

BASES DE PHARMACOLOGIE MOLÉCULAIRE

Pierre Beaulieu MD PhD
Hôtel-Dieu du CHUM
Montréal

25 octobre 2006

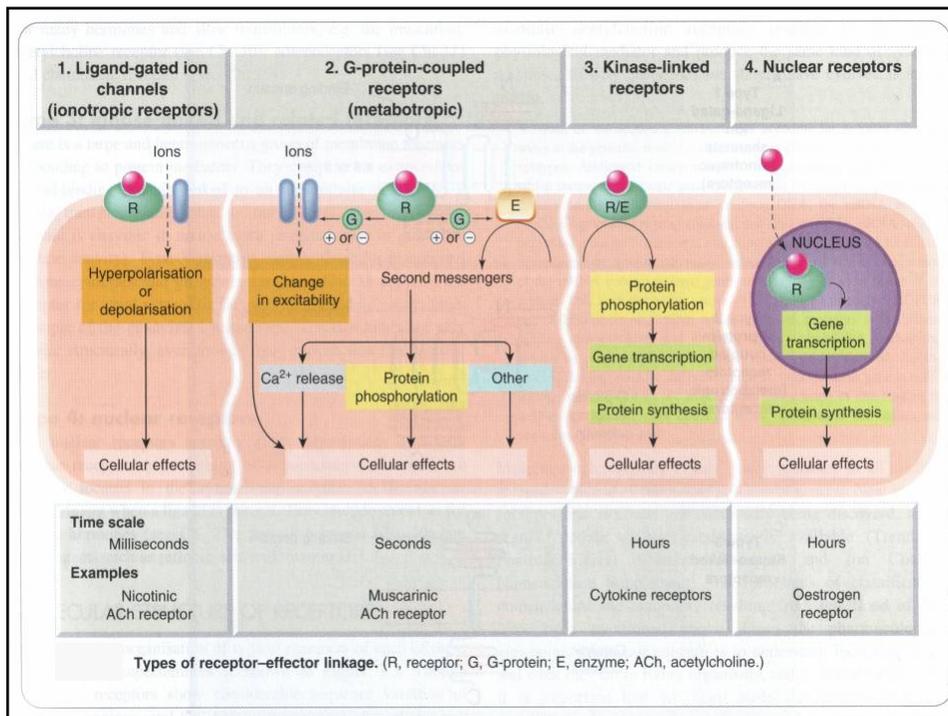
PLAN

- Introduction / définitions
- Les récepteurs couplés aux protéines G
- Les récepteurs-enzymes
- Les récepteurs-canaux
- Les canaux, les pompes ioniques, les transporteurs
- Transduction des signaux membranaires
- Les récepteurs facteurs de transcription
- Les enzymes cibles de médicaments

INTRODUCTION

Pharmacologie moléculaire

- décrit les sites de liaison et la nature biochimique des phénomènes de couplage qui induisent une réponse cellulaire
- Protéines-cibles
 - Récepteurs
 - Passage transmembranaire des ions et métabolites
 - Rôle enzymatique

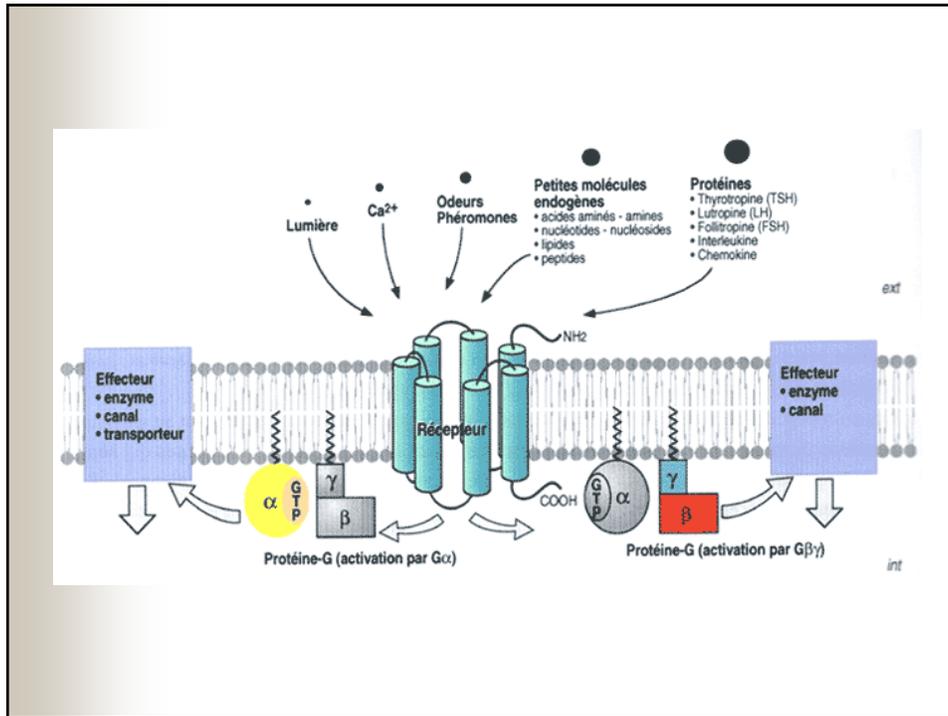


LES RÉCEPTEURS COUPLÉS AUX PROTÉINES G

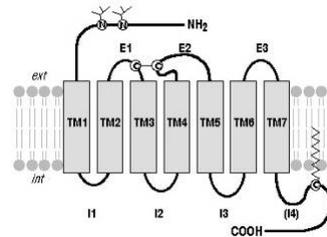
- Classe importante de protéines transmembranaires (# 200 récepteurs)
- Activées par des agonistes de nature diverses
- 3 composants distincts:
 - Le récepteur
 - La protéine G
 - L'effecteur

PROTÉINES G

- les photons: rhodopsine des bâtonnets
- des stimuli sensoriels: molécules olfactives, gustatives
- Neuromédiateurs
 - Acétylcholine
 - Amines biogènes: dopamine, E, NE, 5HT, histamine
- Nucléotides purinergiques - adénosine
- Neuropeptides - neurokinines, endothélines
- Hormones peptidiques - bradykinine, vasopressine, AT₂
- Médiateurs lipidiques - leucotriènes, dérivés prostanoïques
- Récepteurs des opioïdes et cannabinoïdes



PROTÉINES G RÉCEPTEUR



- Glycoprotéine fixant le ligand extracellulaire (hélices III, V, VI)
- Organisé en 7 segments transmembranaires
- *Hélices alpha* transmembranaires formées de 20 à 22 résidus amino-acyls
- *Extrémité NH₂ terminale extracellulaire* avec sites de *glycosylation*
- *Extrémité COOH-terminale intracellulaire* avec sites de *phosphorylation*
- Boucle cytoplasmique V-VI impliquée dans le couplage du récepteur à une protéine G

PROTÉINE G

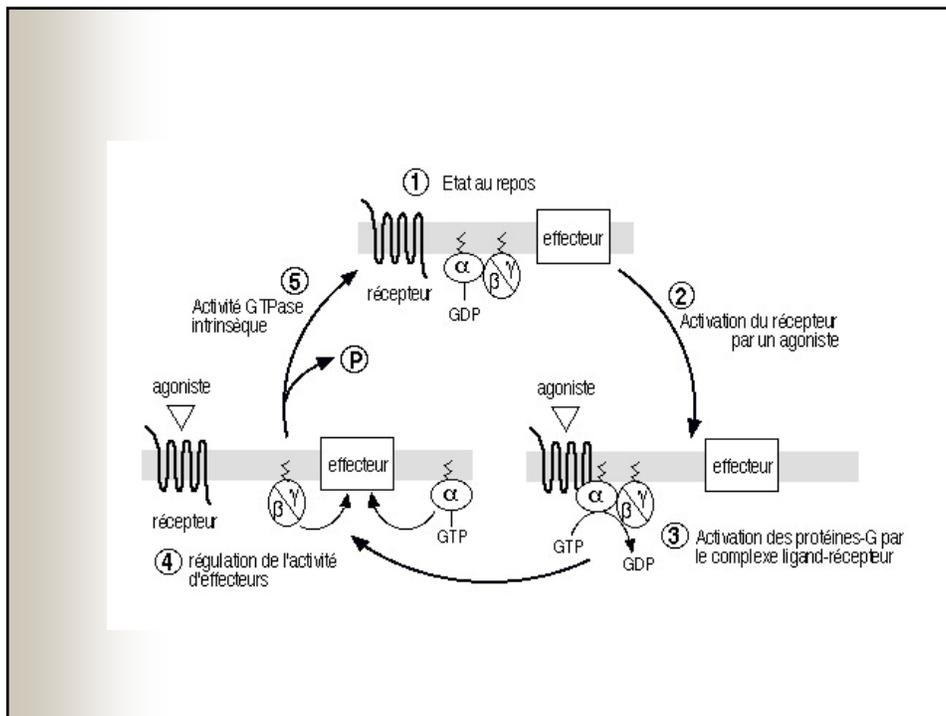
- Assure le couplage du récepteur à un effecteur
- Première composante de la cascade d'amplification cellulaire
- Elle fixe et hydrolyse le GTP au cours de son cycle de fonctionnement
- Localisée à la face cytoplasmique de la membrane
- Constituée de 3 sous-unités (α , β , γ) - hétérotrimères
- Types de protéines G en fonction de leurs sous-unités alpha: G_s , G_i , G_t , G_o , G_q

PROTÉINE G - classification

PROTÉINES	<i>alpha</i>	EFFECTEURS	SECONDS MESSAGERS
G_s	α_s	adénylyl-cyclase	↑ AMPc
G_i	α_{i1}	adénylyl-cyclase	↓ AMPc
	α_{i2}	canaux K^+	hyperpolar. mbe
	α_{i3}	phospholipase C	↑ IP_3 et DAG
		phospholipase A_2	↑ acide arachid
	α_o	canaux Ca^{++} voltage dépend.	↓ Ca^{++}
G_q G_{11-16}	α_q α_{11-16}	phospholipase C	↑ IP_3 et DAG

PROTÉINES G - cycle fonctionnel

- Cycles d'activation / inactivation de la protéine
- **GDP** sur protéine α_s forme **inactive**
- **GTP**- α_s forme **active** et dissociation de la sous-unité α du dimère β - γ
- sous-unité α possède activité GTPasique intrinsèque
- *Toxine cholérique* active de manière permanente l'effecteur (G_s)
- *Toxine pertussique* empêche le couplage protéine G - récepteur ($G_{i,o}$)



