

# Cibles et Mécanismes d'action des médicaments





➤ On caractérise une liaison d'un ligand par :

- Son affinité
- Sa réversibilité
- Sa sélectivité



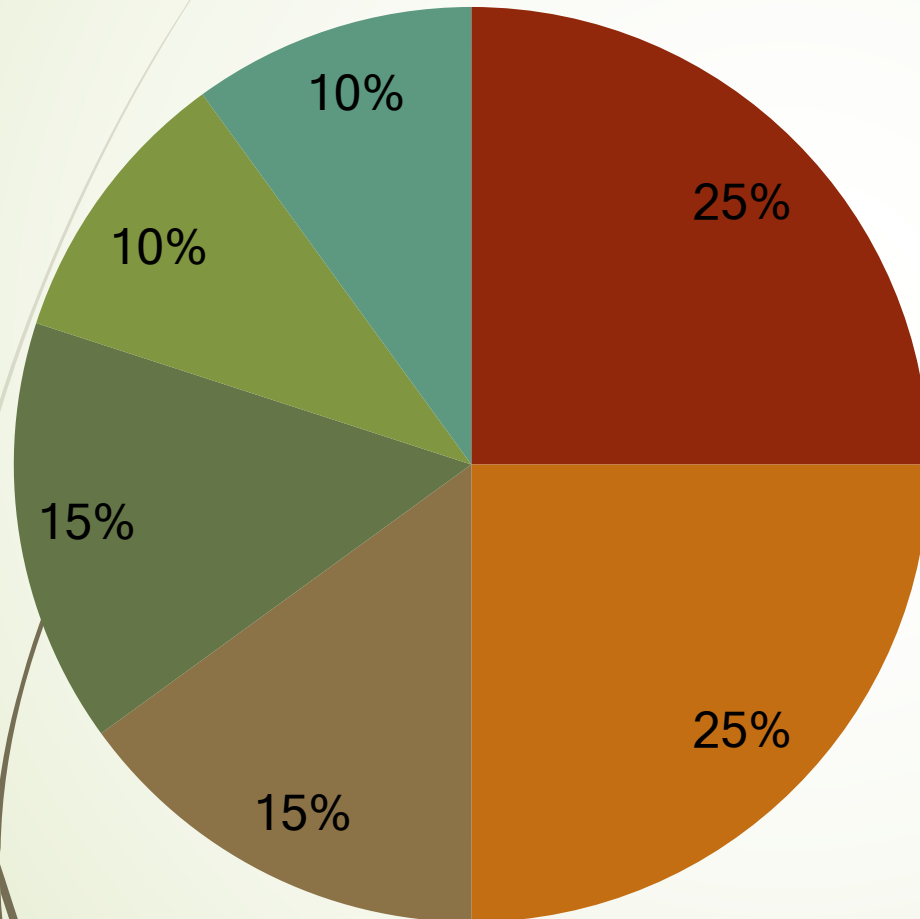
Balance effet thérapeutique / Effet indésirable



