

Cibles et mécanismes d'action des médicaments

Pour avoir une interaction médicament-cible il faut la liaison du sur cette cible, → déclenchement effet et cascades d'évènements intracellulaire → effet pharmacologique → effet thérapeutique ou effet toxique

Tout cela dépend **de l'affinité** pour la cible et de **l'intensité** de l'effet.

cible	Définie par l'existence d'un ligand qui va l' activer ou l' inhiber
ligand	Peut-être naturel : endogène ou exogène
Interaction /liaison	Entraîne une modification du fonctionnement de la cellule → l'effet pharmacologique
liaison	Définie par son affinité, sa sélectivité(+ elle est élevée + on diminue les EI) et par la réversibilité

II. Principales cibles de médicaments

350 cibles connues	60 organismes pathogènes (la cible se trouve dans la bactérie et non dans le génome humain)
300 cibles codées par le génome humain	Quelques médicaments n'ont pas de cibles
25 % d'inhibiteur d'enzymes +++	15 % de ligands d'autres récepteurs membranaire
25 % de ligands des récepteurs couplés aux protéines G +++	10 % des récepteurs nucléaires
	15 % Ligands / canaux / pompes

Ⓜ La plupart des cibles sont des protéines dont 50% de glycoprotéine (= protéine avec des motif sucre,

situées au niveau de la membrane plasmique pour ensuite avoir un effet à l'intérieur de la cellule)

C'est pour cela que l'on a développé les outils de protéomique pour caractériser et analyser la structure des protéines car ce sont les principales cibles des médicaments.

A. Généralités

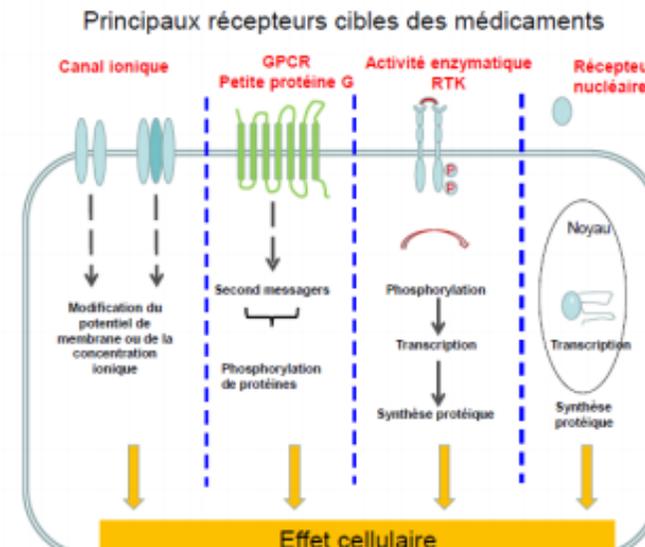
Les cibles peuvent être :

- Membranaire ou intra cellulaire (dans le cytoplasme ou le noyaux)
- Couplés à des canaux ioniques, à des enzymes ou à d'autres système de transduction intracellulaire avec par exemple l'activation des petites protéines G.

Les médicaments sont des ligands exogènes qui peuvent agir sur les récepteurs de 3 manières :

- **Agoniste**
- **Antagoniste**

- **Modulateur des sites allostériques**



Les principaux récepteurs cibles sont : les canaux ioniques qui vont modifier le potentiel de membrane par la concentration d'ions, les récepteurs à petite protéine G qui agissent par l'intermédiaire de second messager

(souvent par la phosphorylation de protéine), des récepteurs à activité enzymatique (Rc tyrosine kinase) et puis des récepteurs au niveau du noyaux. Ils entraînent des effets cellulaires différents (phosphorylation, synthèse, modification cellulaire...) pour provoquer un effet pharmacologique

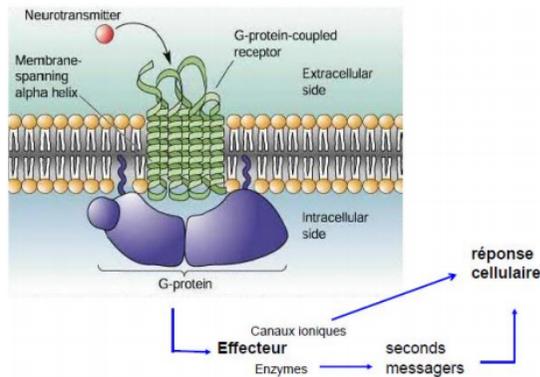
B. Récepteurs couplés au protéines G (+++) (GPCR)

- des récepteurs à 7 domaines transmembranaires (++) ,
- ils sont formés comme un cercle avec au centre une cavité et un site de liaison pour le ligand (endogène ou le mdc).

C'est la plus grande classe de site de médicaments (25%). (++)

Il faut retenir qu'il y a plusieurs protéine G, plusieurs effecteurs et médiateurs.

Liaison ligand-RCPG → Changement de conformation du récepteur → Activation protéine G → Activation d'une enzyme ou d'un canal ionique → Messagers intracellulaires → Réponse de la



C. Récepteurs à activité enzymatique

- constitués d'une chaîne protéique
- ils sont transmembranaires et c'est ici que se modifie l'activité enzymatique. La liaison du ligand au récepteur déclenche

l'activité enzymatique et modifie la conformation des protéines intracellulaire pour donner l'effet pharmacologique.

→ Les récepteurs tyrosine kinase (++) : Ce sont les plus fréquents. Ils vont phosphoryler un résidu tyrosine. (Soit du récepteur lui-même soit d'une protéine intracellulaire)

Ex : insuline

→ Les récepteurs à activité tyrosine phosphatase :

Ils vont enlever la phosphorylation (déphosphorylation). C'est la cible de certains facteurs de croissance.

→ Les récepteurs à activité serine/thréonine kinase : la liaison du ligand au récepteur qui entraîne la phosphorylation de protéines intracellulaire, l'activation de la transcription, la synthèse de l'ARNm puis de protéines et enfin la croissance cellulaire.

Le ligand endogène EGF se fixe sur le récepteur entraîne une modification de la conformation, il va se dimériser (les deux Rc s'associent) et il y a la phosphorylation du domaine intracellulaire qui va attirer d'autre protéines pour permettre la mise en place de la cascade de la signalisation (activation successive de protéines) jusqu'à des facteurs de transcription, au niveau du noyau, qui vont modifier les gènes et permettre la synthèse d'une protéine pour entraîner le croissance et la prolifération cellulaire.

D. Les récepteurs canaux

- structure de canal ionique avec un site de fixation pour des ligands sur la partie extra cellulaire.
- Ce sont des canaux avec plusieurs domaines (5 en général).

La liaison du ligand entraîne un transfert d'ion qui va donner une réponse excitatrice si c'est une charge positive (cation Na⁺ ou Ca²⁺) ou inhibitrice si c'est une charge négative (anion Cl⁻)

→ Modulateurs des sites allostériques :

Ils ne se fixe pas directement sur le site du ligand mais modulent le ligand endogène.

E. Les récepteurs nucléaires

- Localisés dans le noyau. (Pénètre la mbnucléaire)
- Ou alors une protéine qui se fixe sur son récepteur dans le cytoplasme et l'ensemble migre vers le noyau (ligand lipophile)

Liaison du récepteur sur l'ADN → activation de gène (rarement répression) → transcription en ARNm → Traduction → Synthèse de protéine.

LES CANAUX IONIQUES

A. Généralités

Ce sont des protéines de perméabilité membranaire qui permettent le passage d'ions potassium, sodium, calcium ou chlorure à travers une membrane cellulaire.

→ Ils jouent un rôle dans l'excitabilité cellulaire, le déclenchement de la propagation d'un PA.

→ Ils interviennent en physiologie dans le couplage excitation-contraction ou l'excitation-sécrétion

Les récepteurs canaux

Les canaux voltage dépendants : activés ou inhibés par les ligands

Les canaux ioniques, sensibles aux variations de concentration de messagers intracellulaire

B. Les canaux voltage dépendant

Selectivité pour un ions précis

La conductance

Leur domaine d'activation et leur cinétique d'inactivation (rapide, lente, transitoire)

On a ici 3 médicaments qui agissent sur ces canaux, chacun d'eux a des particularités en fonction du lieu où ils agissent le long du canal et de leur affinité pour celui-ci.

Ils ferment le canal potassique → Entrée de calcium → Augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellule béta du pancréas → Effet hypoglycémiant (En trop forte dose ils provoquent des hypoglycémies).

C. Canaux ioniques sensibles aux messagers intracellulaires

Ils sont principalement perméables au potassium. Ils fonctionnent en présence d'ATP.

→ A l'état normal ils sont ouvert mais si l'ATP augmente les canaux se ferment (inhibition) provoquant une entrée de calcium dans la cellule et donc la dépolarisation de la membrane

ENZYMES

Elles représentent 25% des cibles.

Le plus souvent ce sont des inhibiteurs (compétition ou non, réversible ou non)

Le plus souvent c'est une interaction directe : le médicament prend la place du ligand endogène → inhibition enzyme → pas de métabolite (inhibition compétitive, B)

Parfois c'est la notion de faux substrat : l'enzyme produit un métabolite très proche : anormal et inactif. On a un effet mais qui n'est pas le bon : production d'un métabolite non fonctionnel.

Il y a beaucoup de médicament ayant une cible enzymatique

Soit ils jouent :

- Sur les grandes fonctions métaboliques
- Sur le métabolisme des médiateurs

SYSTEME DE TRANSPORT ET DE RECAPTURE

A. Transport

C'est le transport des petites molécules (ou d'ions) à travers les membrane et qui fait appel à une protéine de transport (pas de canal ionique ou de récepteurs canal).

→ S'ils ont besoin d'énergie ce sont des pompes et si non ce sont des transporteurs.
→ Ils sont fréquents pour le transport des acides aminés, du glucose et des ions.

→ Lieux d'action des diurétiques : ils diffèrent selon le transporteur qu'ils ciblent, en les bloquant ils favorisent l'élimination du sodium → antihypertenseur

→ Les transporteurs diffèrent entre le début du néphron et les tubes collecteurs par la quantité d'ion, de sodium, proton ou potassium réabsorbés mais ils ont tous pour but de réabsorber le sodium.

Les inhibiteurs de la pompe à proton au niveau gastrique (H⁺)

Cette pompe est présente au niveau de l'estomac et nécessite l'apport d'ATP pour fonctionner, elle est

→ ATP dépendante (H⁺/K⁺/ATPase)

Pompe à sodium Na/K/ATPase

Fonctionne AVEC de L'ATP.

Elle est à la base du mécanisme des digitaliques (digitale) qui sont des cardiotoniques utilisés dans l'insuffisance cardiaque.

B. Recapture

Très fréquent dans le système nerveux pour réguler les systèmes de transduction et de neurotransmission.

LES ACIDES NUCLEIQUES

L'ADN et l'ARN sont la cible d'anti-cancéreux (les premiers découverts) cytotoxiques qui empêchent, en bloquant l'ADN, la division des cellules.

Mais c'est aussi l'avenir avec les oligonucléotides anti sens et les ARN interférant qui sont pour le moment en essais clinique.

Mécanisme d'action des anti-cancéreux :

- Ceux qui agissent en empêchant la synthèse de l'ADN, les anti-métabolites au niveau des bases puriques ou pyrimidiques.
- Ceux empêchant la réplication de l'ADN.

→ Dans le traitement contre le cancer on a donc ces anti-cancéreux qui agissent sur la synthèse ou la réplication d'ADN, ce sont des anti-cancéreux cytotoxiques et puis on a aussi les thérapies ciblées. Souvent les deux sont associés.

→ Les oligonucléotides anti sens : il y a une modification de l'ARN complémentaire qui provoque une synthèse de protéine anormale.

→ Les ARN interférence ou siARN, siRNA, microRNA : On va introduire des petits bouts d'ARN (small interference RNA) qui vont être un peu différents et qui empêchent l'expression du gène et donc la production de la protéine, cela semble plus facile à faire. En laboratoire cette technique est utilisée pour étudier l'effet d'une protéine en empêchant sa production pour regarder ce qu'il se passe ou pas.

→ Plus compliqué de cibler l'ADN que l'ARN

III. Autres mécanismes d'action des médicaments

Comment ça marche ?

L'anticorps va reconnaître de manière spécifique un antigène présent sur une cellule (souvent les cellules de l'immunité comme les lymphocytes T ou B) ou alors un fragment antigénique d'une protéine soluble.

1) Anticorps antagoniste

2) Anticorps neutralisant

→ Ils sont dirigés contre un antigène soluble ou une toxine.

Ce sont des médicaments utilisés déjà depuis un certain temps comme les immunoglobulines.

→ Ils peuvent aussi être dirigés contre des cytokines solubles (molécules responsables de l'inflammation)

3) Anticorps cytotoxique

Ils entraînent la destruction de la cellule.

L'anticorps va bloquer le lymphocyte B et favoriser d'une part son apoptose et d'autre part la réponse immunitaire permettant sa destruction (en déclenchant une réaction de cytotoxicité, en attirant d'autres cellules comme les macrophages et en permettant sa destruction par l'activation du complément)

→ CHER

4) Protéine de fusion

Les protéines de fusion reproduisent des protéines humaines qui ont un rôle dans le contrôle de l'immunité ou de l'inflammation, il y a donc un impact sur les maladies inflammatoires.

Ça reste au niveau du sang mais cela a pour but d'empêcher la fixation du cytokine (le TNF α) sur son récepteur.

MEDICAMENTS A MODE D'ACTION PHYSIOLOGIQUE

Ils n'ont pas de cibles moléculaires.

Ils vont modifier l'environnement physico chimique (ex : acidité gastrique par les anti acide même si il sont beaucoup moins utilisés que les IPP). Ce sont des mécanismes plus anciens.

- Bicarbonate de sodium : utilisé dans l'acidité gastrique (ex : bain de bouche pour aphte causés par une hyper acidité des muqueuses buccales.)
- Absorbant mucilage ou laxatif : jouent sur l'absorption tout au long du tube digestif, ils augmentent l'apport d'eau pour fluidifier les selles lors des troubles fonctionnels digestif de la constipation (laxatif osmotique)
- Le mannitol : pour certaine condition de réanimation
- Résines : elles fixent (piègent) les sels biliaires et donc diminuent la synthèse de cholestérol.
- Les chélateurs d'ions : ils permettent de diminuer la quantité d'un ion si celui-ci est toxique.

INTERACTION AVEC DES CIBLES EXOGENES

→ 60 cibles portées par des organismes pathogènes comme les bactéries, les virus, les levures dans les infections des muqueuses à champignon ou des parasites.

→ La vaccination : le but n'est pas de soigner mais de prévenir. On induit une réponse immune en introduisant un fragment inactif ou à activité réduite de cet agent, pour que lorsque le corps se retrouve en contact avec l'agent pathogène la maladie ne se déclenche pas.

IV. Conclusion

Il existe une grande diversité de cibles et il peut y en avoir plusieurs mise en jeu en même temps (R α couplé au protéine G puis des effecteurs enzymatique ect...)