PLAN

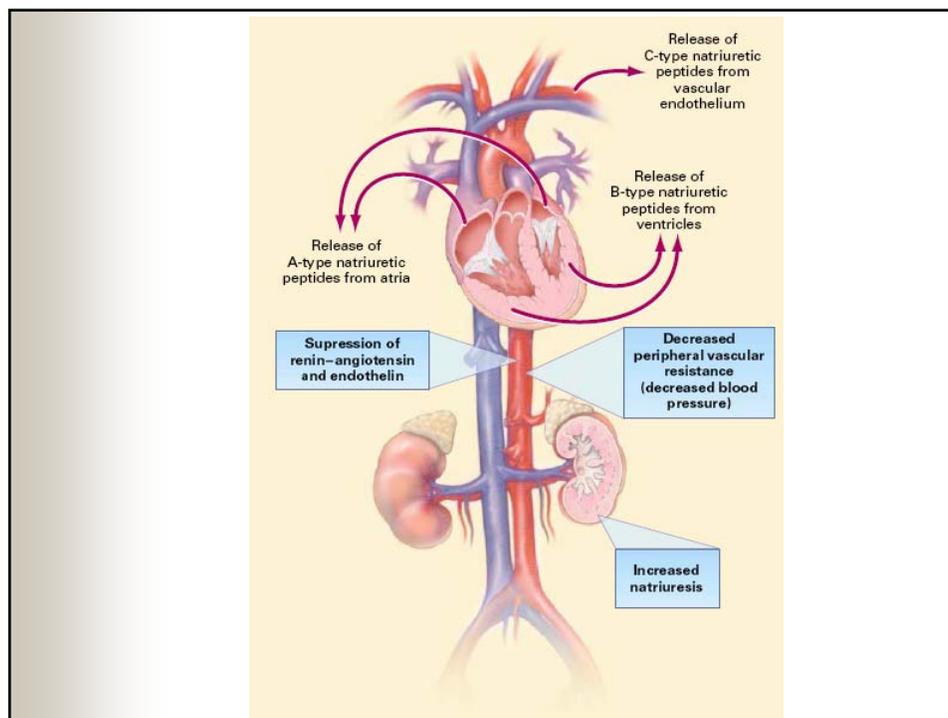
- Introduction / définitions
- Les récepteurs couplés aux protéines G
- **Les récepteurs-enzymes**
- Les récepteurs-canaux
- Les canaux, les pompes ioniques, les transporteurs
- Transduction des signaux membranaires
- Les récepteurs facteurs de transcription
- Les enzymes cibles de médicaments

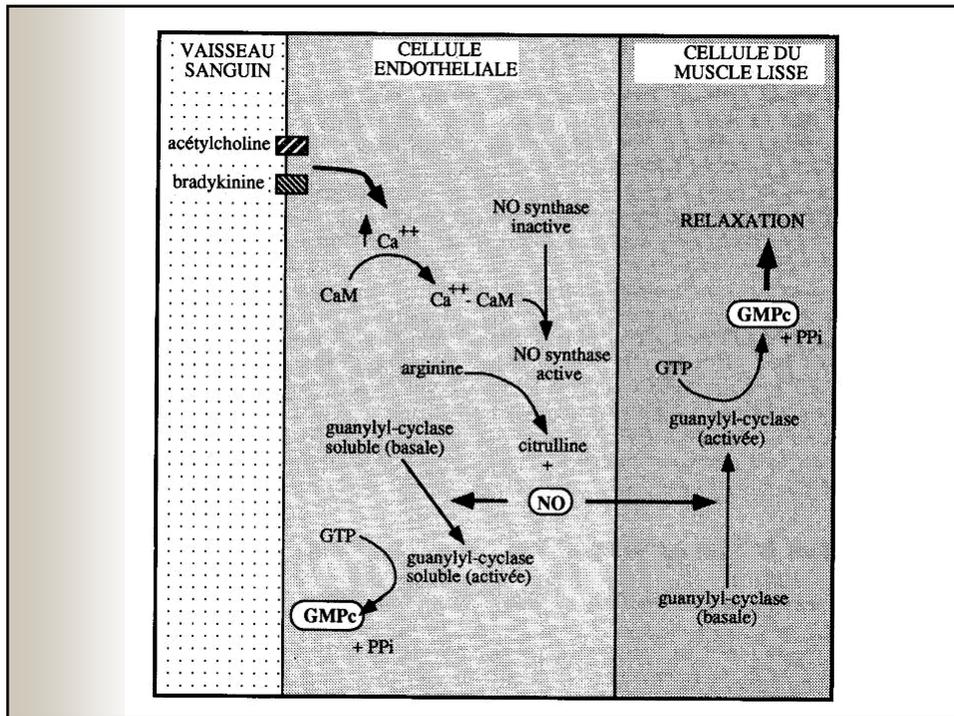
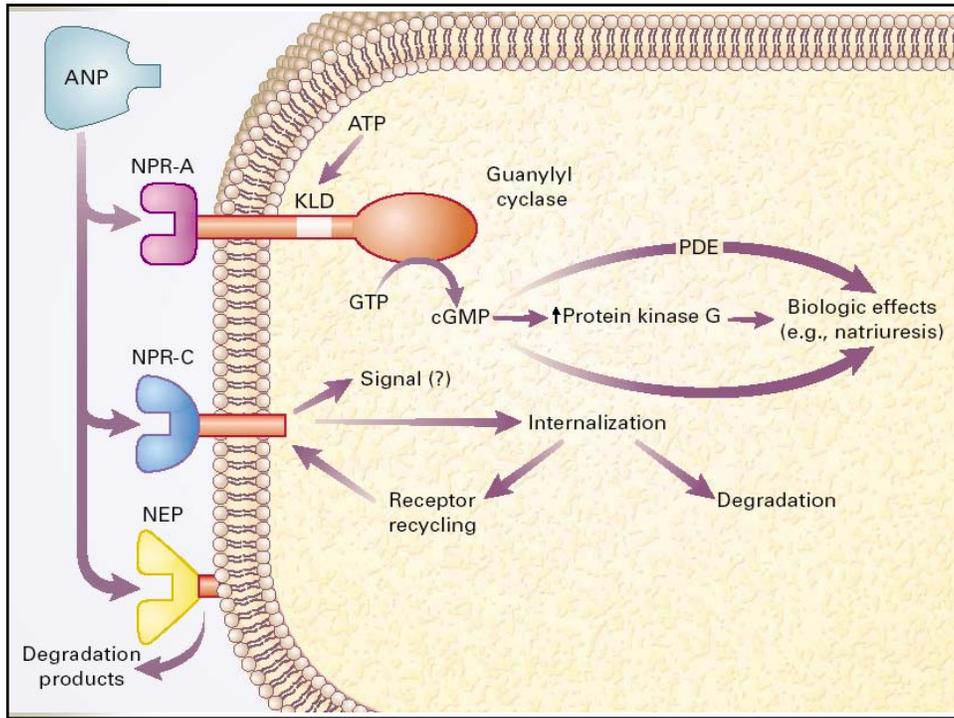
LES RÉCEPTEURS ENZYMES

- Protéine transmembranaire de la membrane plasmique
- Extrémité extracellulaire lie le médiateur
- Extrémité intracellulaire a une activité enzymatique
- 3 grands types:
 - activité guanylyl-cyclase
 - activité tyrosyl-kinase
 - activité tyrosyl-phosphatase

RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ GUANYLYL-CYCLASE

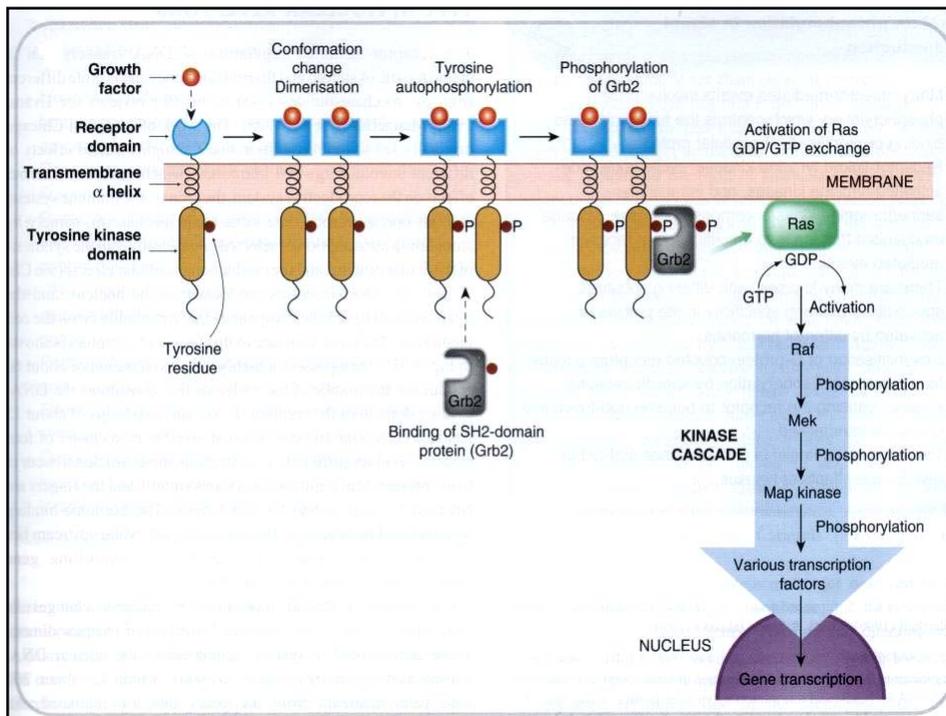
- Synthèse de GMP cyclique
- Récepteurs membranaires
 - récepteurs des peptides natriurétiques (ANP, BNP, CNP): NPR-A, -B, -C
- Récepteurs cytosoliques
 - monoxyde d'azote (NO)

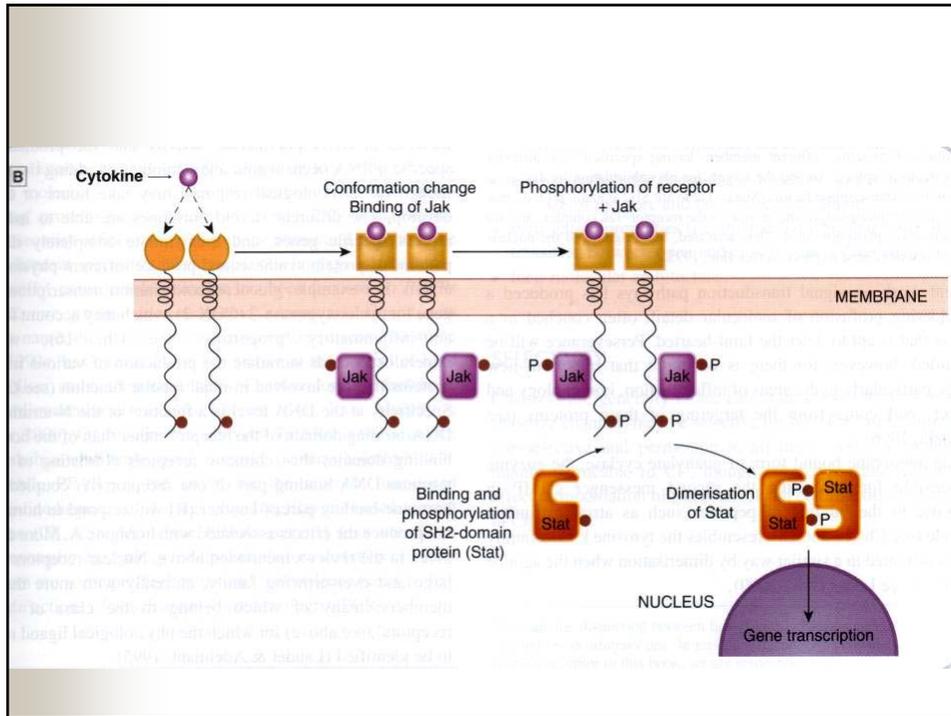




RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ TYROSYL-KINASE

- Activité enzymatique intrinsèque
- L'agoniste induit:
 - une dimérisation du récepteur
 - une autophosphorylation du récepteur
 - une phosphorylation d'autres protéines cellulaires
- Domaine extracellulaire = site de liaison du médiateur
- Extrémité cytoplasmique = activité enzymatique
- Exemples:
 - Facteurs de croissance cellulaire (EGF, PDGF, TGF, CSF)
 - Récepteur de l'insuline





RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ TYROSYL-PHOSPHATASE

- Déphosphorylation de protéines phosphorylées
- Structure ressemble aux facteurs de croissance
- 2 formes:
 - membranaires
 - solubles

PLAN

- Introduction / définitions
- Les récepteurs couplés aux protéines G
- Les récepteurs-enzymes
- **Les récepteurs-canaux**
- Les canaux, les pompes ioniques, les transporteurs
- Transduction des signaux membranaires
- Les récepteurs facteurs de transcription
- Les enzymes cibles de médicaments

LES RÉCEPTEURS CANAUX

- Récepteurs de neuromédiateurs permettant la transmission du signal entre deux cellules
- Fonction associée de canal ionique
- Tous situés sur la membrane plasmique
- Formés de plusieurs sous-unités polypeptidiques
- Caractérisés par la structure à 4 hélices α de chaque sous-unité
- Leur stimulation ne nécessite pas l'entrée de l'agoniste dans la cellule
- Permet le passage d'ions (+ vers - concentré)

LES RÉCEPTEURS CANAUX (2)

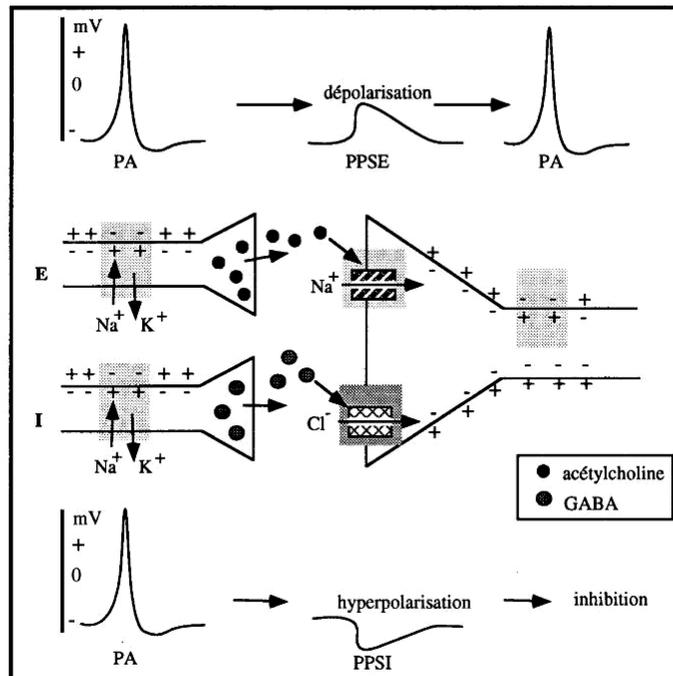
■ Deux classes

■ Récepteurs des médiateurs dits excitateurs

- stimulation provoque une dépolarisation de la cellule
- perméables aux *cations* monovalents et divalents
- exemples: récepteurs nicotiniques, 5-HT₃, acides aminés excitateurs

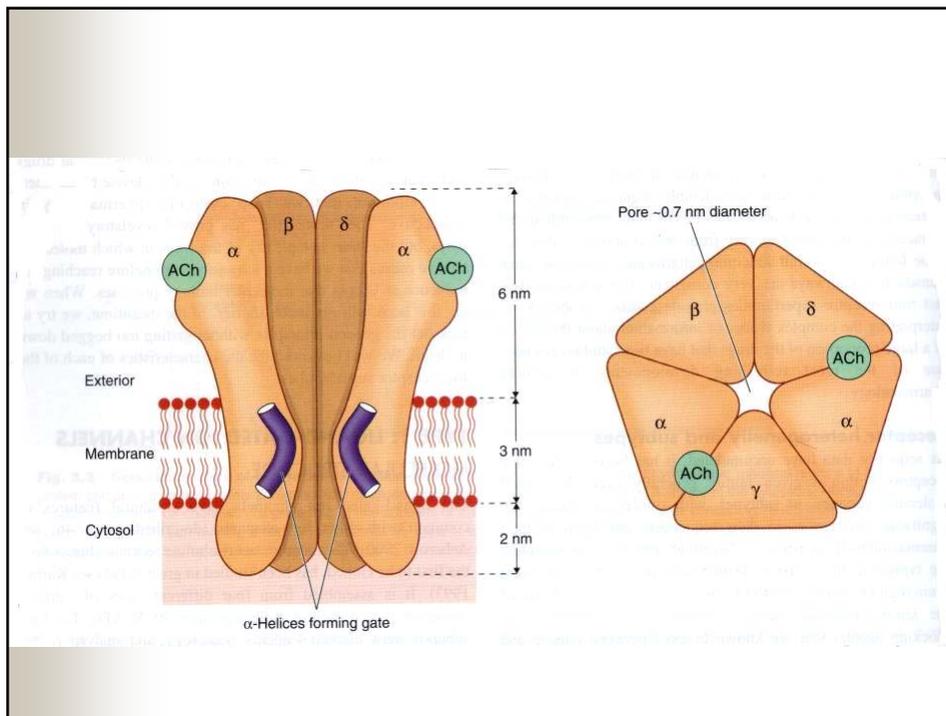
■ Récepteurs des médiateurs dits inhibiteurs

- stimulation provoque une hyperpolarisation de la cellule
- sélectif des *anions*
- exemples: GABA_A, glycine



RÉCEPTEURS NICOTINIQUES DE L'ACÉTYLCHOLINE

- Polymériques - 5 sous-unités:
 - récepteurs musculaires: $\alpha 2$, β , γ , δ
 - récepteurs neuronaux: $\alpha 3$, $\beta 2$
- Chaque sous-unité contient 4 hélices transmembranaires (M_{1-4})
- Canal ionique central (M_2)
- Localisés au niveau du
 - système nerveux central
 - ganglions du système nerveux autonome
 - plaque motrice

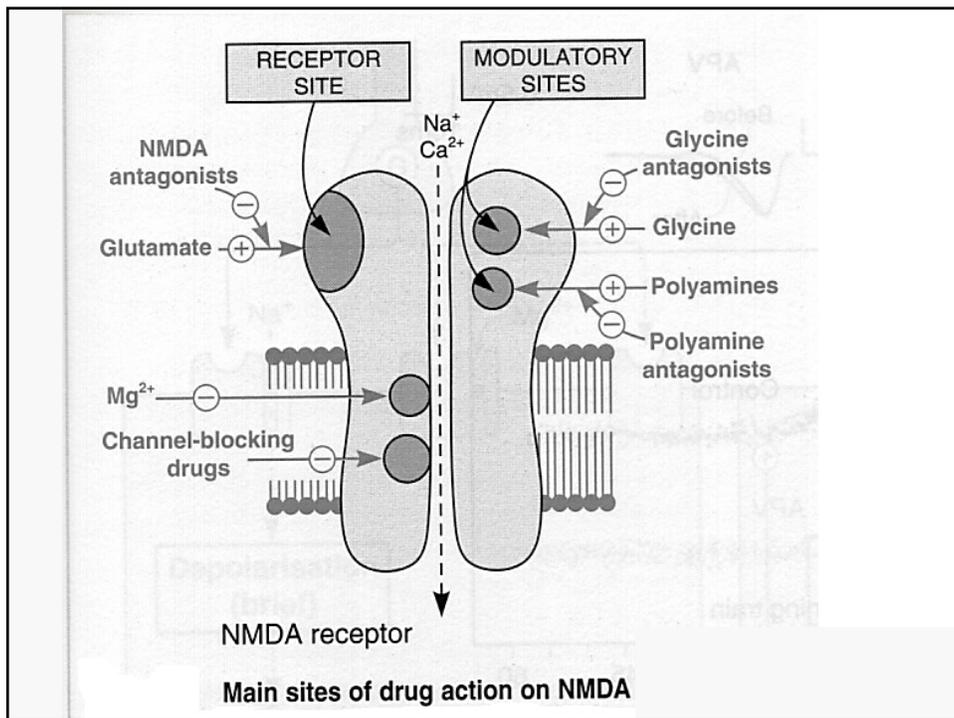
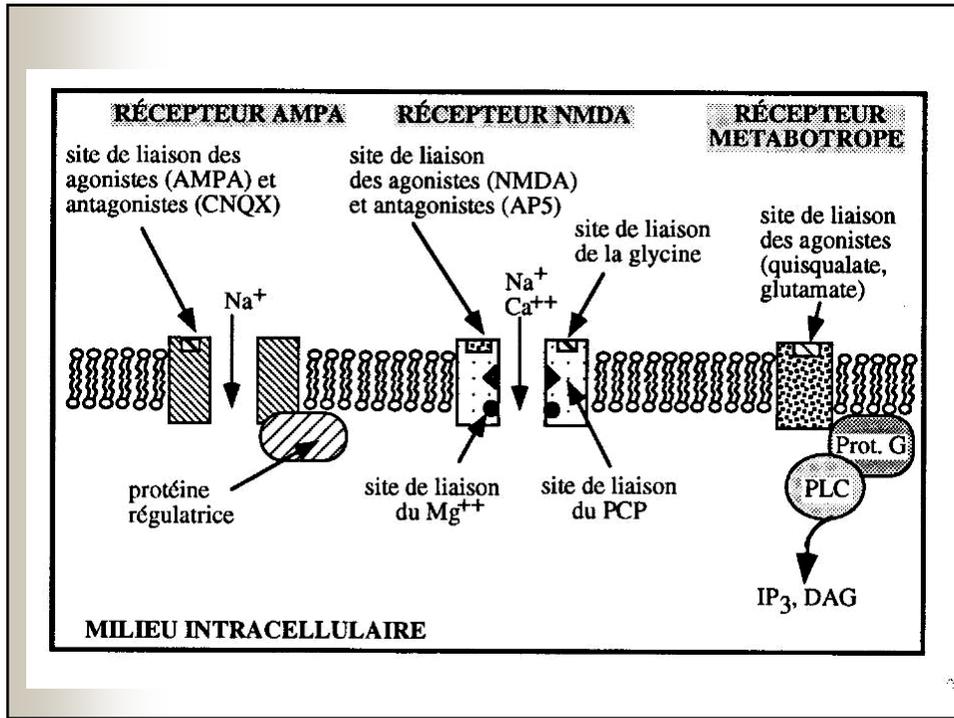


RÉCEPTEURS NICOTINIQUES DE L'ACÉTYLCHOLINE (2)

- Deux sites de liaison sur les deux sous-unités α pour l'acétylcholine ou les agonistes et antagonistes compétitifs
- Deux sites de liaison (haute et faible affinité) pour les antagonistes non compétitifs (phencyclidine, chlorpromazine)
- 4 états conformationnels:
 - repos stabilisé
 - activé stabilisé
 - intermédiaire
 - désensibilisé