La plupart des cibles sont des protéines, dont 50% sont des glycoprotéines



# Les cibles



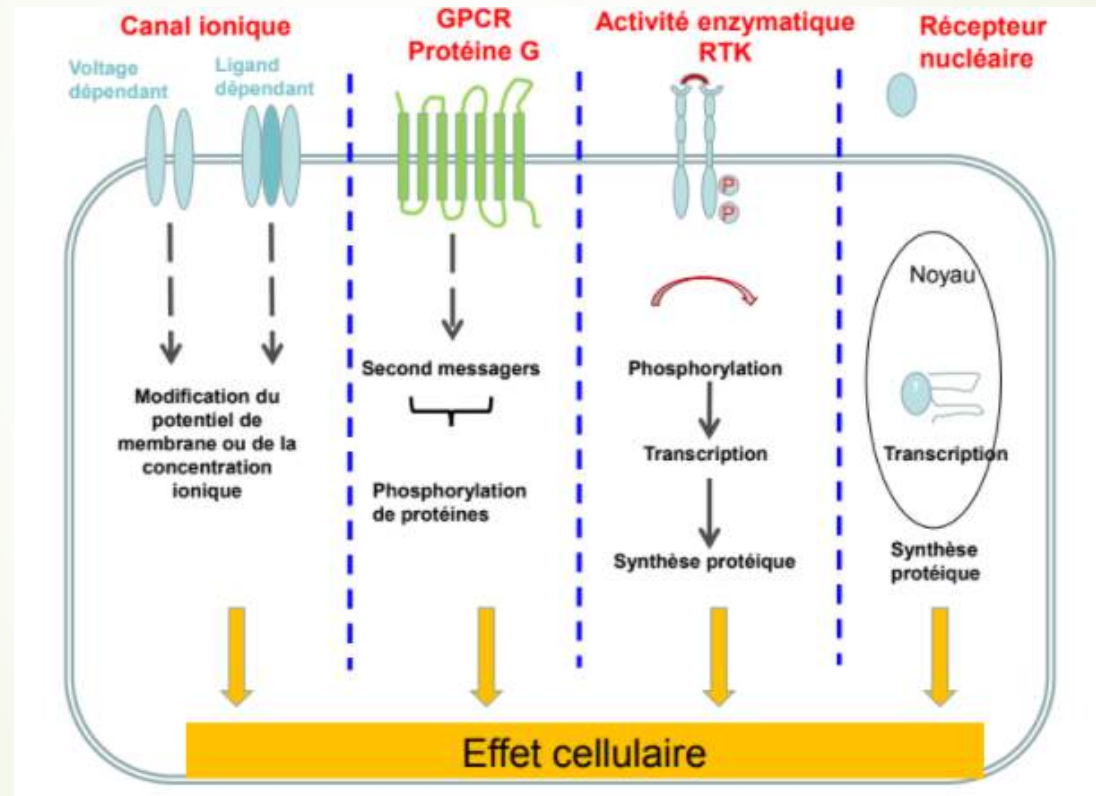
- inhibiteur d'Enzyme
- ligands des Rc couplés aux protéines G
- Ligands de Rc membranaire
- Ligand canaux et pompe ionique
- Ligand récepteur nucléaire
- divers



# I-Récepteurs

- Les Récepteurs sont des protéines :
  - Liant un ligand spécifique
  - Modification du fonctionnement cellulaire

# Principaux rc cibles des mdc





# 1- Récepteurs couplés aux protéines G

- ▶ Récepteur à 7 domaines transmembranaires:

- La plus grande classe de cibles de mdc

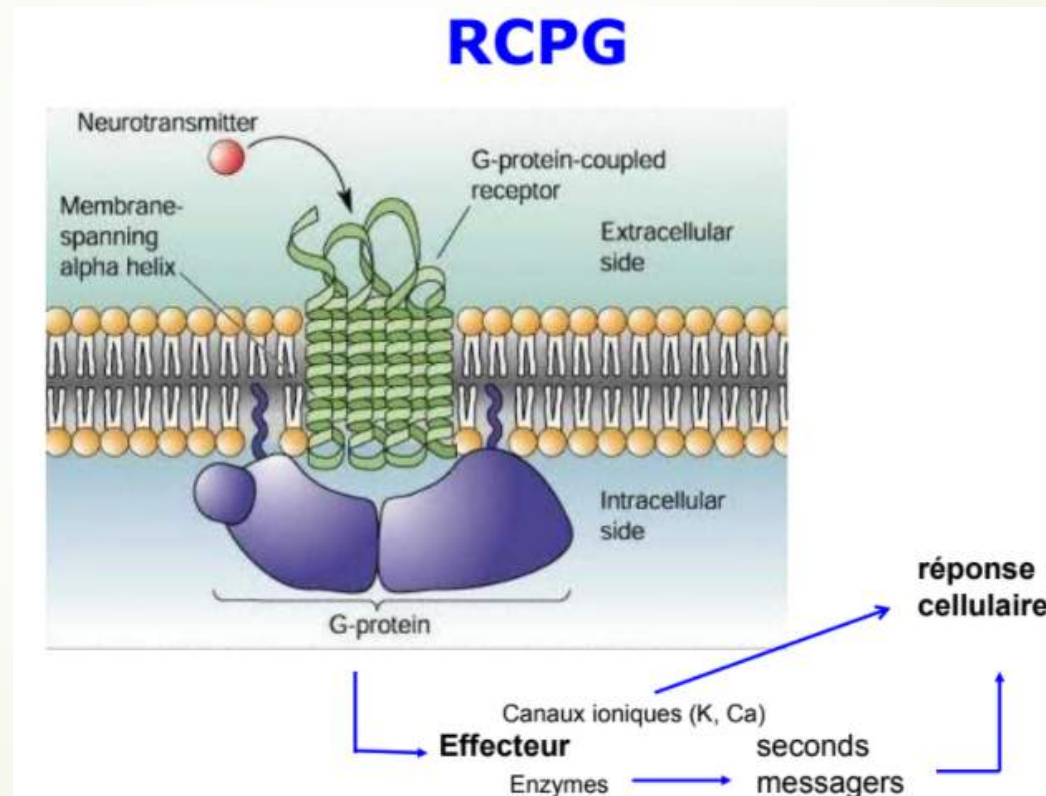
# 1- Récepteurs couplés aux protéines G

Liaison ligand-RCPG → Activation protéine G → Activation Enzyme ou canal Ionique → messenger intracellulaire → réponse de la cellule

→ L'association d'un ligand agoniste induit un changement de conformation

→ La liaison d'un mdc antagoniste empêche la liaison du ligand naturel

# 1- Récepteurs couplés aux protéines G





# 1- Récepteurs couplés aux protéines G

- ▶ La réponse pharmacologique va dépendre :
  - Du sous-type de RC
  - De sa localisation
  - De la protéine G
  - Du type d'effecteur final



## 2- Récepteurs à activité Enzymatique

- Récepteurs constitués d'une chaîne protéique transmembranaire
- L'activité enzymatique est déclenchée par modification de la conformation des protéines intracellulaires



# Récepteurs Tyrosine Kinase

Ex Rc facteur de croissance EGF

- Petites molécules ITK : inhibent le domaine de phosphorylation → GEFITINIB
- Les AC monoclonaux : bloquent le RC → CETUXIMAB pour Rc TK de l'EGFR



## 2- Récepteurs à activité enzymatique

- Récepteurs à activité tyrosine phosphatase
  - Déphosphorylent les résidus tyrosyl, cibles de certains facteurs de croissance
- Récepteurs à activité serine/threonine kinase



## 3- Récepteurs canaux

- Structures de canaux ioniques
- Présentent un site de fixation sur leur partie extracellulaire
- Exemples de ligands des récepteurs canaux : Acétylcholine, GABA, Glutamate, Sérotonine

# 3- Récepteurs canaux

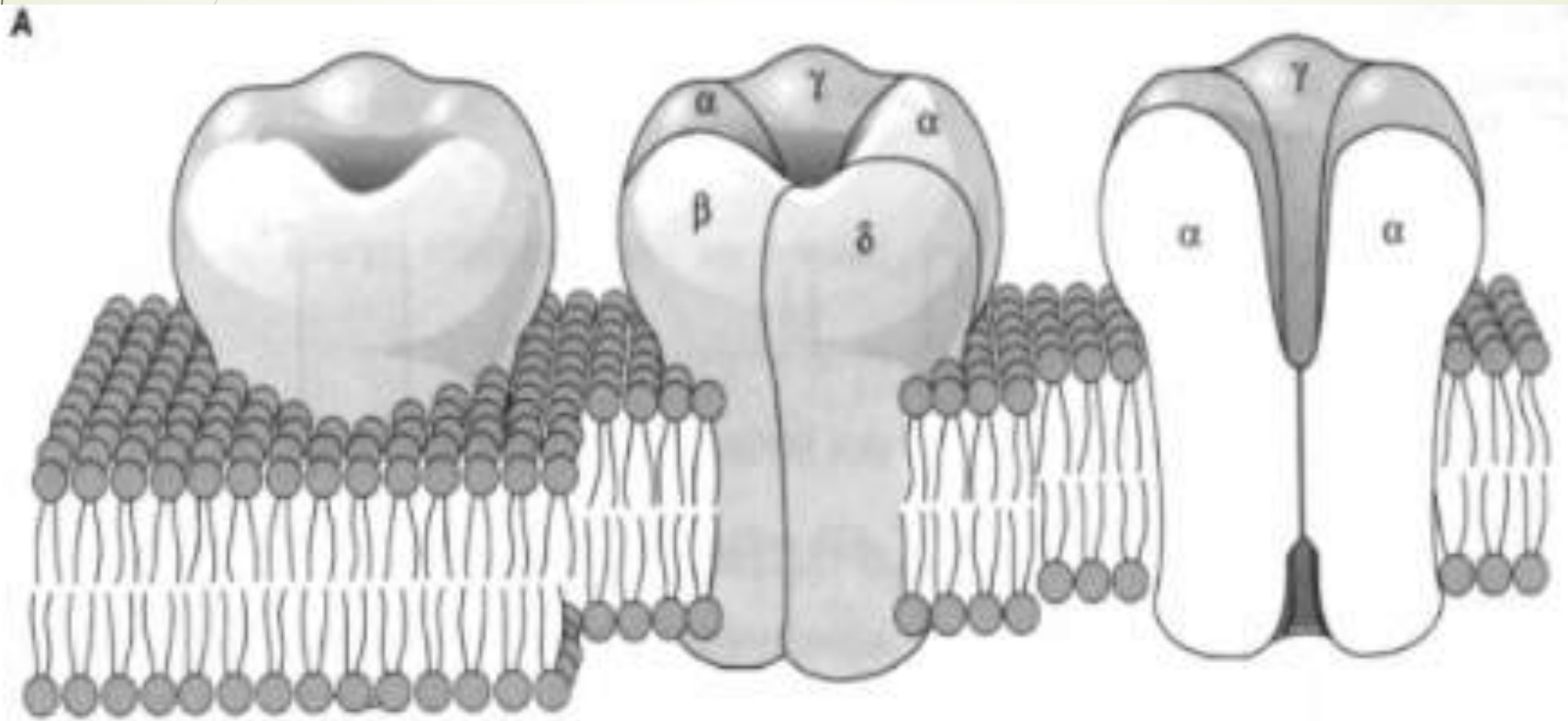
➤ Liaison ligand-récepteur => Transfert d'ions => Réponse cellulaire

➤ Exemples :

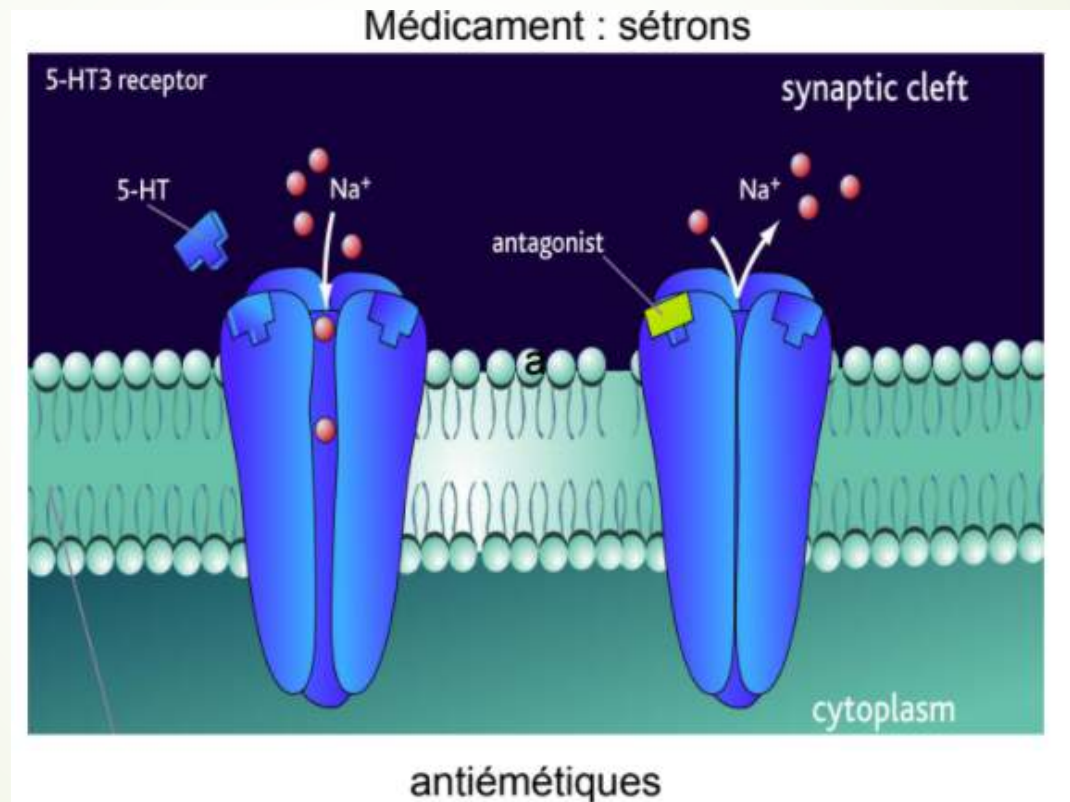
- Rc à l'Acétylcholine : (5 domaines) perméables aux ions  $\text{Na}^+$  => bloqués par les curares (anesthésique)

- Rc à la Sérotonine : perméables aux ions  $\text{Na}^+$  => bloqués par les sétrons (anti-émétiques)

# Rc à l'Acétylcholine :



# Rc à la Sérotonine



# 3- Récepteurs canaux

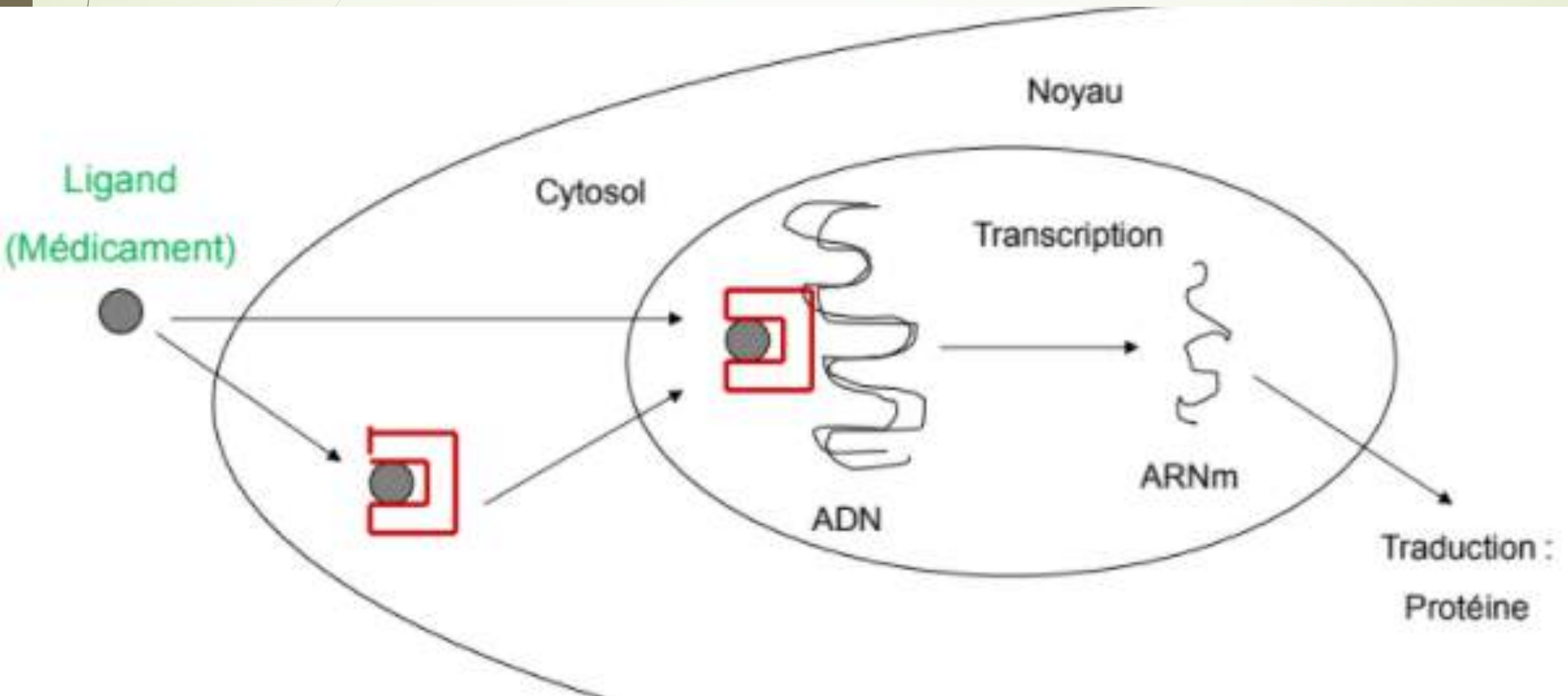
## ► Modulateurs allostériques :

- Absence de fixation directe sur le site du médiateur
- Modulation de l'ouverture du canal induit

Rc GABA-A : perméables aux ions Cl<sup>-</sup> dont les modulateurs sont :

- ❖ Le Benzodiazépine (anxiolytique)
- ❖ Le Phénobarbital (anti-épileptique)
- ❖ Le Zolpidem (hypnotique)

## 4- Récepteurs nucléaires



# 4- Récepteurs nucléaires

## ▶ Glucocorticoïdes :

- Modification de la transcription des gènes intervenant dans la cascade de l'inflammation
- Diminution de la réponse inflammatoire

# 4- Récepteurs nucléaires

- ▶ La cortisone est le chef de file des glucocorticoïdes
  - Utilisée dans les maladies inflammatoires et les maladies allergiques ou auto-immunes

# QCM TIME !!

➤ A propos des récepteurs

- A- Les récepteurs couplés aux protéines G possèdent 7 domaines transmembranaires
- B- Les récepteurs à activité Enzymatique sont constitués d'une chaîne protéique transmembranaire
- C- GEFITINIB sont des anticorps monoclonaux
- D- Les récepteurs canaux possèdent un site de fixation extracellulaire
- E- Les récepteurs nucléaires interviennent dans la cascade de l'inflammation

# QCM TIME !!

➤ A propos des récepteurs

- A- Les récepteurs couplés aux protéines G possèdent 7 domaines transmembranaires
- B- Les récepteurs à activité Enzymatique sont constitués d'une chaîne protéique transmembranaire
- C- GEFITINIB sont des anticorps monoclonaux
- D- Les récepteurs canaux possèdent un site de fixation extracellulaire
- E- Les récepteurs nucléaires interviennent dans la cascade de l'inflammation



## II- Les Canaux ioniques

► Protéines de perméabilité membranaire permettant le passage sélectif d'ions à travers la membrane cellulaire

- Rôle dans l'excitabilité cellulaire -> propagation du potentiel d'action
- Rôle en physiologie : couplage excitation-contraction ou excrétion-sécrétion



## II- Canaux ioniques

- ▶ 3 grandes familles :
  - Les récepteurs canaux
  - Les canaux voltage-dépendants
  - Les canaux ioniques, sensibles aux variations de concentration de messagers intracellulaires



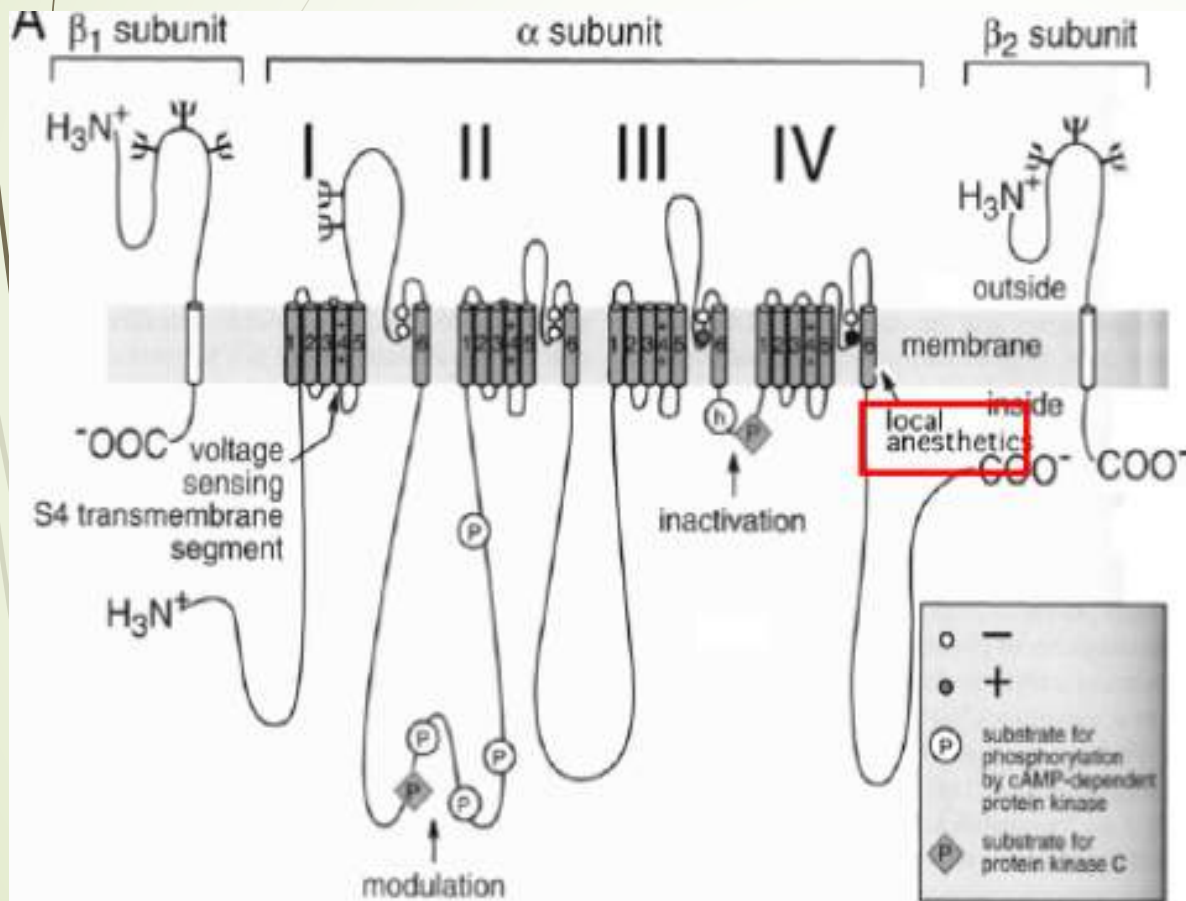
# 1- Les Canaux voltage-dépendants

► Caractérisés par :

- Leur sélectivité
- Leur conductance : qté de courant qui passe
- Leur domaine d'activation: dépolarisation forte/faible
- Leur cinétique d'inactivation : lente, rapide, transitoire



# Canaux sodiques voltage dépendants



Anesthésiques locaux  
Antiépileptiques



Inhibent le courant sodique entrant et donc la conduction de l'influx nerveux



## 2- Canaux ioniques sensibles aux messagers intracellulaires

- ▶ Perméables aux ions potassiques ( $K^+$ ) :
  - ▶ Canaux potassiques ATP dépendant
  - ▶ Ouverts à l'état basal mais se ferment en cas d'augmentation d'ATP



## 2- Canaux ioniques sensibles aux messagers intracellulaires

- Cibles d'antagonistes

- Sulfonylurées Hypoglycémiantes : traitement diabète type 2

- Agoniste :

- Nicorandil (seule exception) : favorise la relaxation du muscle lisse des vaisseaux

# QCM TIME BIS !!

➤ A propos des canaux ioniques :

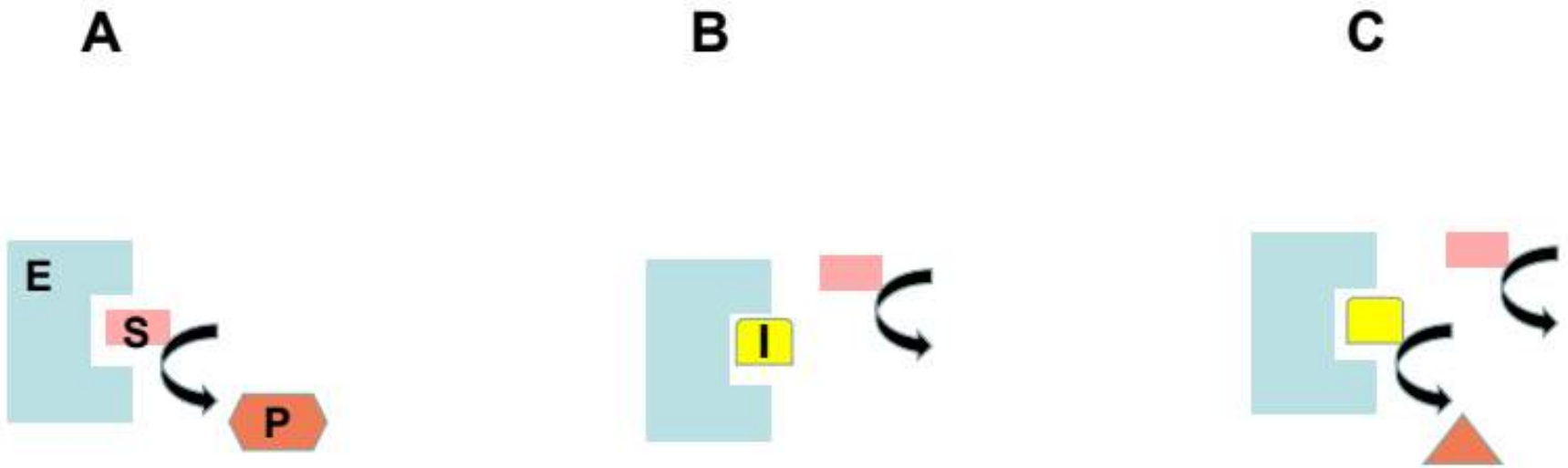
- A- Les canaux ioniques sont des protéines de perméabilité membranaire permettant le passage sélectif d'ions à travers la membrane cellulaire
- B- Les canaux voltage-dépendants sont des canaux ionique
- C- Les anticalciques amplifie l'entrée du  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaire
- D- Les canaux potassique sont ATP indépendant

# QCM TIME BIS !!

➤ A propos des canaux ioniques :

- A- Les canaux ioniques sont des protéines de perméabilité membranaire permettant le passage sélectif d'ions à travers la membrane cellulaire
- B- Les canaux voltage-dépendants sont des canaux ionique
- C- Les anticalciques amplifie l'entrée du  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaire
- D- Les canaux potassique sont ATP indépendant

# III- