



Tut' rentrée 2

UE6 PHARMACOLOGIE

Cibles et mécanismes d'action des médicaments

Plan

- ▶ **Introduction**

- ▶ **I. CIBLES PROTEIQUES DES MEDICAMENTS**
 - a. Récepteurs
 - b. Canaux Ioniques
 - c. Systèmes de transports et de recaptures
 - d. Enzymes

- ▶ **II. AUTRES CIBLES ET MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS**
 - a. L'ADN et l'ARN pour cible
 - b. Mécanismes immunologiques: les anticorps monoclonaux (MAB)
 - c. Médicaments à mode d'action physicochimique
 - d. Cibles non physiologiques

- ▶ **Conclusion**

Introduction

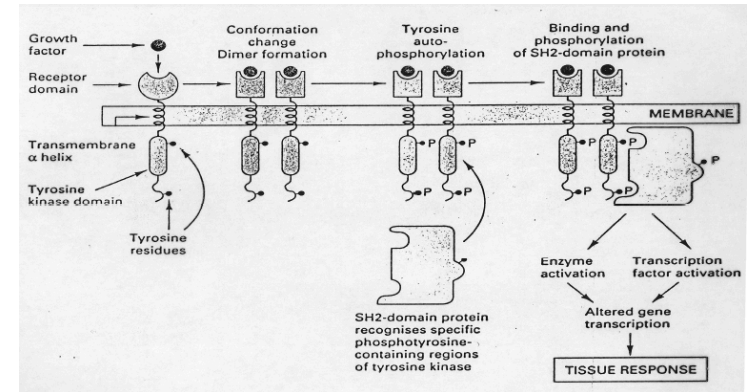
Définitions :

Pharmacodynamie :

- étude des cibles d'action de la réponse pharmacologique
- *mesure de son intensité*
- *dépend de la relation dose/concentration/effet*

Transduction : cascade d'évènements intracellulaires aboutissant à un effet pharmacologique suite à la liaison du ligand à sa cible d'action.

Effet favorable = effet thérapeutique
Effet délétère = effet toxique



Ligand : molécule se fixant sur une cible

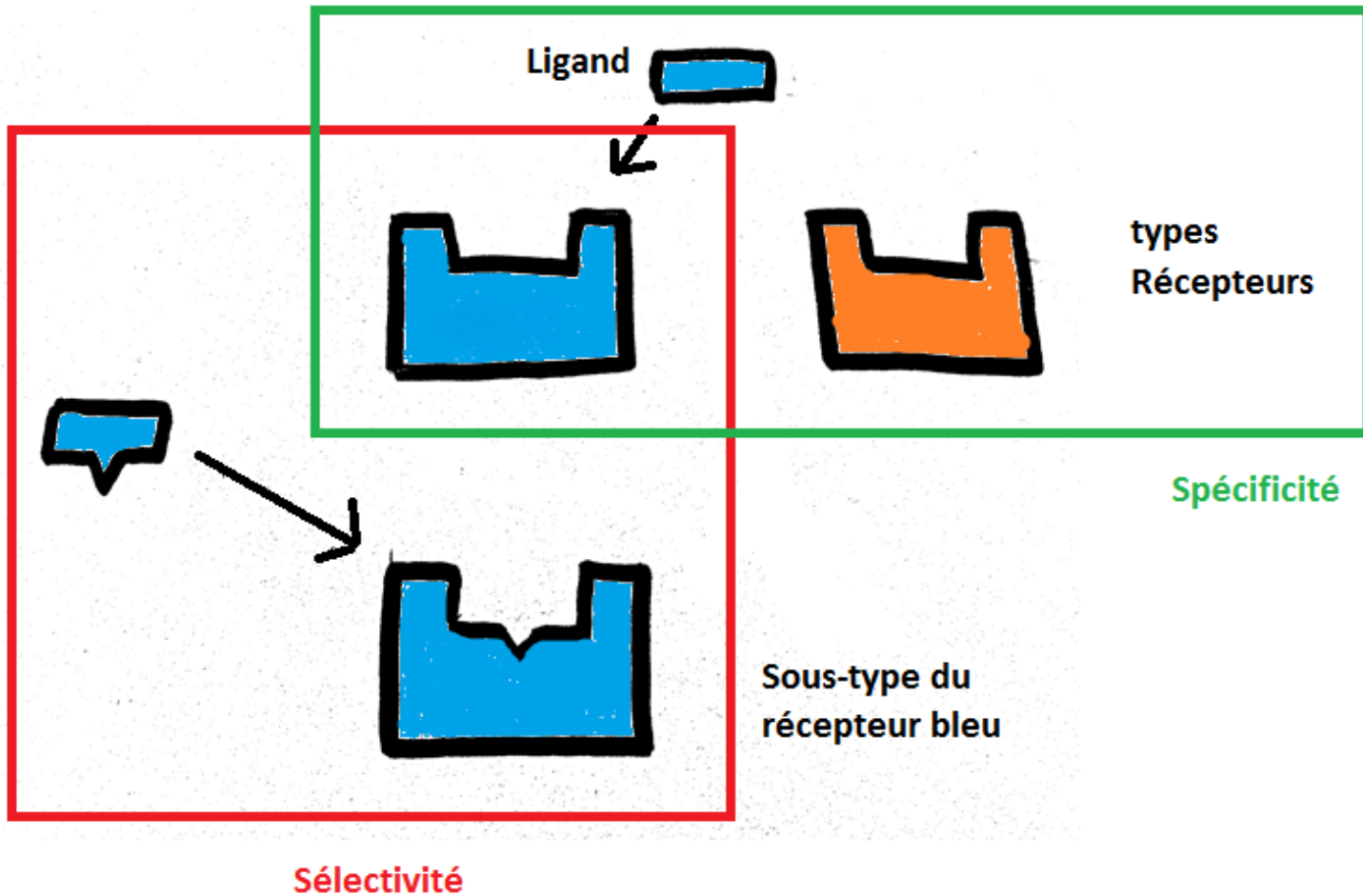
↳ *Endogène = sécrété par l'organisme*

Exogène = apporté par l'extérieur (médicament)

Caractéristiques de la liaison d'un médicament à sa cible :

- ▶ **Affinité** : attractivité/complémentarité du ligand et de sa cible (*liée à la structure chimique et conditionne la dose administrée*)
- ▶ **Réversibilité** ou non
- ▶ **Spécificité** : le ligand n'interagit qu'avec un type de récepteur donné
- ▶ **Sélectivité** : plus d'affinité pour un sous-type de récepteur

Spécificité / Sélectivité !



Principales cibles des médicaments :

Cibles protéiques	ADN et l'ARN
<ul style="list-style-type: none">→ Récepteurs→ Canaux ioniques→ Enzymes→ Systèmes de transport et de recapture	<ul style="list-style-type: none">→ ADN (anticancéreux)→ ARN (oligonucléotides antisens) <p>En amont de la synthèse protéique</p>
Cibles cellulaires et moléculaires	Autres cibles et mécanismes d'action
<ul style="list-style-type: none">→ Mécanismes immunologique <p>Les anticorps monoclonaux avec inactivation de leur cible</p>	<ul style="list-style-type: none">→ Processus physicochimiques→ Cibles non physiologiques (<i>virus, bactéries, levures ...</i>)

I. Cibles protéiques des médicaments

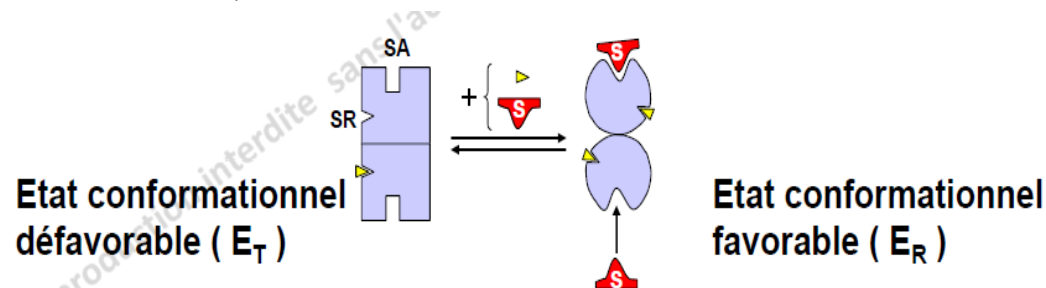
a. Récepteurs (Rc)

Aspects généraux :

Récepteurs = structures protéiques fixant un ligand

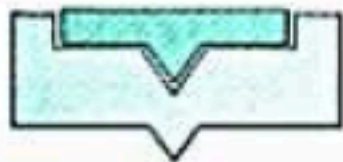
Les mds (ligands exogènes) se fixent sur les Rc de 3 façons :

- **Agoniste** : reproduisant l'effet du ligand naturel
- **Antagoniste** : empêche l'effet du ligand naturel
- **Modulateurs des sites allostériques** (sites différents du site récepteur) pour les récepteurs canaux, limitant ou facilitant l'activité de la partie canal.



Agoniste / Antagoniste

agoniste



il reproduit l'effet du ligand naturel

antagoniste



récepteur



il empêche l'effet du ligand naturel en occupant le site du ligand

agoniste



I. Cibles protéiques des médicaments

a. Récepteurs

Classification :

Rc transmembranaires

Rc intracellulaires

Rc métabotropiques

Rc ionotropiques
(=Rc canaux)

Rc cytoplasmiques
(Rc h° thyroïdiennes)

Rc nucléaires
(Rc h° stéroïdes)

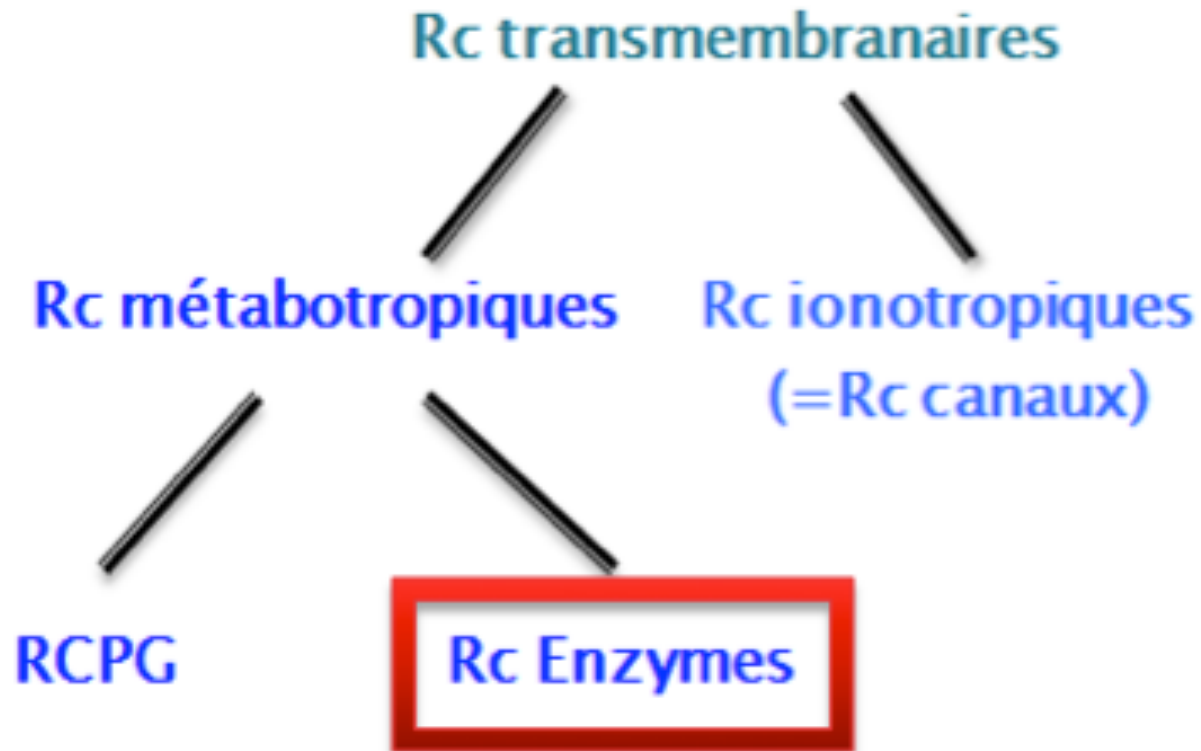
RCPG

Rc Enzymes

*Activation kinase
par phosphorylation ou 2nd messenger*

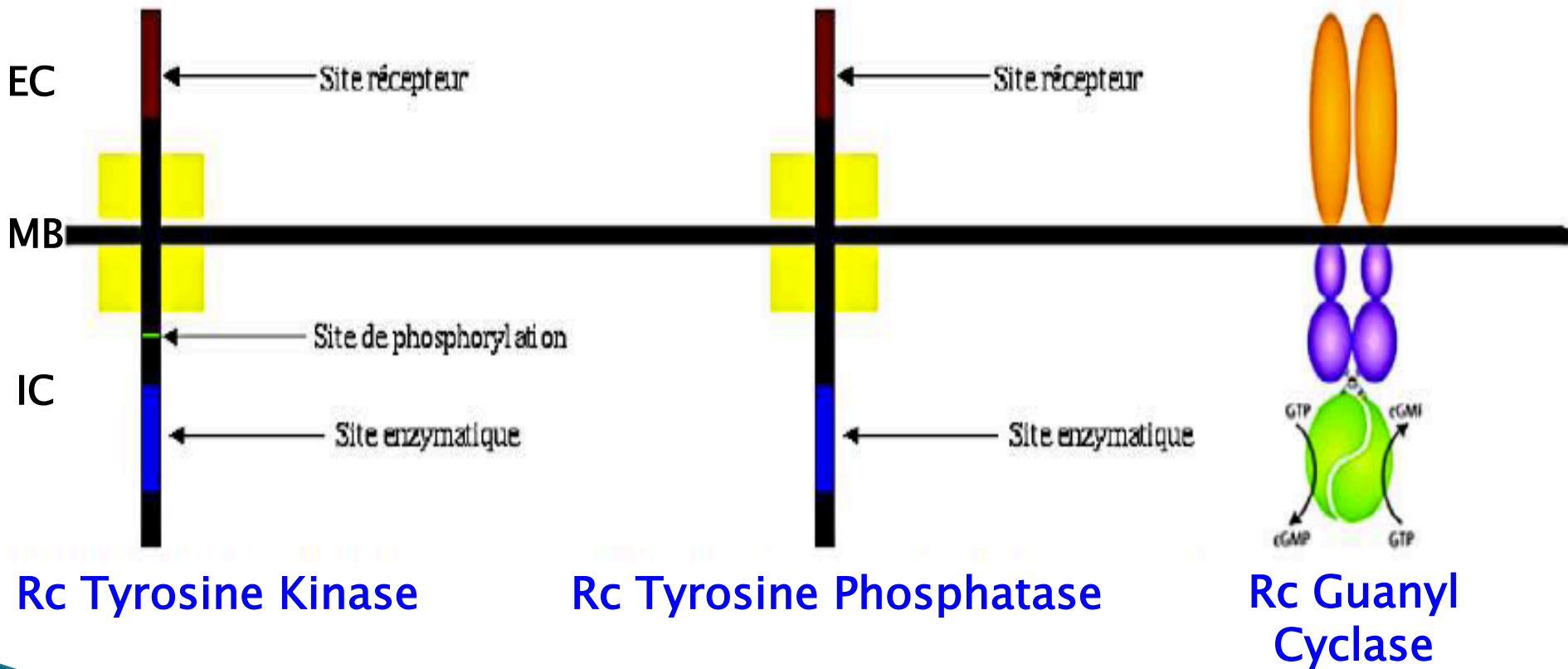


REPONSE BIOLOGIQUE



Récepteurs Transmembranaires Métabotropiques

❖ Récepteurs enzymes

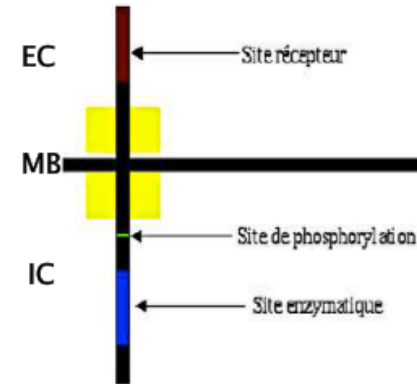


Récepteurs Transmembranaires Métabotropiques : Rc enzymes

► Récepteurs Tyrosine Kinase (le plus fréquent)

Action : phosphorylation résidus tyrosil du Rc ou d'autres protéines intraC^R

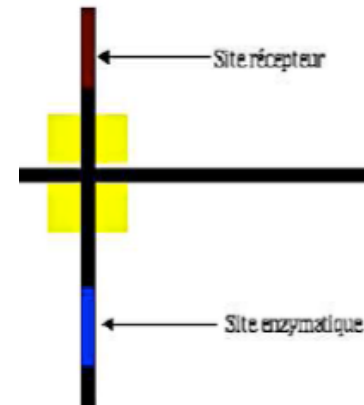
Ciblé par: Rc à insuline, facteurs de croissance, cytokines, oncogènes



► Récepteurs Tyrosine Phosphatase

Action : déphosphorylation résidus tyrosil

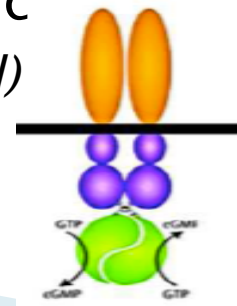
Ciblé par: quelques facteurs de croissance



