d'une substance à travers une membrane contre un gradient de concentration.

Ce système de transport est capable de former un complexe avec la molécule à transporter, la formation de ce complexe se fait sur l'une des faces de la membrane et sa dissociation sur l'autre, libérant ainsi la molécule transportée.

Les principales caractéristiques de ce mécanisme sont :

- Il nécessite de l'énergie (par ex. de l'ATP).
- Il est spécifique d'une substance ou d'un type de substance, (par ex. le transport des acides aminés).
- Il permet l'entrée ou la sortie d'une molécule dans une cellule.
- **Il est souvent bidirectionnel.**
- - C'est un mécanisme saturable.
- Il peut être inhibé et soumis à une compétition entre les molécules transportées (médicaments et substances endogènes, médicaments entre eux) ce qui entraînent une possibilité d'interactions médicamenteuses.



Classification des transporteurs membranaires

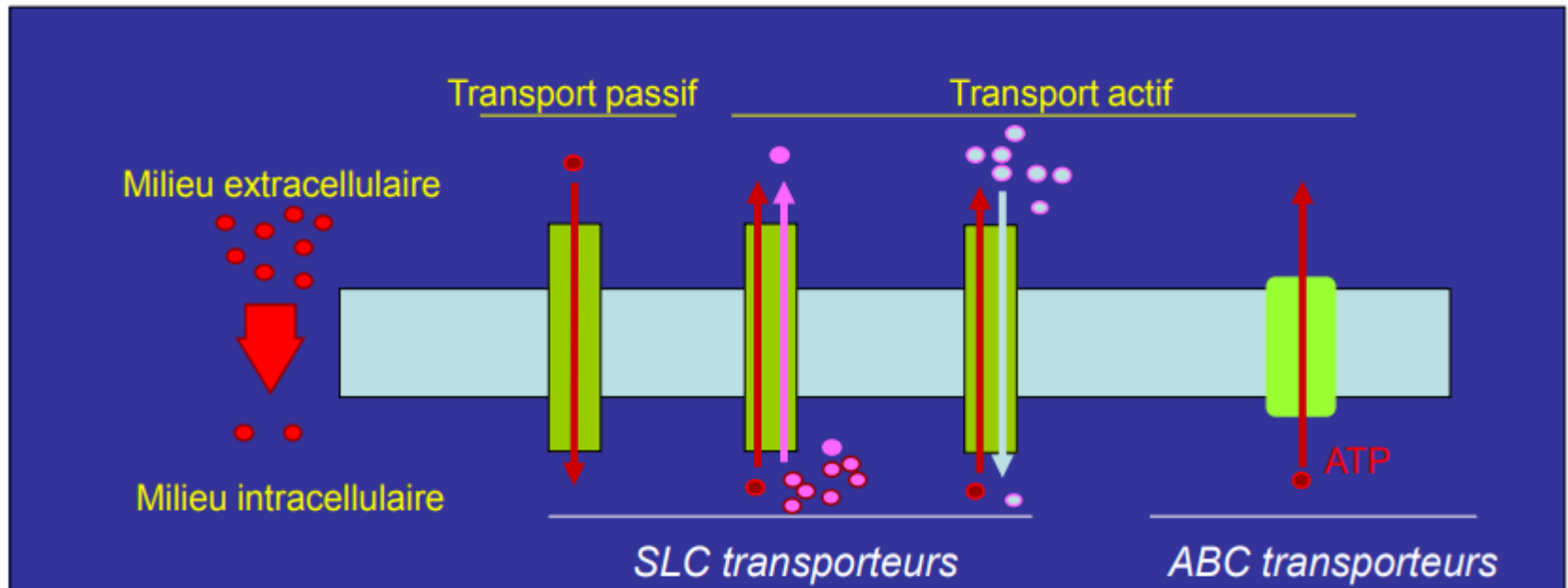
Solute carrier (SLC) transporteurs:

Transport passif facilité (diffusion facilitée concernant les composés hydrophiles)

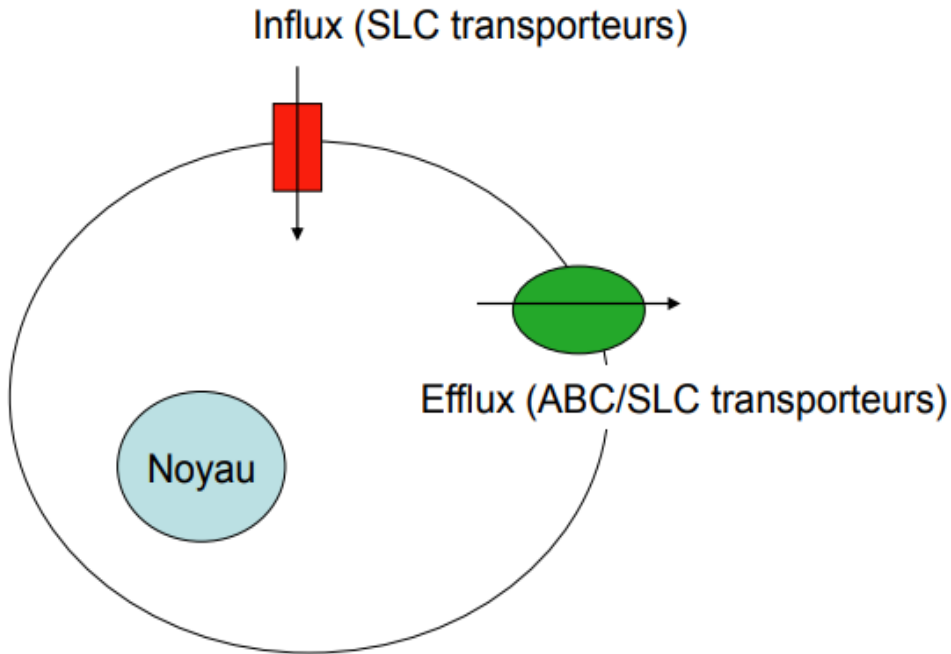
Transport actif secondaire (couplage à un transport d'ion/métabolite qui se fait selon son gradient de concentration) ; Symport ou Antiport

ATP-binding cassette (ABC) transporteurs:

Transport actif primaire (activité **ATPase** du transporteur)



Orientation du transport



Les deux principales superfamilles des transporteurs sont la superfamille de la cassette de liaison à l'ATP (ABC) et la superfamille des porteurs de solutés (SLC). Les transporteurs ABC exploitent l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP et fonctionnent comme des transporteurs d'efflux, alors que les transporteurs SLC sont principalement impliqués dans l'absorption de petites molécules.

Variabilité génétique des transporteurs des médicaments/xenobiotiques

Le domaine de la pharmacogénétique a commencé par l'étude des enzymes de métabolisme des médicaments, mais il a été étendu aux transporteurs membranaires qui influencent **l'absorption**, la **distribution** et **l'excrétion** des médicaments.