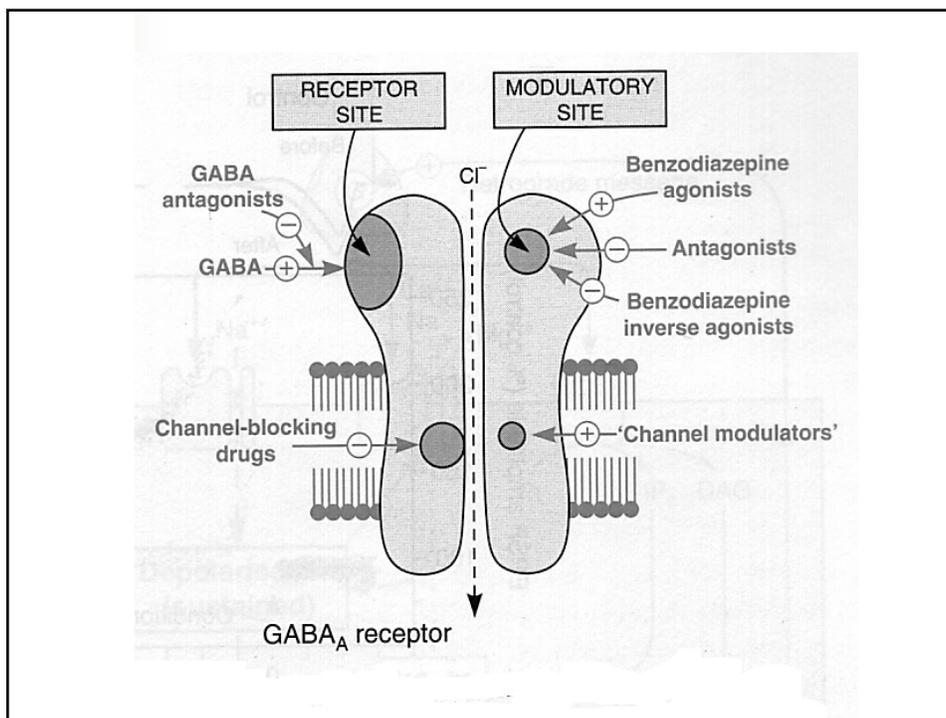
RÉCEPTEURS DES ACIDES AMINÉS EXCITATEURS

- Principalement dans le système nerveux central
- **L-glutamate** et L-aspartate
- *Récepteurs ionotropes:*
 - NMDA (N-méthyl-D-aspartate)
 - AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-isoxalone-propionate)
 - Kaïnate
- *Récepteurs métabotropes:*
 - mGluR₁ - mGluR₂ - mGluR₃ - mGluR₄ - mGluR₅ - mGluR₆ - mGluR₇ - mGluR₈



RÉCEPTEURS DES MÉDIATEURS INHIBITEURS

- Acide gamma-aminobutyrique (GABA) et glycine
- Ouverture d'un canal chlorure sélectif provoquant une hyperpolarisation
- 2 types de récepteurs GABA
 - GABA_A: 2 sites = GABA et benzodiazépines, sensibles à la bicuculline, canal Cl⁻
 - GABA_B: baclofène est agoniste, insensibles à la bicuculline, couplés aux protéines G



PLAN

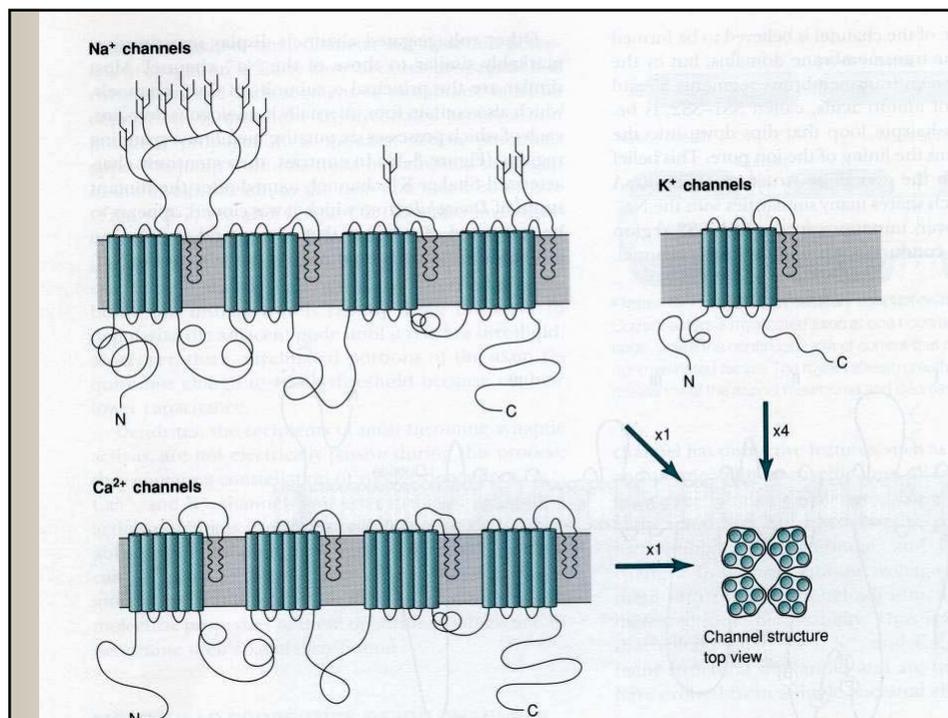
- Introduction / définitions
- Les récepteurs couplés aux protéines G
- Les récepteurs-enzymes
- Les récepteurs-canaux
- **Les canaux, les pompes ioniques, les transporteurs**
- Transduction des signaux membranaires
- Les récepteurs facteurs de transcription
- Les enzymes cibles de médicaments

LES CANAUX IONIQUES classification

- Répondants à une stimulation mécanique ou chimique
- Voltage-dépendants
- Contrôlés par mécanismes de phosphorylation - déphosphorylation
- Dépendants des protéines G

CANAUX ACTIVÉS PAR DÉPOLARISATION

- Canaux sodiques, calciques et potassiques
- Grande hétérogénéité fonctionnelle
- Canaux sodiques et calciques comportent 4 domaines formés de 6 hélices α transmembranaires associées à des sous-unités additionnelles (β , γ ...)
- Canaux potassiques composés de 4 chaînes polypeptidiques identiques (α_4) disposés en 6 hélices transmembranaires



CANAUX SODIQUES

- Nouvelle classification
- Présents sur les neurones, les cellules musculaires striées, squelettiques et cardiaques
- Bloqués par la tétrodotoxine
- Blocage des canaux par:
 - antiarythmiques
 - anesthésiques locaux
 - anticonvulsivants

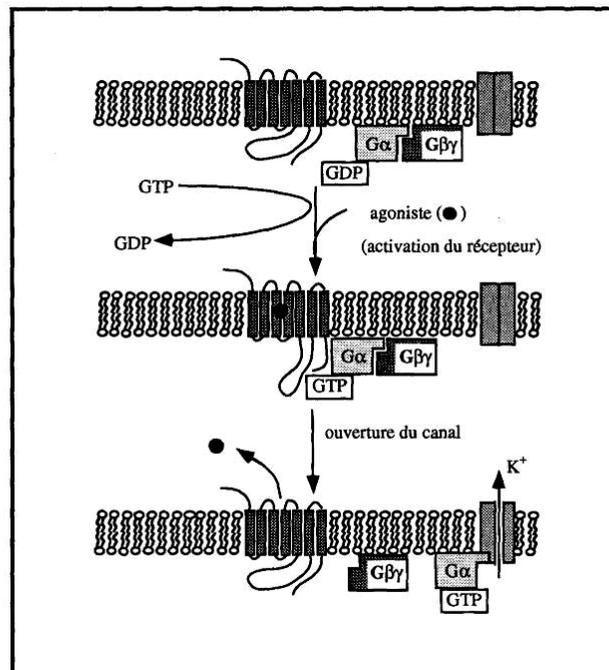
Voltage-gated Na⁺ channel α -subunits of sensory neurones*

Channel	Previous name	Gene symbol	Chromosome (human)	Pharmacology	KO phenotype	Abundance in adult DRG
Na _v 1.1	Type I	SCN1A	2q24	TTX-s		Present
Na _v 1.2	Type II	SCN2A	2q23-24	TTX-s	Lethal	Present
Na _v 1.3	Type III	SCN3A	2q24	TTX-s		Upregulated in axotomy
Na _v 1.4	SkM	SCN4A	17q23-25	TTX-s		Absent
Na _v 1.5	Cardiac	SCN5A	3p21	TTX-r		Absent
Na _v 1.6	NaCh6	SCN8A	12q13	TTX-s		Abundant
Na _v 1.7	PN1	SCN9A	2q24	TTX-s		Abundant
Na _v 1.8	SNS/PN3	SCN10A	3p21-24	TTX-r	Partial analgesia	Abundant
Na _v 1.9	NaN	SCN11A	3p21-24	TTX-r		Abundant
Na _x	NaG	SCN6A/SCN7A	2q21-23	?	Altered salt intake	Present

*Abbreviations: DRG, dorsal root ganglia; KO, gene knockout; TTX-s, tetrodotoxin-sensitive; TTX-r, tetrodotoxin-resistant.

CANAUX POTASSIQUES

- L'efflux de K^+ assure la repolarisation de la membrane (phénomène de rectification)
- Présents surtout sur les cellules musculaires
- Bloqués par le tétraéthylammonium (TEA)
- Plusieurs types:
 - Voltage-dépendant (K_v)
 - Rectification interne (K_{ir})
 - Pores jumeaux (K_{ATP})



Effets des récepteurs couplés aux protéines G sur différents canaux potassiques

Récepteurs	K _{ATP}	GIRK2	K _v	K _{v1.1}	K _{Ca} (SK)	K _{Ca} (IK et BK)
μ-opioïde	+	+	-	+	-	-
δ ₁ -opioïde	+	?	-	?	+	-
δ ₂ -opioïde	-	?	+	?	?	?
κ-opioïde	-	+	-	?	-	-
α ₂ -adrénergique	+	+	-	+	+	+
Adénosine A ₁	+	?	-	?	?	?
Sérotonine 5HT _{1A}	+	?	-	?	?	?
M ₂ muscarinique	+	+	?	?	+	+
GABA _B	-	+	+	+	?	?
Cannabinoïdes	-	+	-	?	-	-

CANAUX CALCIQUES

- 5 types...
 - **Type L**: «long lasting», (-20mV), surtout sur cellules cardiaques, musculaires lisses, endocrines et certains neurones - inhibé par dihydropyridines
 - **Type T**: «transient», (-70mV), certains neurones et cellules pacemaker - insensible aux dihydropyridines
 - **Type N**: neurones, impliqué dans la sécrétion de neuromédiateurs
 - **Type P**: neurones des cellules de Purkinje
 - **Type R**: muscles squelettiques