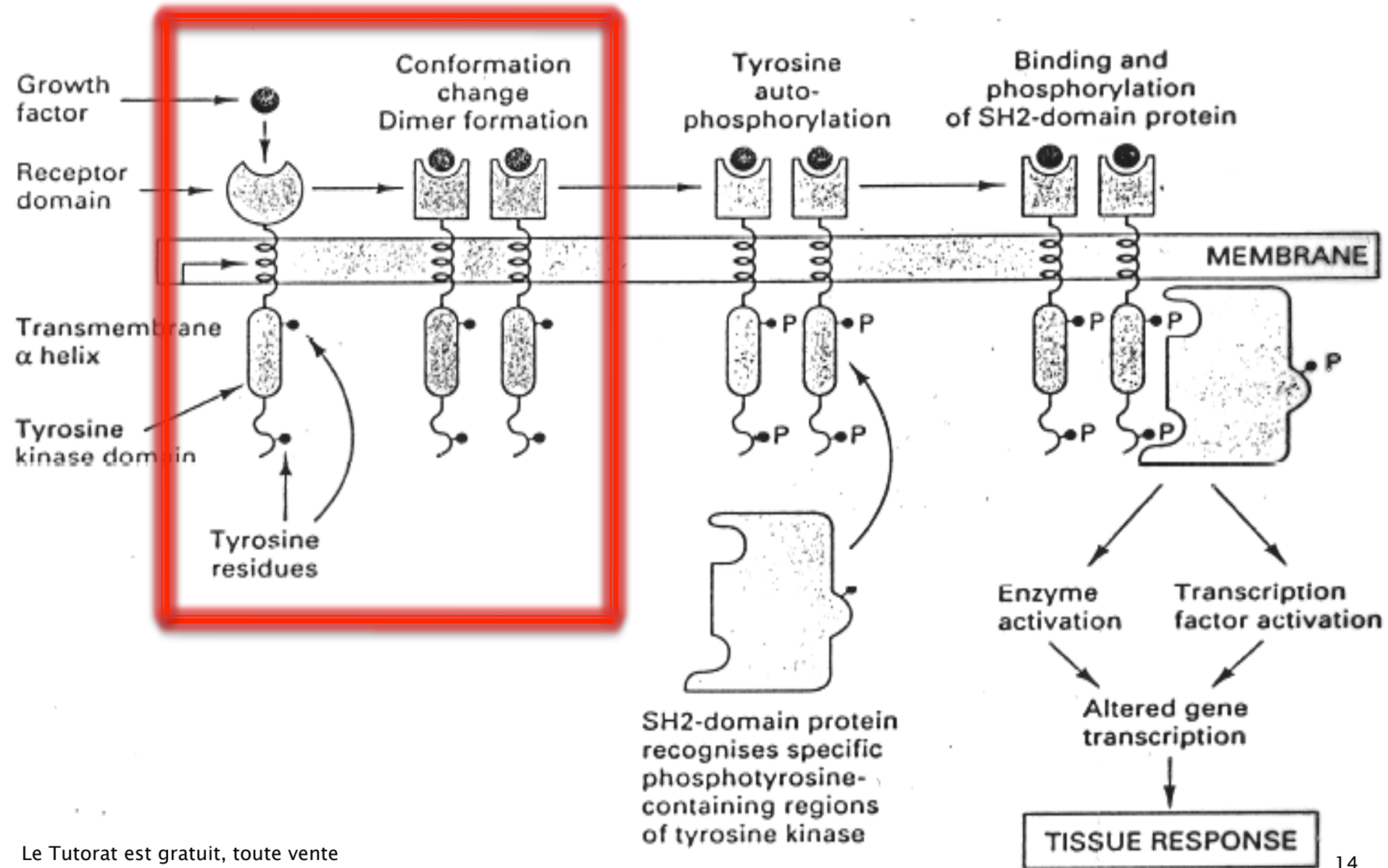
► Récepteurs Guanyl Cyclase

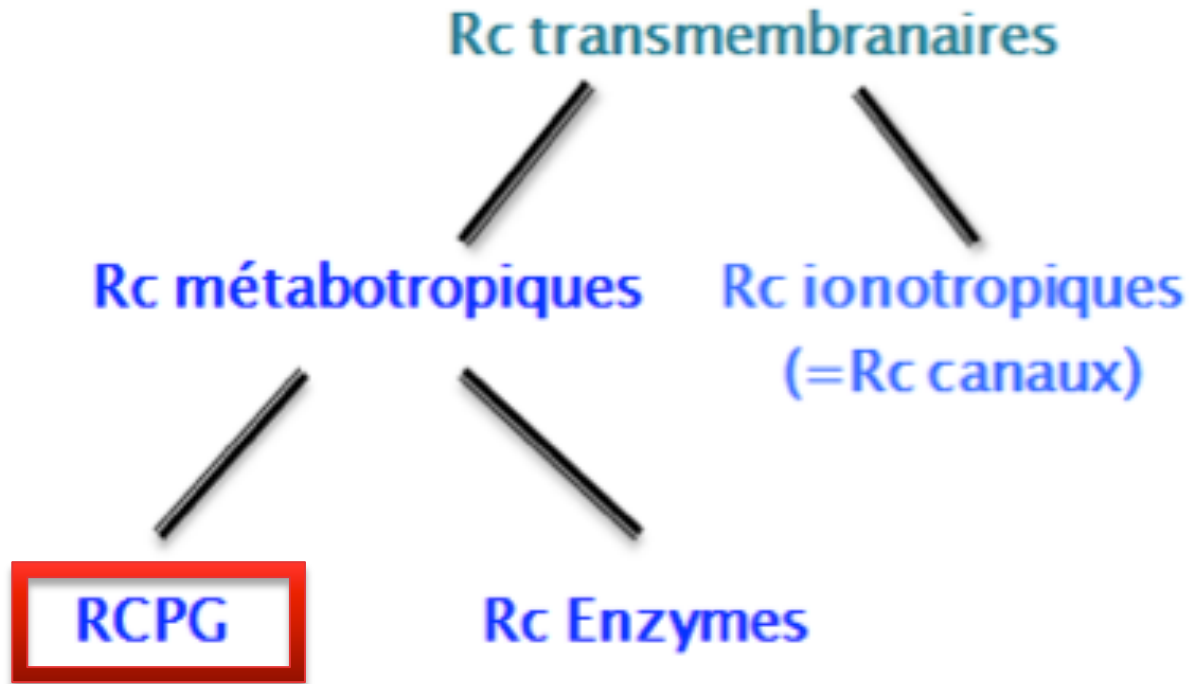
Action : transformation du GTP en GMPC

Ciblé par: FAN (*facteur natriurétique atrial*)



Exemple du facteur de croissance : *fixation ligand* → *dimérisation Rc* → *activation tyrosine kinase*





Récepteurs Transmembranaires Métabotropiques

❖ Récepteurs Couplés aux protéines G (RCPG)

Récepteur :

- ▶ Monomérique
- ▶ 7 traversées membranaires *organisé en puit*
- ▶ Extrémité N-term en extracellulaire
- ▶ Extrémité C-term en intracellulaire

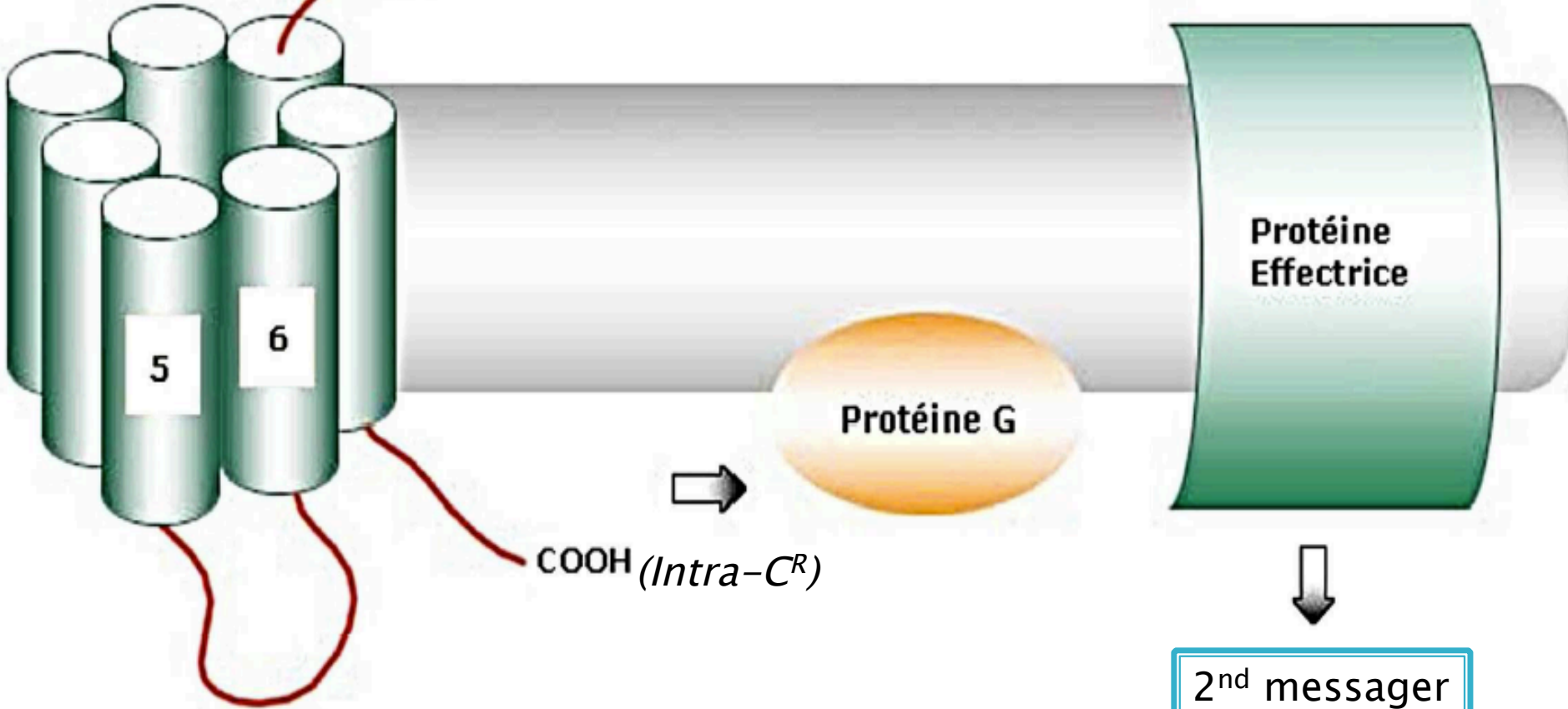
Plusieurs types de protéines G (trimérique)

Récepteur couplé à une protéine G Modèle général

AGONISTE
(MÉDICAMENT)



NH₂ (*Extra-C^R*)



COOH (*Intra-C^R*)

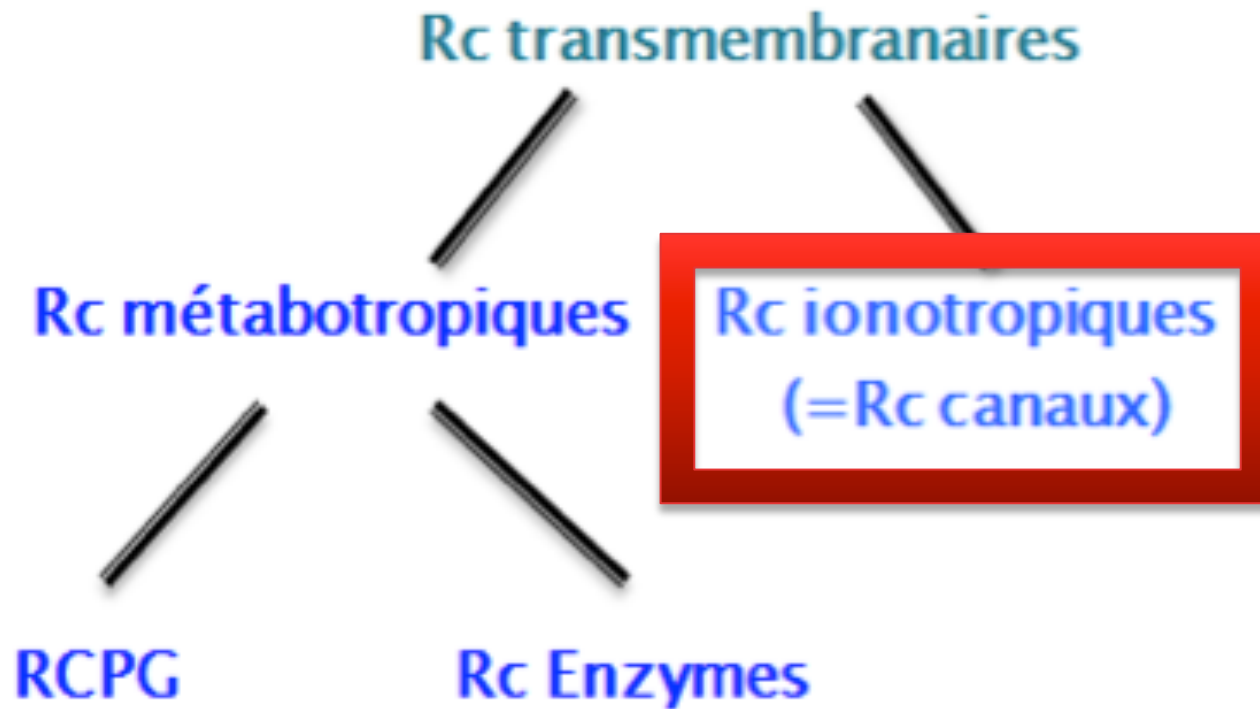
Protéine G

Protéine
Effectrice

2nd messenger

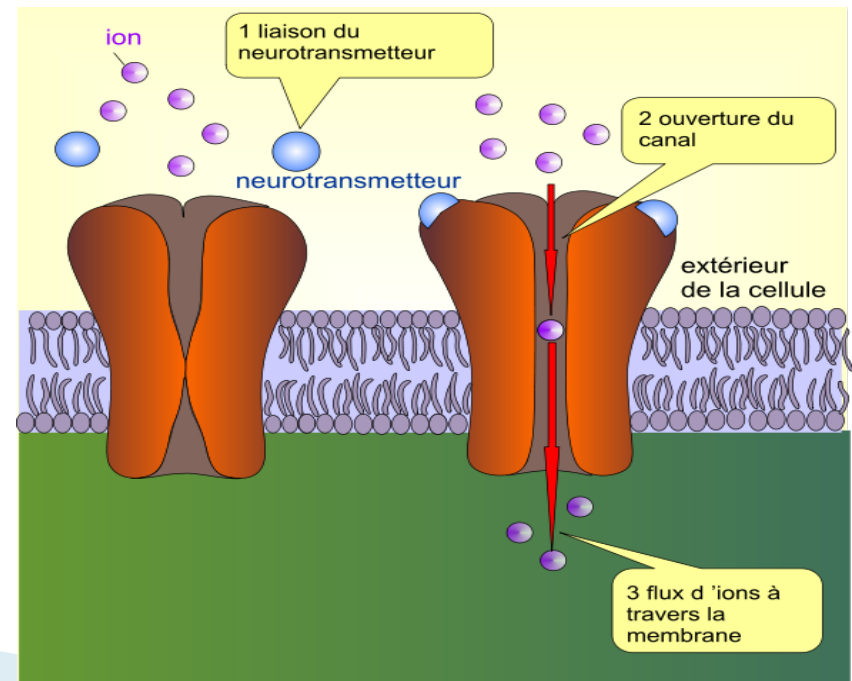
Effet

Protéines G (3 su)	Effecteurs	2 nd messenger
Gt	Phosphodiesterase	GMPC
Gs (activation)	Adenylate cyclase	AMPC
Gi (inhibition)	Adenylate cyclase	
Gp	Phospholipase C	DAG et IP3
Gk	Canal K ⁺ (ouverture)	



Récepteurs Transmembranaires Ionotropiques (= Rc canaux)

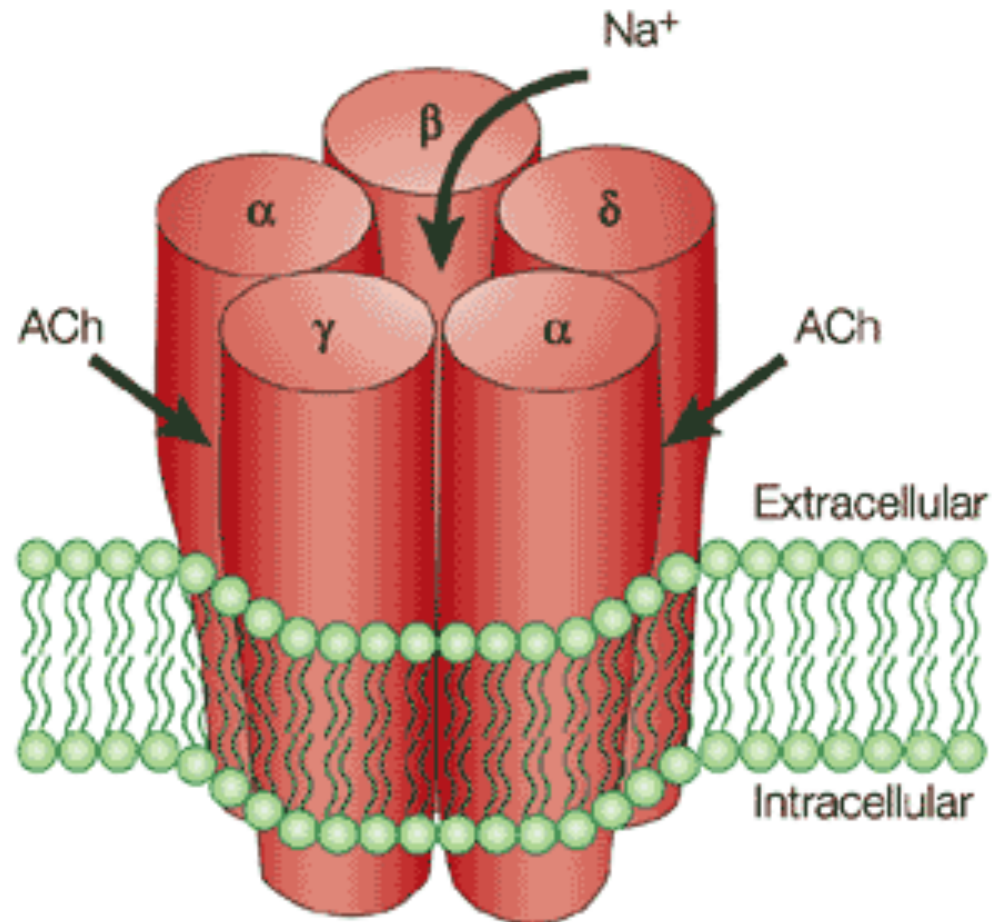
- ▶ Polymérique (majoritairement 5 su)
- ▶ Protéines membranaires formant un canal à travers la membrane
- ▶ Site de fixation extraC^R entraînant l'ouverture du canal et le passage d'ions



Récepteurs Transmembranaires Ionotropiques (= Rc canaux)

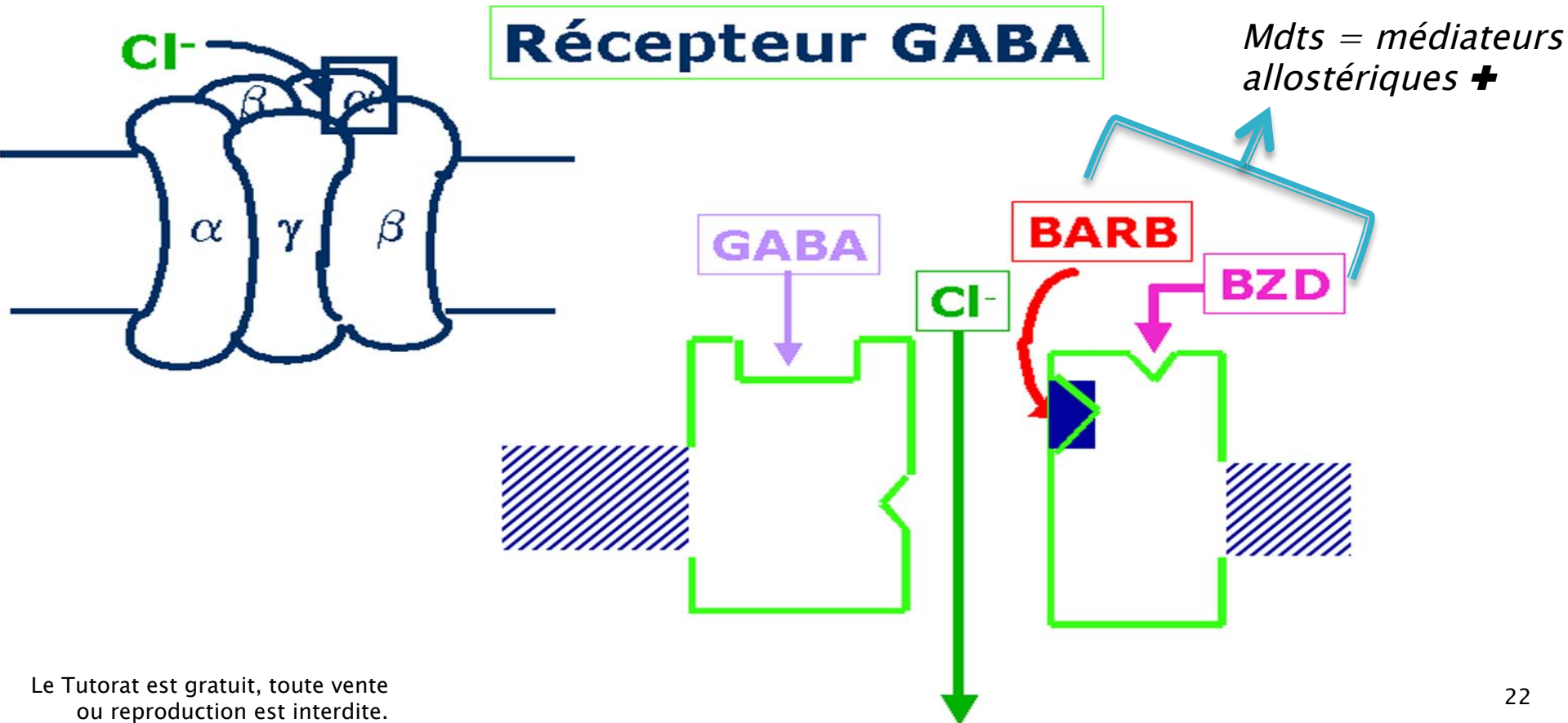
❖ Rc à l'Acétylcholine (excitateur)

Mdt = antagoniste Curare



Récepteurs Transmembranaires Ionotropiques (= Rc canaux)

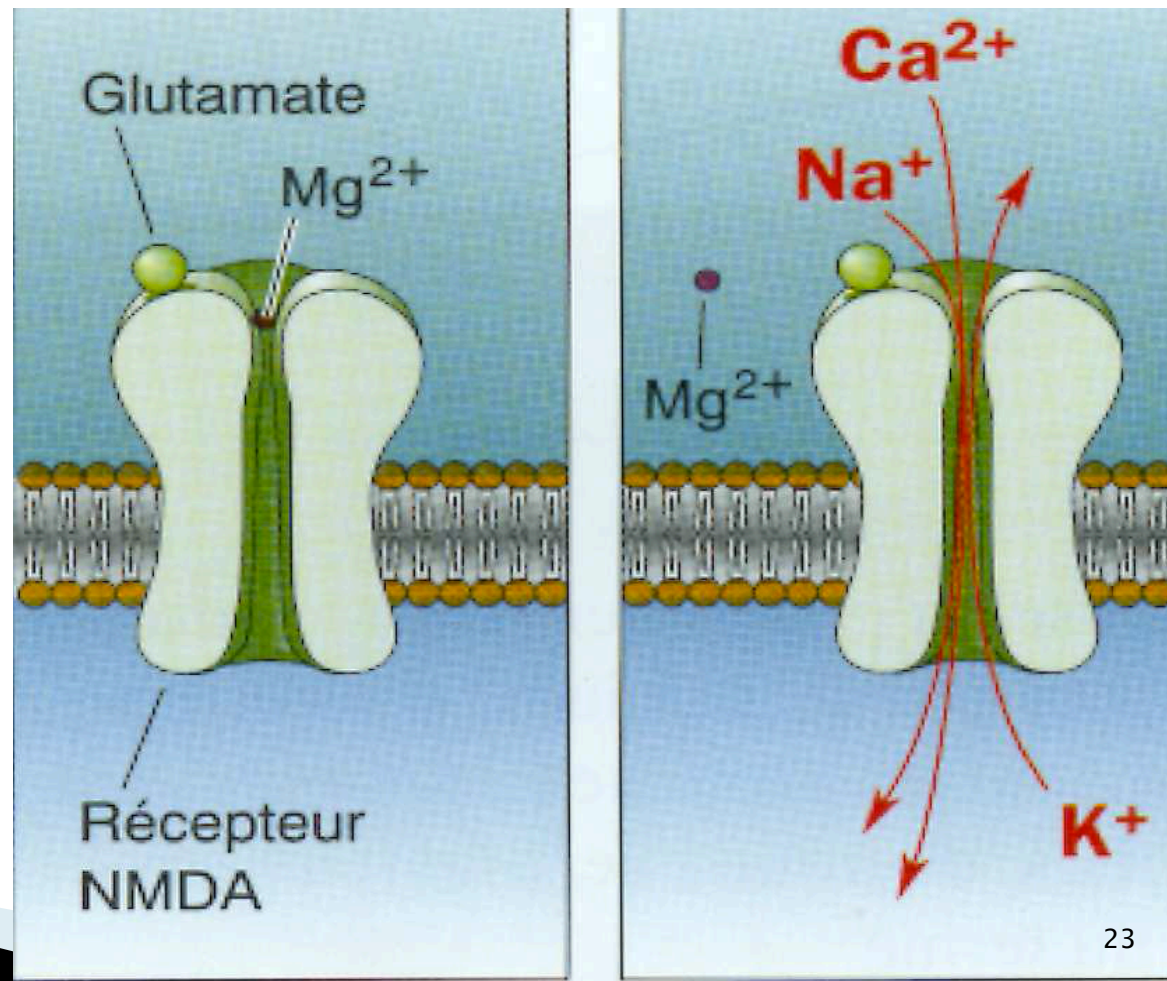
❖ Rc à GABA-A
(principal inhibiteur du SNC)



Récepteurs Transmembranaires Ionotropiques (= Rc canaux)

❖ Rc du Glutamate
(principal excitateur du SNC)

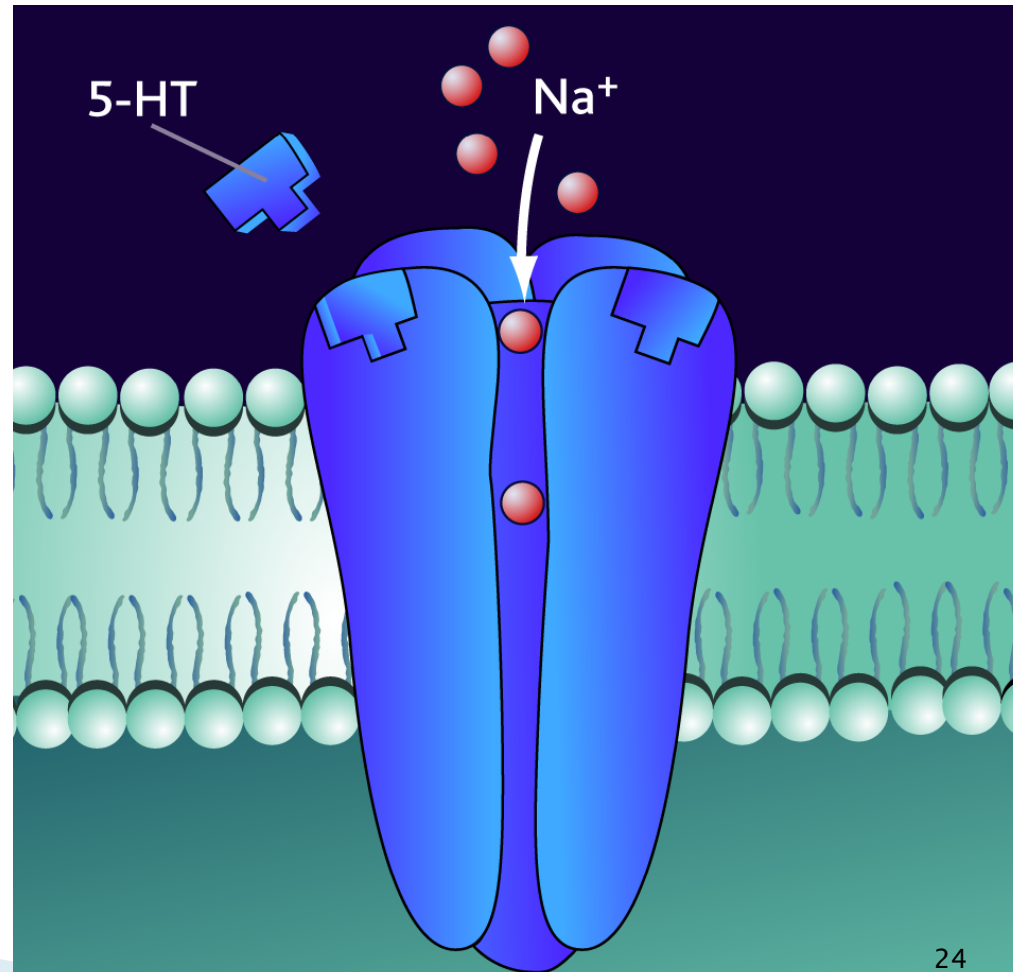
*Mdts = antagonistes
(diminuer l'excitabilité
des ϕ)*



Récepteurs Transmembranaires Ionotropiques (= Rc canaux)

- ❖ Rc à sérotonine (5HT)
(excitateur)

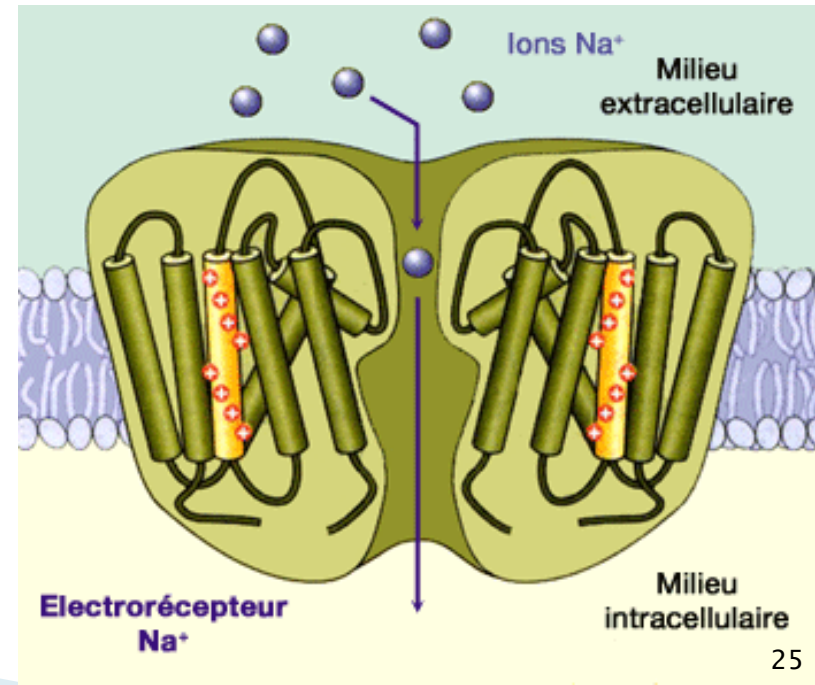
Mdts = antagoniste
Sétrons (antiémétique)



I. Cibles protéiques des médicaments

b. Canaux ioniques

- ▶ Protéines membranaires permettant le **passage sélectif** d'ions à travers la mb C^R
- ▶ Rôle essentiel dans l'**excitabilité cellulaire**, déclenchement/propagation du PA, les couplages excitation-contraction et excitation-sécrétion.
- ▶ 3 types, 3 conformations

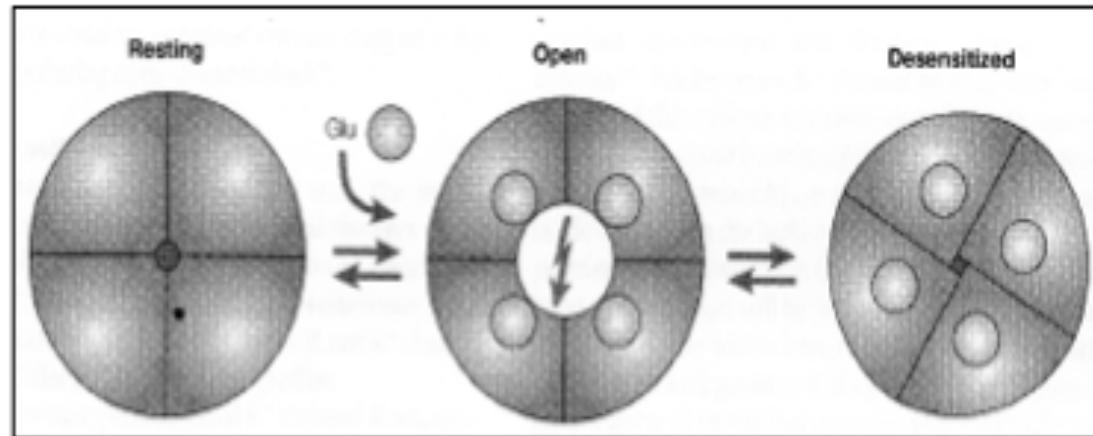


3 types :

- ▶ Rc canaux ionotropiques (*déjà vu*)
- ▶ **Canaux voltages dépendants** : activés par ddp membranaire,
Canaux sodiques → toutes les ϕ excitables
Canaux calciques L (lents) → ϕ myocardiques et des vaisseaux
- ▶ **Canaux sensibles aux messagers intraC^R**
Canaux potassiques ATP dépendant :
 - fermeture : ATP/ADP élevée
 - ouverture : GTP/GDP élevée

3 conformations :

- ▶ Ouvert
- ▶ Fermé
- ▶ Désensibilisé : fermeture du canal en quelques ms malgré la présence du stimulus



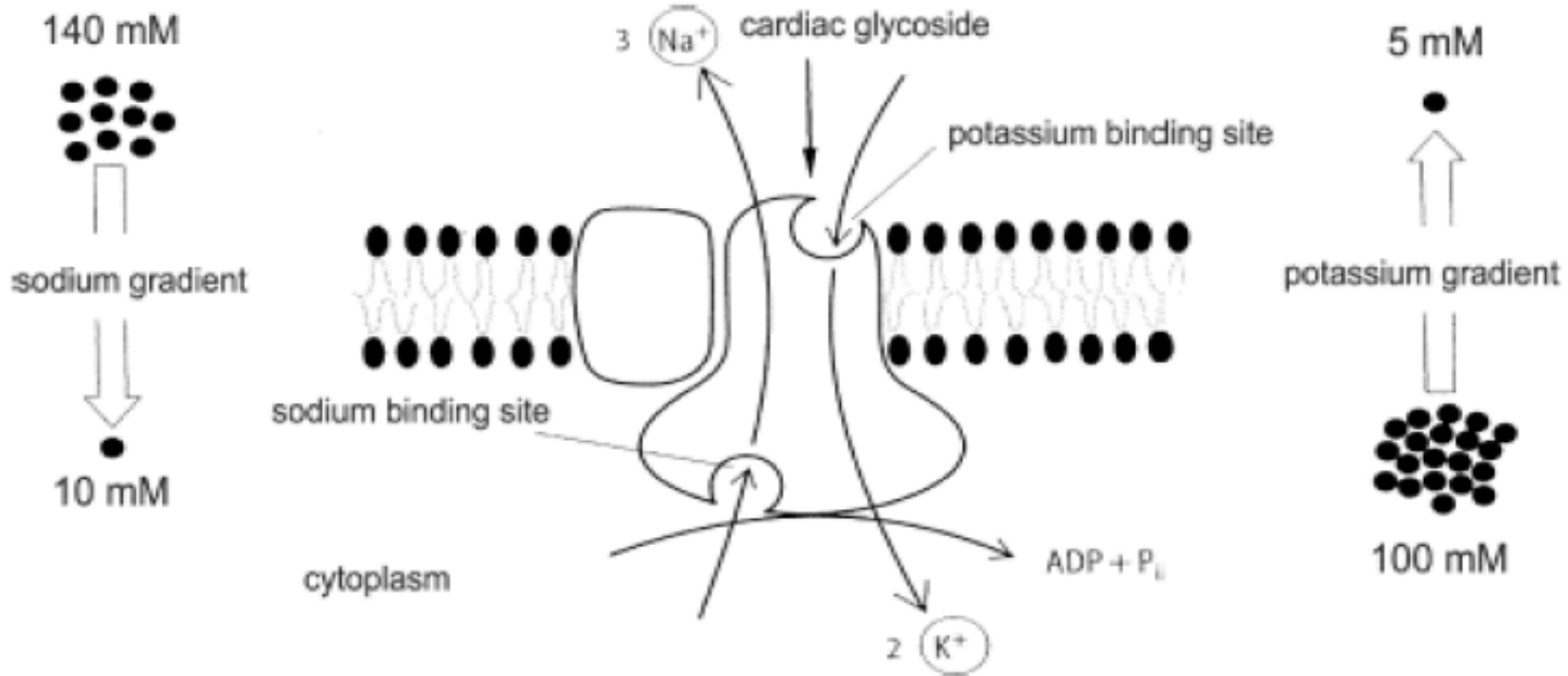
I. Cibles protéiques des médicaments

c. *Systèmes de transports et de recaptures*

❖ Système de transport

- ▶ Transporteurs ne nécessitant pas d'énergie pour leur fonctionnement (*ex : Diurétiques = inhibiteur des transporteurs ioniques rénaux*)
- ▶ Pompes nécessitant de l'énergie (hydrolyse ATP) ce sont des enzymes pour la plupart (*ex : Antiulcéreux = inhibiteurs de la pompe à protons H^+ / K^+ ATPase, Digoxine = inhibiteur de la pompe sodium Na^+ / K^+ ATPase*)

Pompe Na⁺/K⁺ ATPase

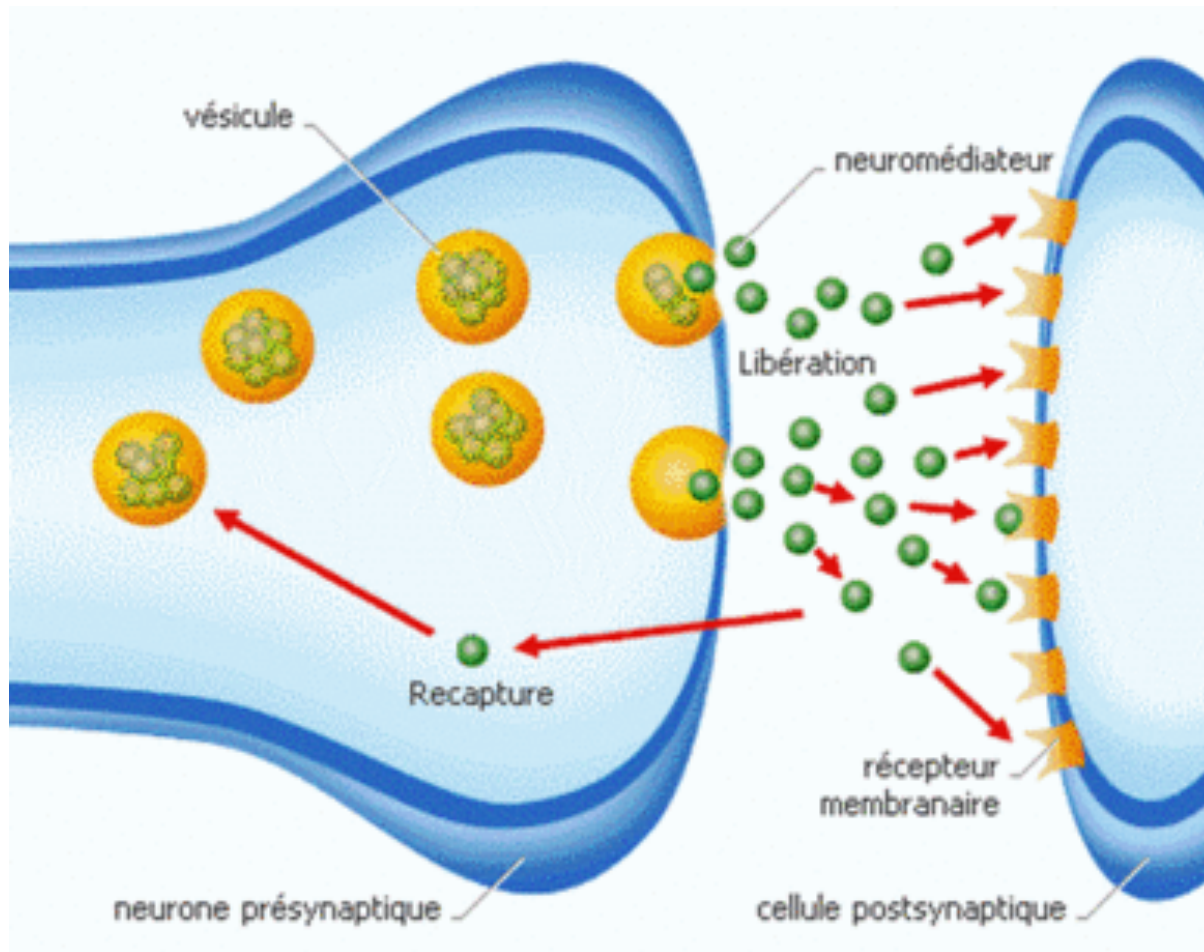


I. Cibles protéiques des médicaments

c. Systèmes de transports et de recaptures

❖ Système de recapture

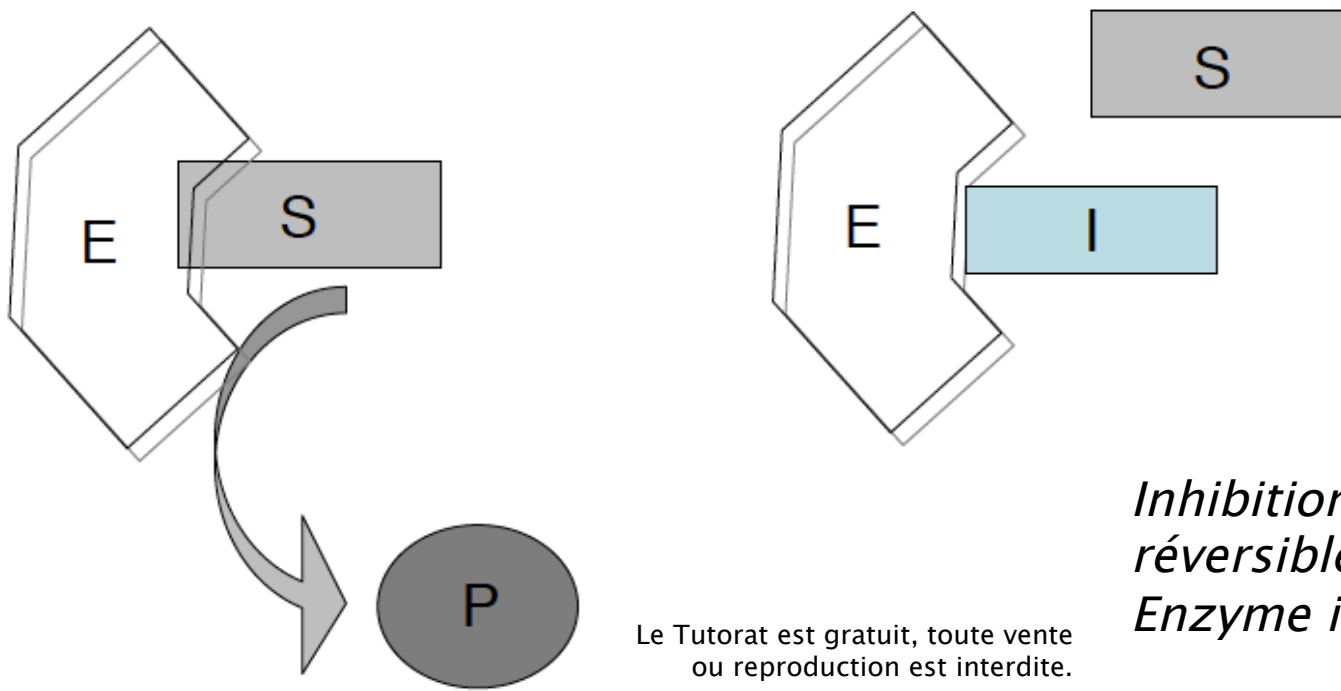
- ▶ Particulièrement impliqués dans le SN pour réguler les processus de neurotransmission
- ▶ Permettent la recapture des neuromédiateurs en excès dans la fente synaptique pour éviter le gaspillage !
- ▶ *Antidépresseurs inhibent cette recapture (augmentation de leur concentration dans la synapse, Ex : Fluoxétine, Imipramine, Venlafaxine)*



I. Cibles protéiques des médicaments

d. Enzymes (à ne pas confondre avec les Rc Enzymes)

- ▶ Les mdts sont majoritairement inhibiteurs.
- ▶ Interaction direct avec l'enzyme en prenant la place de son **substrat naturel**.
- ▶ Plus rarement, utilisation de **faux substrat**,
(*l'enzyme est activée mais produit un métabolite inactif*)



*Inhibition compétitive ou non,
réversible ou non.
Enzyme intraC^R ou extraC^R*

Enzyme cible (inhibiteur de...)	Application clinique
Anhydrase carbonique	Ttt du Glaucome (hypertension oculaire), mal des montagnes
Xanthine oxydase	Ttt de la goutte
Blocage du cycle de l'oxydoréduction de vitK	Anticoagulant (AVK)
Cyclo oxygénase	Anti inflammatoire (ex : aspirine)
ADN polymérase	Anti cancéreux
Enzyme de conversion de l'angiotensine	Ttt HTA, insuffisance cardiaque
Mono amine oxydase A et B	Anti dépresseur (peu utilisé)
Di hydro folate réductase (DHFR)	Anti cancéreux (ex : Méthotrexate)
Mono amine oxydase B	Ttt de la maladie Parkinson
Phosphodiesterase	Ttt troubles de l'érection (Viagra, sildénafil)

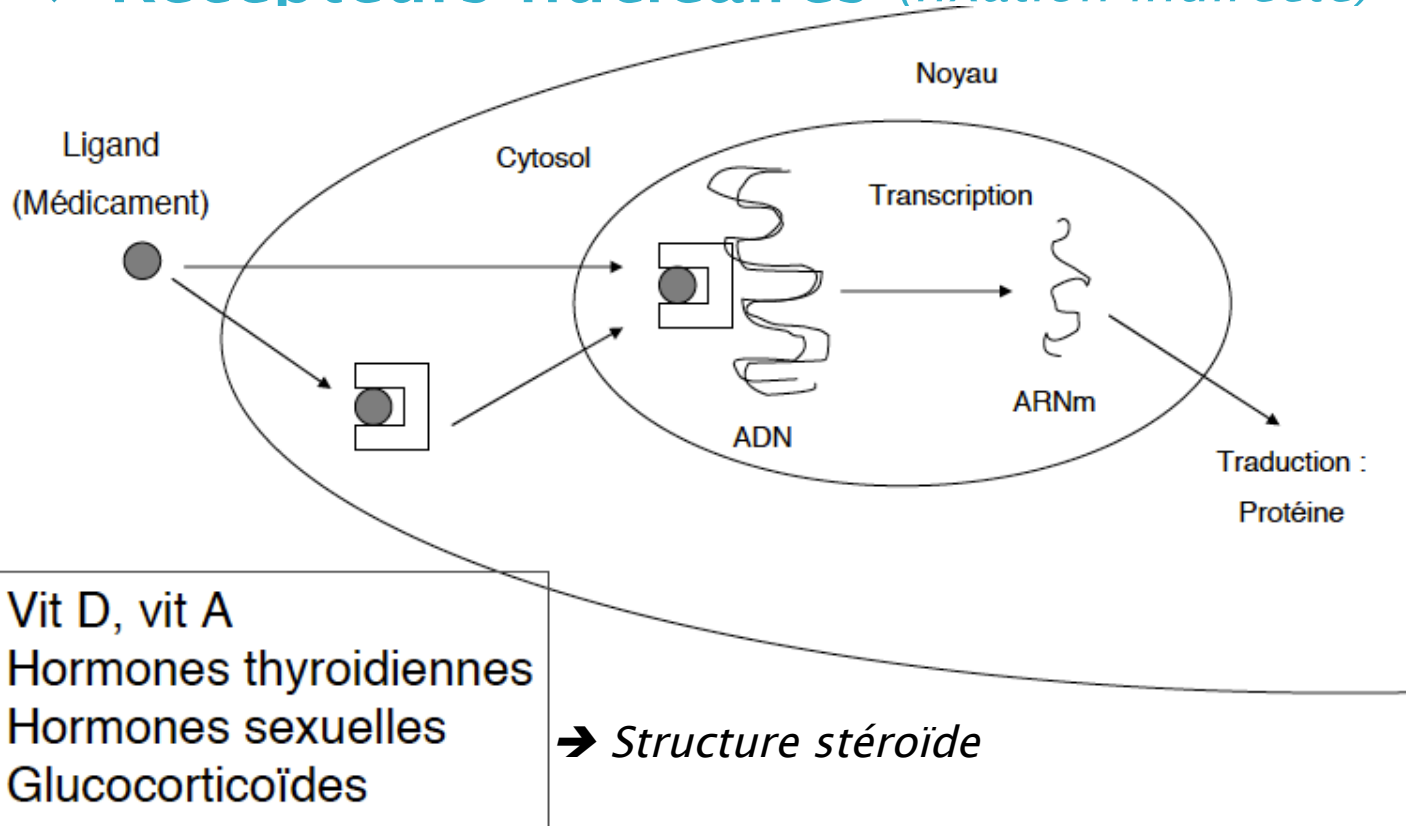
Principales cibles des médicaments :

Cibles protéiques	ADN et l'ARN
<ul style="list-style-type: none">→ Récepteurs→ Canaux ioniques→ Enzymes→ Systèmes de transport et de recapture	<ul style="list-style-type: none">→ ADN (anticancéreux)→ ARN (oligonucléotides antisens) <p>En amont de la synthèse protéique</p>
Cibles cellulaires et moléculaires	Autres cibles et mécanismes d'action
<ul style="list-style-type: none">→ Mécanismes immunologique <p>Les anticorps monoclonaux avec inactivation de leur cible</p>	<ul style="list-style-type: none">→ Processus physicochimiques→ Cibles non physiologiques (<i>virus, bactéries, levures ...</i>)

II. Autre cibles et mécanismes d'action des médicaments

a. L'ADN et l'ARN

❖ Récepteurs nucléaires (*fixation indirecte*)

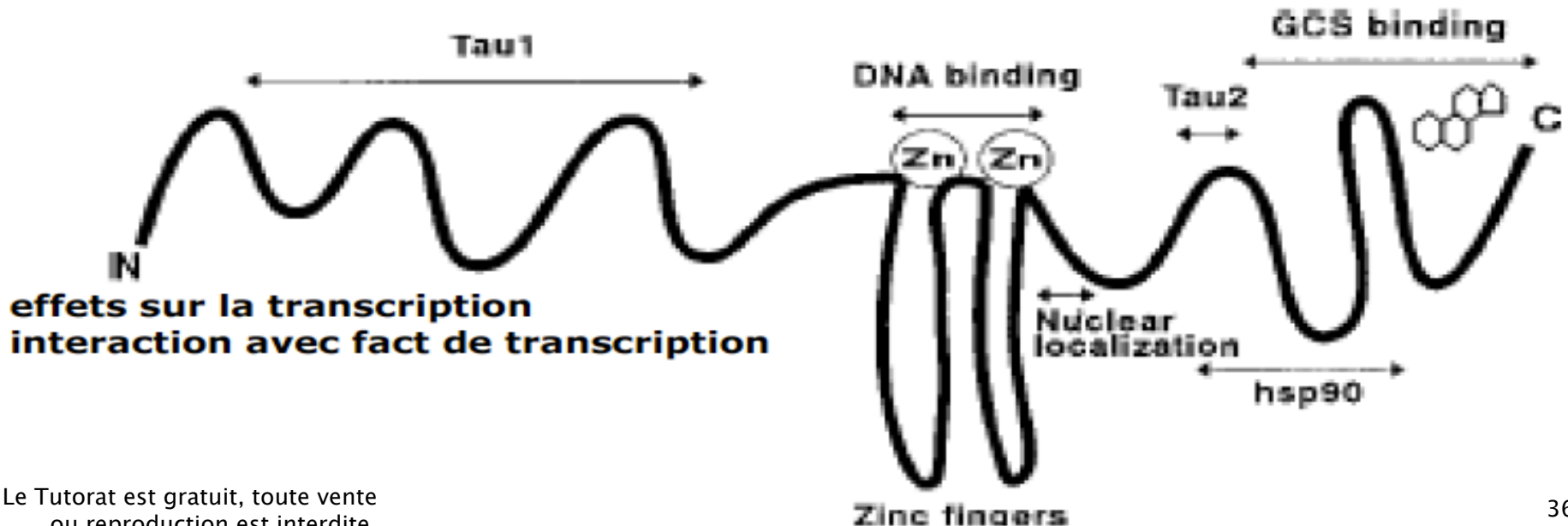


Ex : les glucocorticoïdes
(répression des gènes de l'inflammation)

Rc nucléaires

Rc protéique monomérique, divisé en 3 zones :

- ▶ **N-term** = module la transcription génique
- ▶ **Intermédiaire** (en doigt de zinc) = fixe l'ADN
- ▶ **C-term** = fixe le mdt



II. Autre cibles et mécanismes d'action des médicaments

a. L'ADN et l'ARN

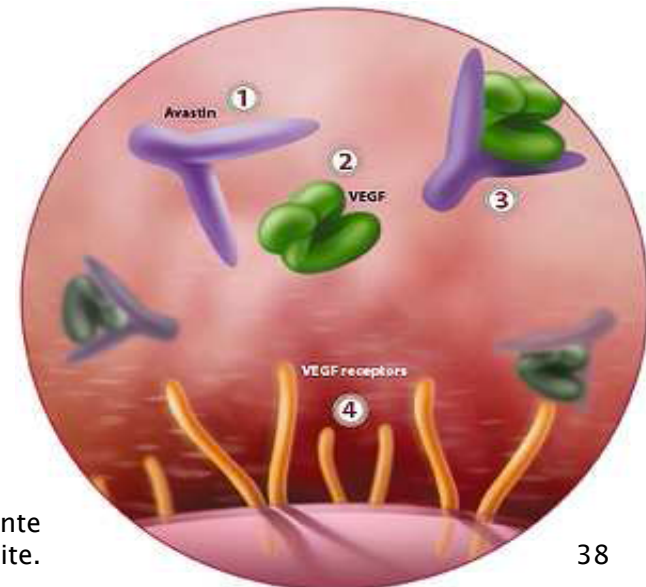
❖ Autres mécanismes d'action *(fixation directe)*

- ▶ **Sur l'ARN** : oligonucléotides antisens anti-CMV dirigé contre l'ARN viral (*ttt de la rétinite à cytomégalovirus*)
- ▶ **Sur l'ADN (anticancéreux)** : bloquent l'élongation
 - **Intercalant** → *s'intercale entre 2 brins d'ADN durant la réplication*
 - **Alkylant** → *greffe d'un CH₃ sur les bases puriques de l'ADN*

II. Autre cibles et mécanismes d'action des médicaments

b. Mécanismes immunologiques: les anticorps monoclonaux (MAB)

- ▶ Ciblent de manière spécifique : un antigène porté par une cellule, soit une cellule elle même
- ▶ Liaison permet l'inactivation de la cible
- ▶ Pathologies inflammatoires, dysimmunitaires et cancérologie
- ▶ *Ex : MAB contre VEGF, MAB contre CD20*



II. Autre cibles et mécanismes d'action des médicaments

b. Mdts à mode d'action physicochimique

- ▶ **Bicarbonate de sodium** : diminuer l'acidité gastrique
- ▶ **Absorbants, les mucilages ou les laxatifs osmotiques** : troubles fonctionnels digestifs
- ▶ **Mannitol** : modifier l'osmolarité des liquides biologiques
- ▶ **Surfactant pulmonaire** : compenser l'immaturité pulmonaire du prématuré
- ▶ **Cholestyramine** : fixer les sels biliaires (réduction de la cholestérolémie)
- ▶ **Chélateurs d'ions** : réduire l'accumulation excessive d'un métal toxique

II. Autre cibles et mécanismes d'action des médicaments

b. Cibles non physiologiques

- ▶ *Antiviraux, antibiotiques, antifongiques*
- ▶ *Mdts utilisés contre les bactéries, virus, levures, parasites*
- ▶ *Mécanismes similaires mais agissant sur l'agent infectieux*

Conclusion :

- ▶ Les médicaments sont susceptibles d'interagir avec une grande diversité de cibles dont plusieurs peuvent parfois être mises en œuvre simultanément afin d'obtenir un effet synergique.
- ▶ Avant d'atteindre sa cible le mdt doit subir tout une série d'étapes c'est la pharmacocinétique (ADME).
- ▶ Enfin la notion de sélectivité de cible voire d'organe permet de prédire dans une certaine mesure les effets thérapeutiques et indésirables des mds.

Des questions ?



QCMs

1) Parmi les propositions suivantes se rapportant aux cibles membranaires des médicaments, choisir les lettres correspondant aux réponses exactes :

- ▶ A. Les récepteurs des facteurs de croissance sont des récepteurs couplés aux protéines G
- ▶ B. Les récepteurs de l'acétylcholine sont des récepteurs canaux (ionotropiques)
- ▶ C. L'adénylcyclase est un effecteur des récepteurs couplés aux protéines G
- ▶ D. Les pompes ioniques ne consomment pas d'énergie pour fonctionner
- ▶ E. Aucune de ces réponses n'est correcte

Correction

1) Parmi les propositions suivantes se rapportant aux cibles membranaires des médicaments, choisir les lettres correspondant aux réponses exactes :

- ▶ A. Les récepteurs des facteurs de croissance sont des récepteurs couplés aux protéines G
- ▶ B. Les récepteurs de l'acétylcholine sont des récepteurs canaux (ionotropiques)
- ▶ C. L'adénylcyclase est un effecteur des récepteurs couplés aux protéines G
- ▶ D. Les pompes ioniques ne consomment pas d'énergie pour fonctionner
- ▶ E. Aucune de ces réponses n'est correcte

QCMs

2) Parmi les médicaments suivants, lesquels ont un mode d'action physicochimique ?

- ▶ A. Laxatif osmotique
- ▶ B. Mannitol
- ▶ C. Surfactant pulmonaire
- ▶ D. Sulfamide antidiabétique
- ▶ E. Aucune de ces réponses n'est correcte

Correction

2) Parmi les médicaments suivants, lesquels ont un mode d'action physicochimique chimique ?

- ▶ A. Laxatif osmotique
- ▶ B. Mannitol
- ▶ C. Surfactant pulmonaire
- ▶ D. Sulfamide antidiabétique
- ▶ E. Aucune de ces réponses n'est correcte

QCMs

3) A propos des Rc enzymes,

- ▶ A. Les Rc enzymes ne sont pas tous monomériques
- ▶ B. Le Rc Tyrosine kinase est ciblé par les rc à l'insuline, les facteurs de croissance...
- ▶ C. Le Rc Tyrosine kinase est un dimère à l'état basal
- ▶ D. Le plus fréquent est d'activité Tyrosine phosphatase
- ▶ E. Aucune de ces réponses n'est correcte

Correction

3) A propos des Rc enzymes,

- ▶ A. Les rc enzymes ne sont pas tous monomérique
- ▶ B. Le Rc Tyrosine kinase cible les rc à l'insuline, les facteurs de croissance...
- ▶ C. Le Rc Tyrosine kinase est un dimère à l'état basal
- ▶ D. Le plus fréquent est d'activité Tyrosine phosphatase
- ▶ E. Aucune de ces réponses n'est correcte

QCMs

4) Concernant les caractéristiques de liaison d'un médicament à sa cible :

- ▶ A. La sélectivité de la liaison d'un mdt à sa cible est définie comme une liaison spécifique à un seul type de rc
- ▶ B. L'affinité mesure l'attractivité du ligand pour son rc
- ▶ C. La transduction provoque l'effet pharmacologique (strictement thérapeutique)
- ▶ D. Un médicament est un ligand exogène
- ▶ E. Aucune de ces réponses n'est correcte

Correction

4) Concernant les caractéristiques de liaison d'un médicament à sa cible :

- ▶ A. La sélectivité de la liaison d'un mdt à sa cible est définie comme une liaison spécifique à un seul type de Rc
- ▶ B. L'affinité mesure l'attractivité du ligand pour son rc
- ▶ C. La transduction provoque l'effet pharmacologique (strictement thérapeutique)
- ▶ D. Un médicament est un ligand exogène
- ▶ E. Aucune de ces réponses n'est correcte

TO BE

CONTINUED 