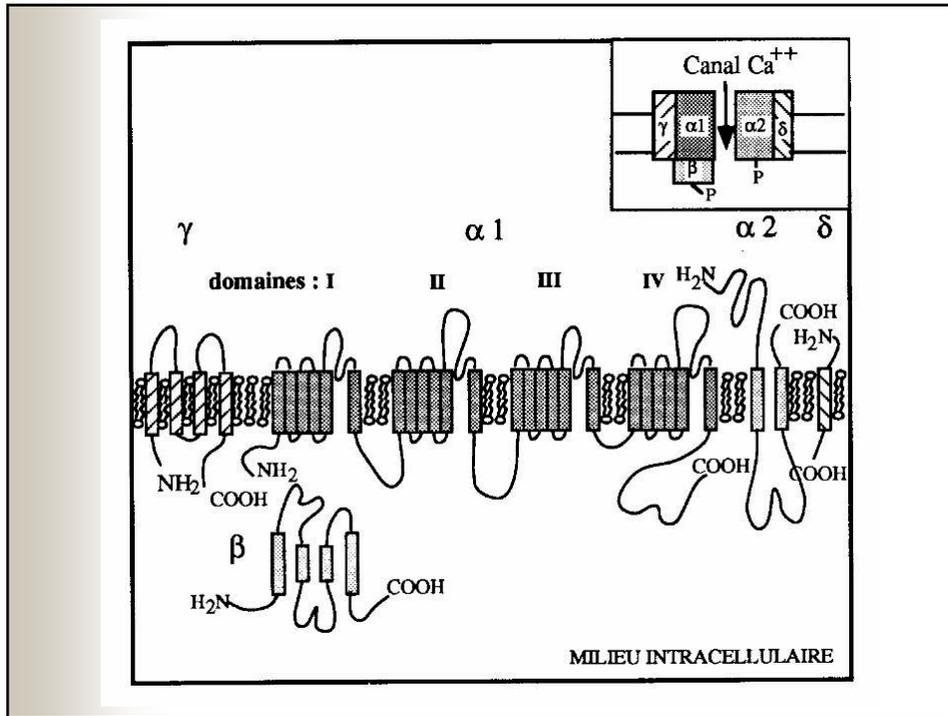


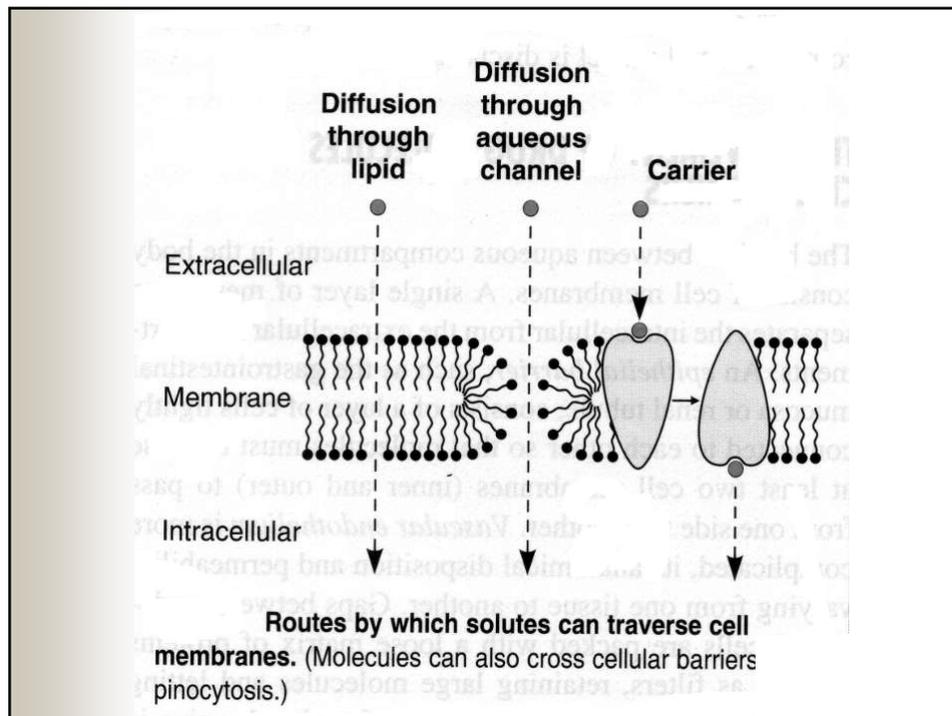
TABLEAU 8.4

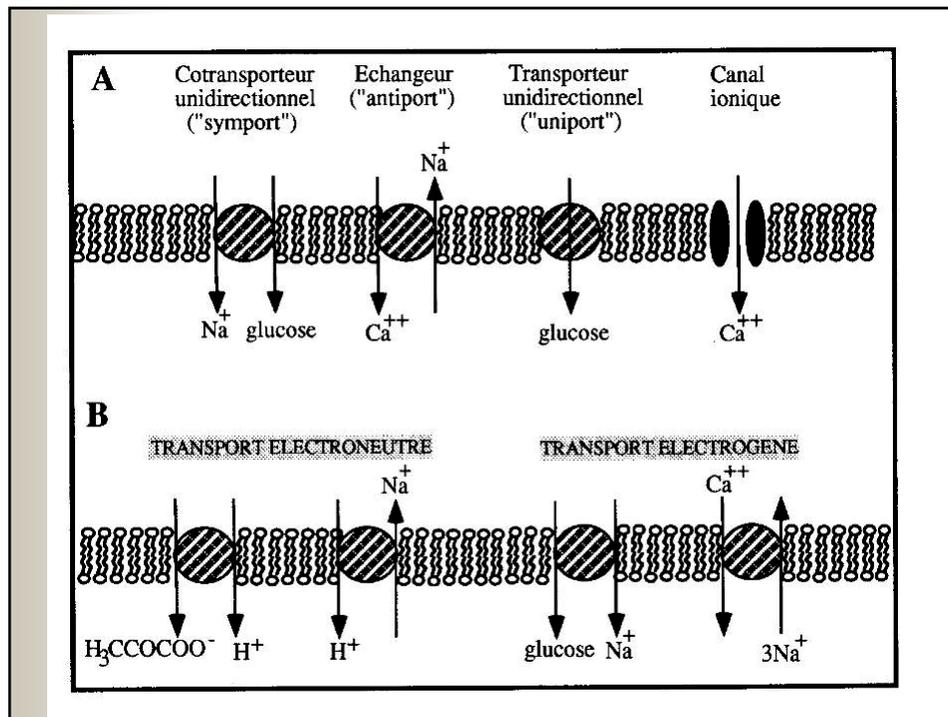
Classification des sous-unités α1 des canaux calciques sensibles au voltage

Voltage d'activation	Type	Sous-unités α1	Autre nom	Bloquants habituels*
Haut voltage	Type L (muscle squelettique)	Ca _v 1.1	1S	Nifédipine, amlodipine
	Type L (muscle cardiaque)	Ca _v 1.2	1C	Nifédipine, amlodipine
	Type L (cellules endocrines)	Ca _v 1.3	1D	Nifédipine, amlodipine
	Type L (cellules endocrines)	Ca _v 1.4	1F	Nifédipine, amlodipine
	Type L (rétine)	Ca _v 2.1	1A	ωAgaIVA, ωconotoxine MVIC
	Type P/Q	Ca _v 2.2	1B	ωconotoxine GVIA, ziconotide
	Type N	Ca _v 2.3	1E	SNX482 ³ , Ni ²⁺
	Type R			
Bas voltage	Type T	Ca _v 3.1	1G	Mibéfradil, éthosuximide, Ni ²⁺
	Type T	Ca _v 3.2	1H	Mibéfradil, éthosuximide, Ni ²⁺
	Type T	Ca _v 3.3	1I	Mibéfradil, éthosuximide, Ni ²⁺

POMPES IONIQUES ET TRANSPORTEURS MEMBRANAIRES

- Le rétablissement et le maintien du déséquilibre ionique met en jeu deux types de protéines transmembranaires:
 - ATPases, protéines à activité ATPasique, transport d'ions uniquement
 - Transporteurs ioniques, cotransporteurs, échangeurs, sélectivité de transport très variée (ions, solutés, glucose, acides aminés, médiateurs)





POMPES IONIQUES OU ATPASES

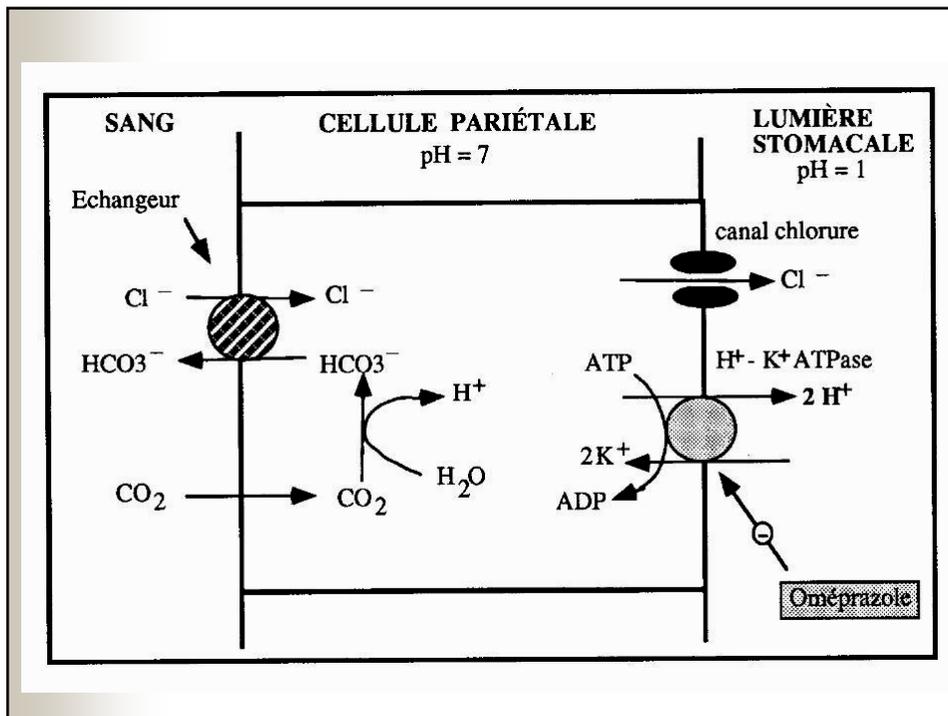
■ Na^+/K^+ ATPase ou pompe à sodium

- assure continuellement l'inégalité de répartition des ions Na^+ et K^+ de part et d'autre de la membrane
- couple l'hydrolyse de l'ATP à un transport électrogène de Na^+ et de K^+ : 3 Na^+ vers l'extérieur pour 2 K^+ vers l'intérieur
- pour chaque molécule d'ATP hydrolysée, efflux net d'une charge positive
- ceci constitue une réserve d'énergie pour la cellule (transport de nombreux solutés par couplage à la diffusion de Na^+)
- inhibée par les digitaliques

POMPES IONIQUES OU ATPASES (2)

■ H^+/K^+ ATPase ou pompe à protons

- localisée dans la muqueuse gastrique
- à l'origine de l'acidification stomacale en maintenant un gradient de H^+ : intérieur (pH 7) et extérieur (pH 1) de la cellule pariétale
- pompe électroneutre échangeant, lors de l'hydrolyse d'une molécule d'ATP, 2 protons du cytosol des cellules pariétales contre 2 ions K^+ de la lumière stomacale
- inhibée par l'oméprazole



POMPES IONIQUES OU ATPASES (3)

■ Ca^{++} ATPases

- distribuées dans la membrane plasmique et la membrane du réticulum de toutes les cellules
- maintiennent les gradients calciques transmembranaires
- la Ca^{++} ATPase de la membrane plasmique est responsable, conjointement à l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, de l'expulsion du Ca^{++} cytosolique vers le milieu extracellulaire
- maintien de la faible concentration cytosolique de Ca^{++} (10^{-7} M)

LES TRANSPORTEURS IONIQUES

■ L'échangeur Na^+/H^+

- participe à la régulation du pH intracellulaire
- permet l'excrétion de H^+ contre une entrée de Na^+
- électroneutre
- inhibé par l'amiloride

■ L'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$

- antiport fonctionnant dans les deux sens dans toutes les cellules
- surtout actif dans les cellules excitables (cardiaques, neuronales)
- assure un influx de 3 Na^+ contre un efflux de 1 Ca^{++}
- échange électrogène

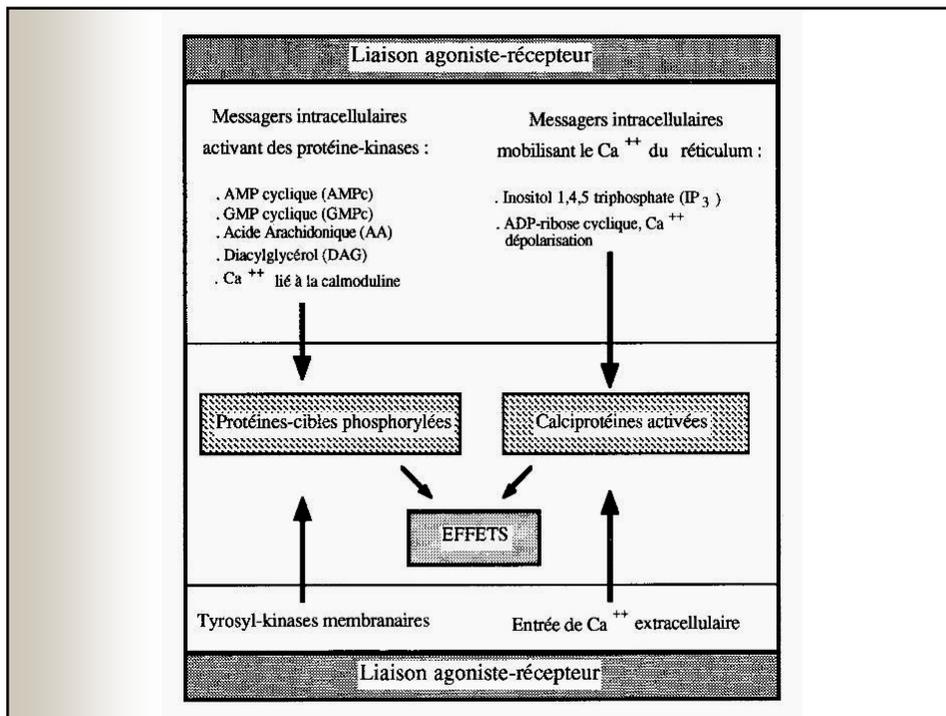
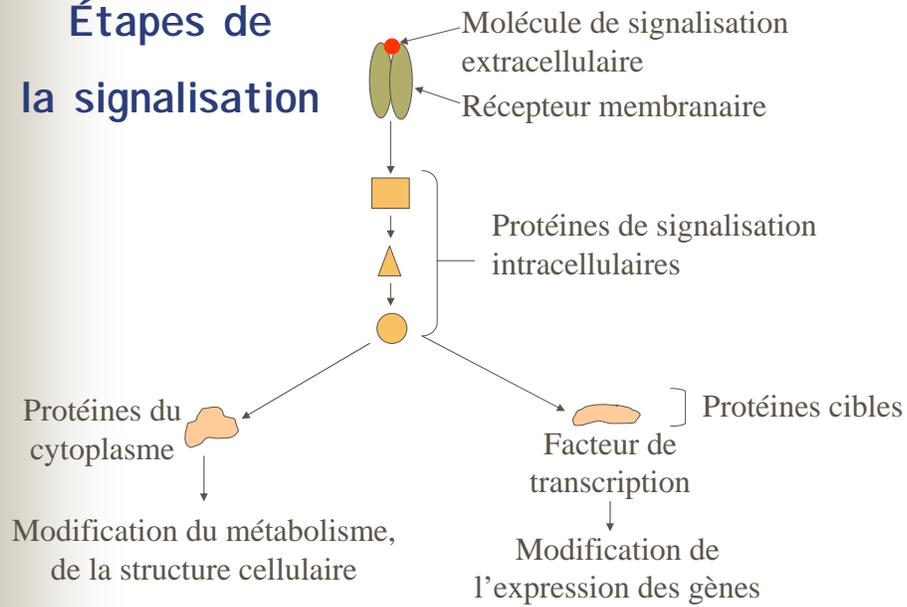
PLAN

- Introduction / définitions
- Les récepteurs couplés aux protéines G
- Les récepteurs-enzymes
- Les récepteurs-canaux
- Les canaux, les pompes ioniques, les transporteurs
- **Transduction des signaux membranaires**
- Les récepteurs facteurs de transcription
- Les enzymes cibles de médicaments

MÉCANISMES DE TRANSDUCTION: mise en jeu des messagers intracellulaires

- Le métabolisme ou la mobilisation des messagers intracellulaires va aboutir à deux grands types de phénomènes responsables des effets cellulaires:
 - la phosphorylation des protéines-cibles
 - l'activation des calprotéines

Étapes de la signalisation

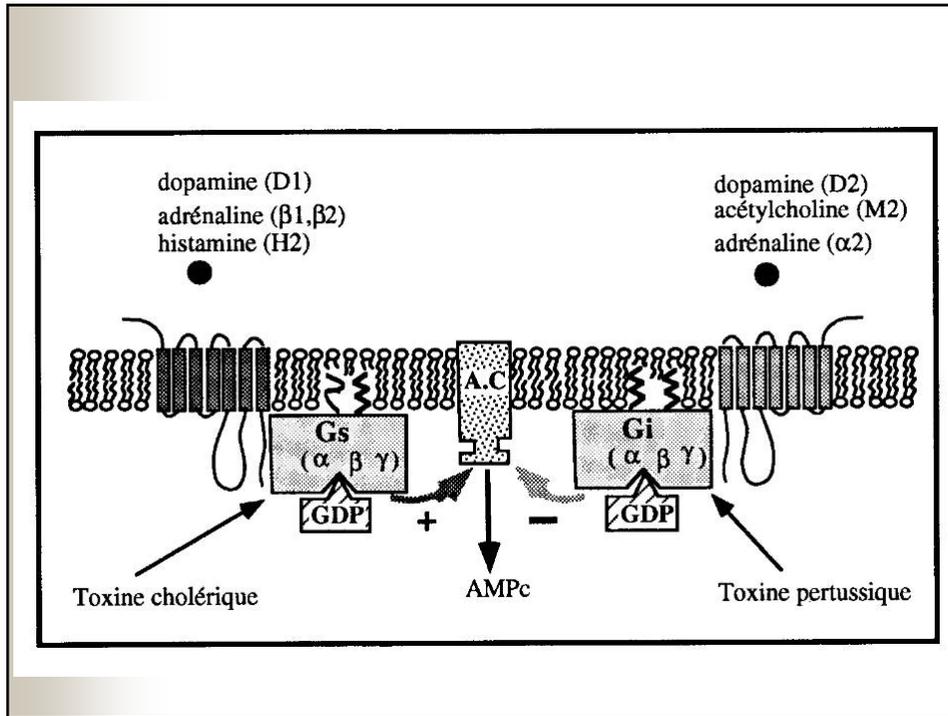


SYNTHÈSE ET DÉGRADATION DES MESSAGERS INTRACELLULAIRES

- **Mise en jeu de l'AMP cyclique (AMPC)**
 - Uniquement dans le couplage des récepteurs associés aux protéines G
 - Protéine G_s - \uparrow AMPC
 - Protéine G_i - \downarrow AMPC
 - Synthèse de l'AMPC assurée à partir de l'ATP par l'adénylyl cyclase: une glycoprotéine de la membrane plasmique

ADÉNYLYL CYCLASE

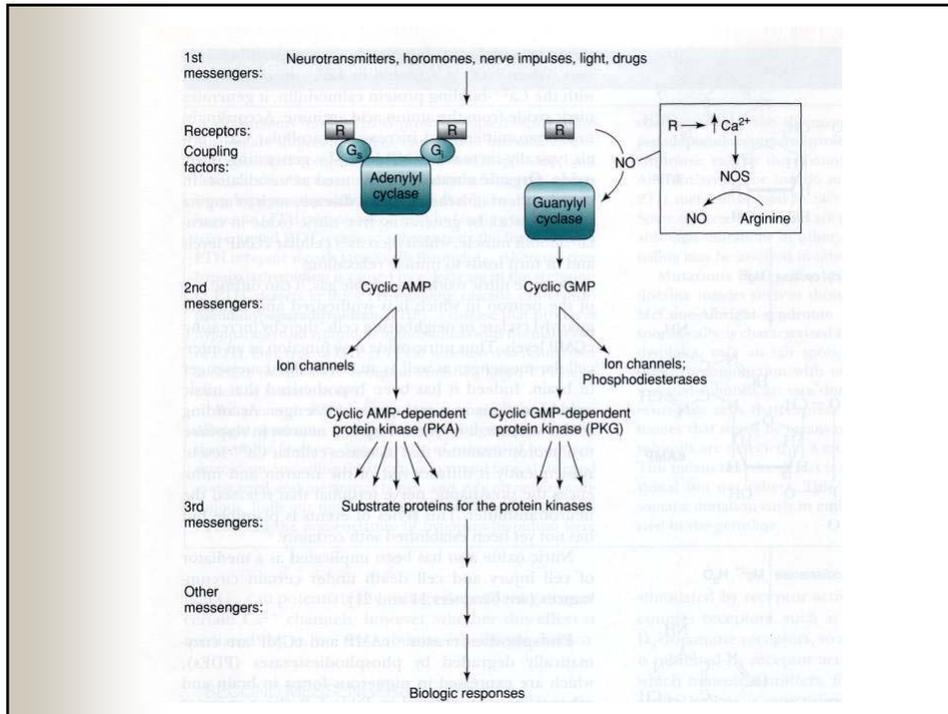
- Peut être phosphorylée par une **protéine-kinase C** ou **A**
- Différents types d'adénylyl cyclase:
 - I SNC, tissu cardiaque α_s
 - II SNC, tissu pulmonaire α_s
 - III muqueuse olfactive α_s
 - IV testicules α_s
 - etc...



DÉGRADATION DE L'AMPc

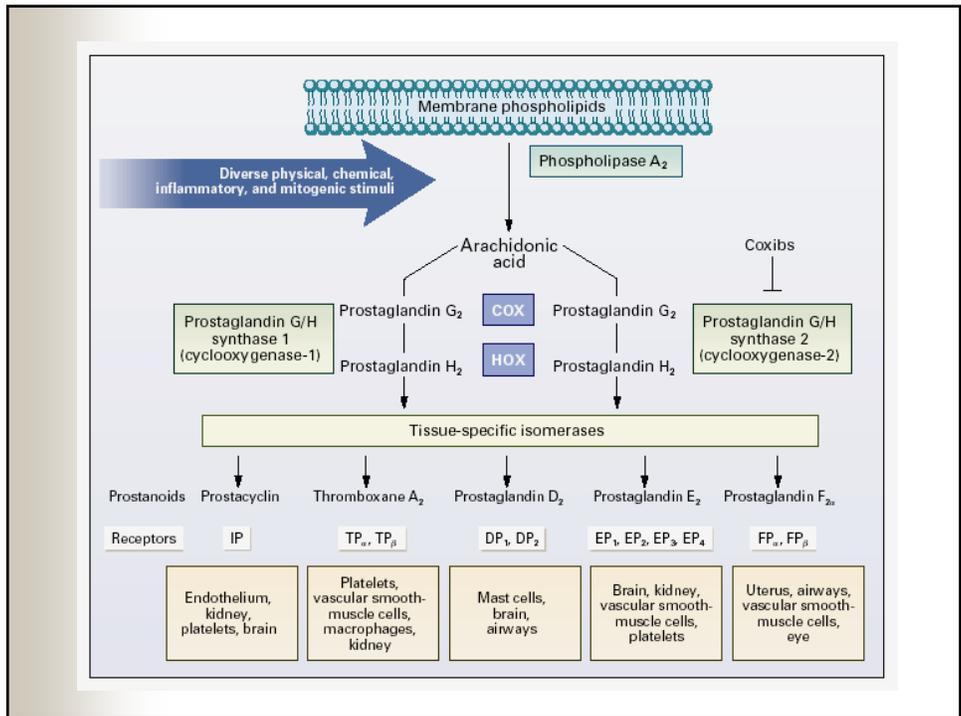
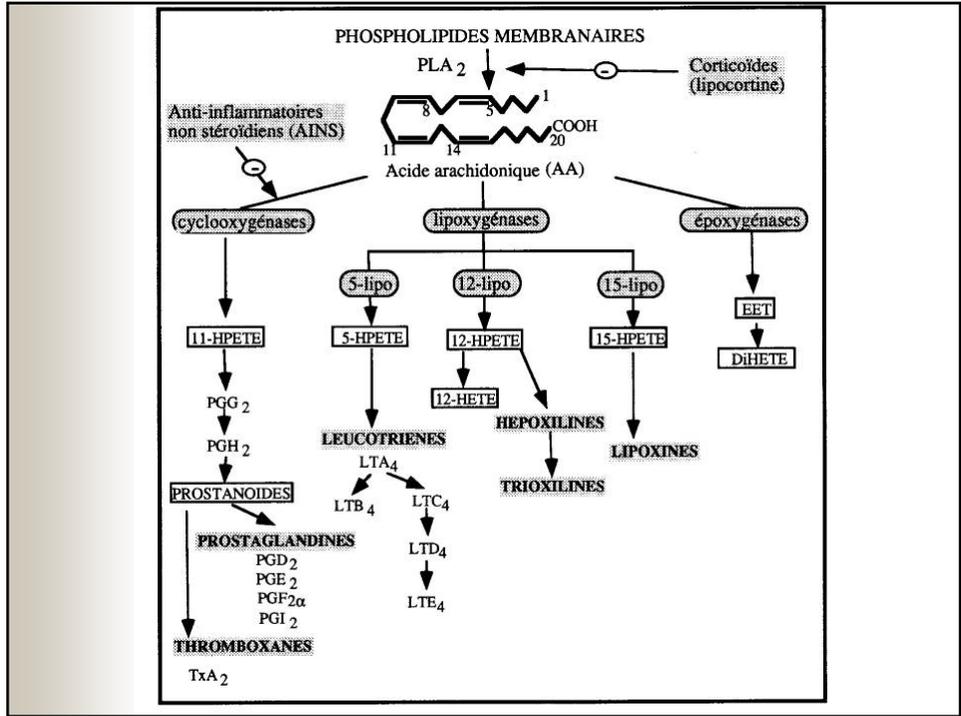
- Assurée par les phosphodiésterases des nucléotides cycliques
- Produit de la réaction = AMP5'
- Groupe des phosphodiésterases:

■ I	activée par Ca ⁺⁺ - calmod.	SNC, cœur, muscle lis.
■ II	activée par GMPC	surrénales
■ III	inhibée par GMPC	cœur, plaq. ⊖ <i>milrinone</i>
■ IV	sélective de l'AMPc	
■ V	sélective du GMPC	rétine, muscle lisse
■ etc...		



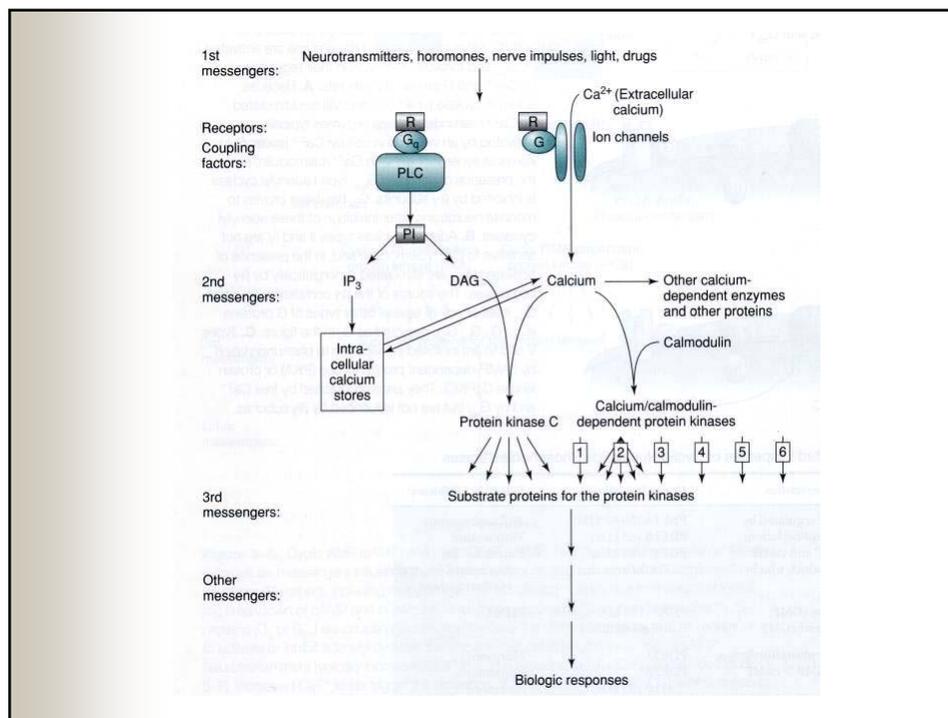
MISE EN JEU DE L'ACIDE ARACHIDONIQUE ET DE SES MÉTABOLITES

- Composant des phospholipides membranaires
- Formé après l'action des phospholipases A₂
- Considéré comme un messager intracellulaire
- Impliqué dans les phénomènes inflammatoires
- Rôle modulateur dans la plupart des mécanismes de transmission des signaux intra- et inter-cellulaires



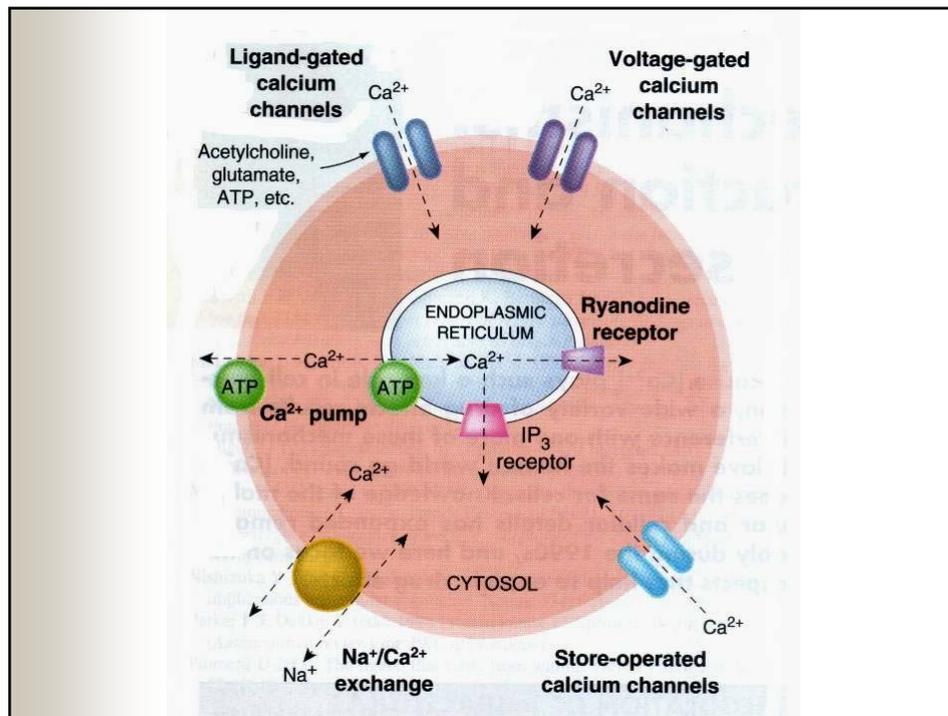
MISE EN JEU DU DIACYGLYCÉROL (DAG)

- Produit de la phospholipase C avec production parallèle d'inositol 1,4,5 triphosphate (IP₃)
- DAG peut ensuite agir sur une protéine kinase C
- IP₃ mobilise le Ca⁺⁺ intracellulaire



MISE EN JEU DES IONS Ca^{++}

- L'augmentation de la concentration cytosolique de Ca^{++} est le mode de signalisation intracellulaire le plus important
- Les ions Ca^{++} peuvent de lier alors à des protéines qui régulent des systèmes enzymatiques très divers (protéine-kinases)
- Les effets dépendent de la cellule considérée: contraction, sécrétion, régulation du métabolisme...



PHOSPHORYLATION DES PROTÉINES

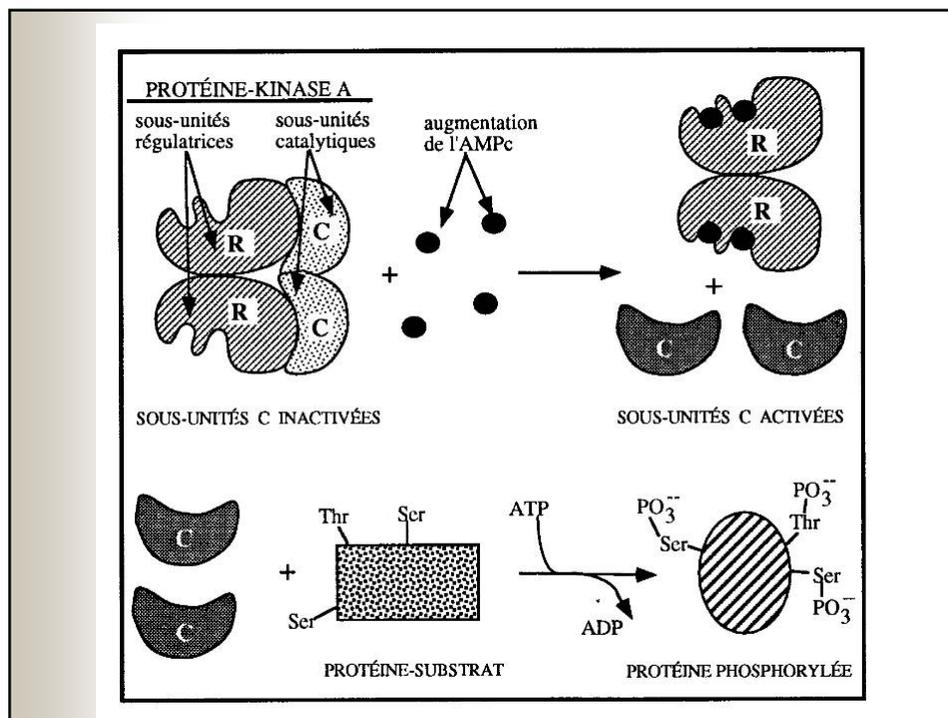
- Les signaux membranaires sont suivis d'une variation des concentrations de messagers intracellulaires
- Les messagers intracellulaires modifient l'activité de protéine-kinases (enzymes qui phosphorylent des protéines) ou de calciprotéines (se lient à des protéines pour en modifier l'activité)

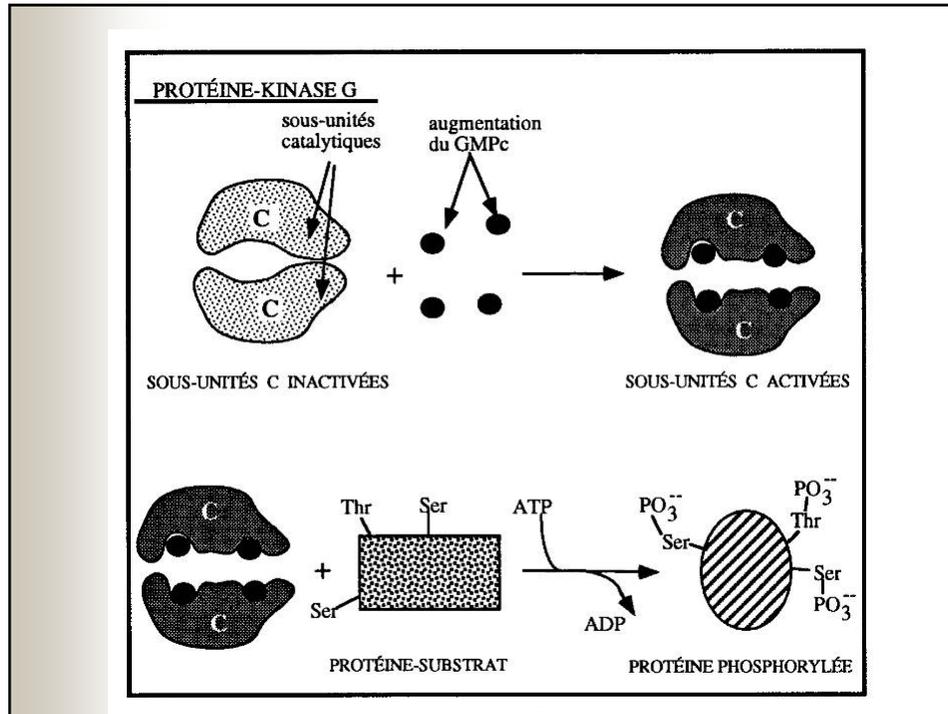
PROTÉINE-KINASES (1)

- Deux grandes classes:
 - tyrosyl-protéine-kinases
 - séryl/thréonyl-protéine-kinases
- Toutes les protéine-kinases possèdent:
 - un site de liaison de Mg^{++} -ATP
 - un site de liaison des protéines substrats
 - divers sites régulateurs
- La phosphorylation des protéine-kinases est de courte durée car des protéine-phosphatases déphosphorylent les protéines

PROTÉINE-KINASES (2)

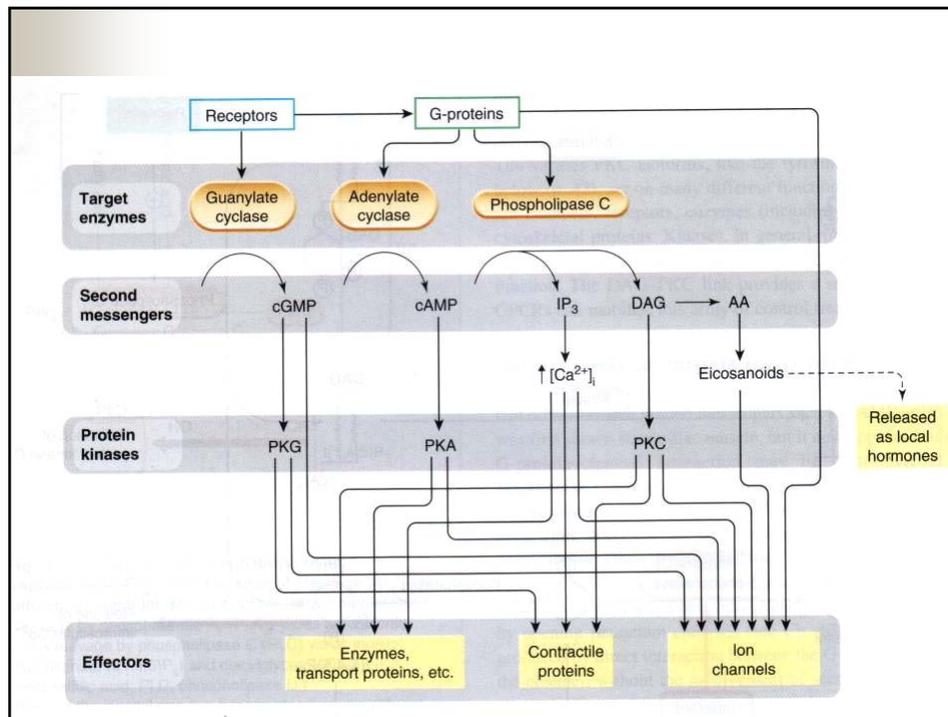
- **Protéine-kinase A (PKA)** - activée par augmentation d'AMPc - spécificité de substrat très large
- **Protéine-kinase G (PKG)** - activée par augmentation de GMPc - spécificité de substrat plus étroite – moins répandue que PKA (cœur, rétine, muscles lisses pulmonaires, vasculaires et intestinaux)
- **Protéine-kinase C (PKC)** - deux groupes:
 - A = PKC α , PKC β , PKC γ
 - B = PKC δ , PKC ϵ ...
- **Protéine-kinases** activées par le couple calcium-calmoduline (glycogène-phosphatase kinase, kinase des chaînes légères de la myosine, etc.)





CALCIPROTÉINES

- Les protéines de liaison du calcium sont un large groupe de protéines cytosoliques
- Deux groupes:
 - La famille de la calmoduline
 - active diverses enzymes
 - aussi calcineurine, troponine C
 - Les annexines ou lipocortines
 - association étroite aux phospholipides membranaires



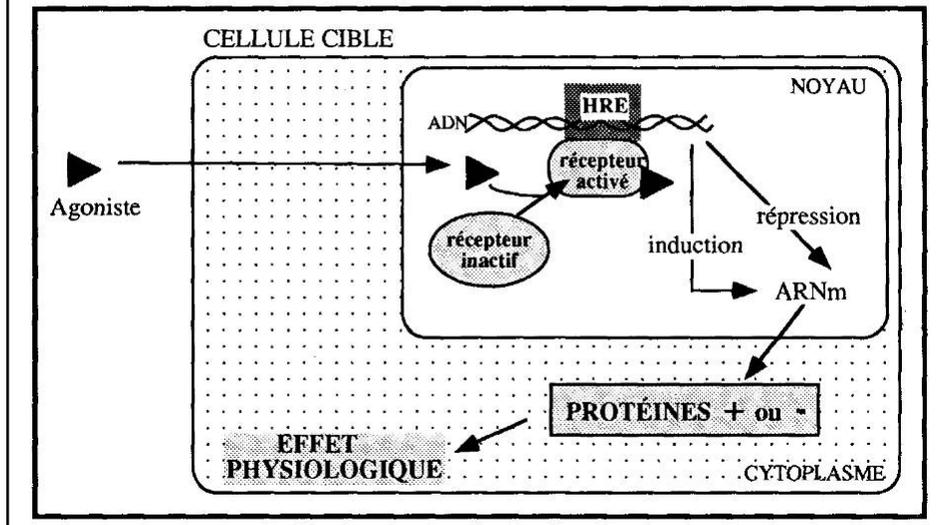
PLAN

- Introduction / définitions
- Les récepteurs couplés aux protéines G
- Les récepteurs-enzymes
- Les récepteurs-canaux
- Les canaux, les pompes ioniques, les transporteurs
- Transduction des signaux membranaires
- **Les récepteurs facteurs de transcription**
- Les enzymes cibles de médicaments

LES RÉCEPTEURS – FACTEURS DE TRANSCRIPTION

- Récepteurs de localisation nucléaire
- Liaison ligand-récepteur sur certaines séquences de l'ADN
- Suppression ou stimulation de l'expression de gènes
- Ces récepteurs sont des facteurs de transcription
- Exemples:
 - hormones stéroïdes
 - vitamine A et D
 - hormones thyroïdiennes

RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES



PLAN

- Introduction / définitions
- Les récepteurs couplés aux protéines G
- Les récepteurs-enzymes
- Les récepteurs-canaux
- Les canaux, les pompes ioniques, les transporteurs
- Transduction des signaux membranaires
- Les récepteurs facteurs de transcription
- **Les enzymes cibles de médicaments**

ENZYMES CIBLES DE MÉDICAMENTS (1)

- Enzymes = Cibles moléculaires de choix pour de nombreux médicaments
- Médicaments utilisés en thérapeutique sont des inhibiteurs enzymatiques
- 3 étapes:
 - formation d'un complexe enzyme-substrat
 - réarrangement moléculaire qui engendre un état de transition (intermédiaire)
 - relargage du produit de la réaction + régénération de l'enzyme

ENZYMES CIBLES DE MÉDICAMENTS (2)

- Les inhibitions enzymatiques peuvent être:
 - *réversibles*
 - . la plupart de type compétitif
 - . le plus souvent sont des analogues des substrats
 - . affinité élevée pour l'enzyme
 - . vitesse de dissociation du complexe enzyme-inhibiteur très lente
 - . exemples: allopurinol, captopril, indométhacine, oméprazole

ENZYMES CIBLES DE MÉDICAMENTS (3)

- *inhibitions enzymatiques irréversibles*
 - . formation d'une liaison covalente entre un groupement fonctionnel de l'enzyme et l'inhibiteur
 - . grande sélectivité d'action pour une utilisation thérapeutique
 - . exemples: aspirine, pénicilline, néostigmine, écothiopate

LECTURES CONSEILLÉES

- *Ouvrages de pharmacologie moléculaire*
 - Gies J-P. Bases de pharmacologie moléculaire, Ellipses, Paris 1993
- *Ouvrage de pharmacologie générale*
 - Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology, Churchill Livingstone 2003

LECTURES CONSEILLÉES (2)

- *Articles de synthèse*
 - Trends in Pharmacological Sciences
 - Pharmacological Reviews
 - Annual Review of Pharmacology
- *Journaux scientifiques de pharmacologie*
 - British Journal of Pharmacology
 - European Journal of Pharmacology
 - Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
- *Autres journaux d'intérêt*
 - Sciences - Nature - PNAS - NEJM - Cell - Circulation...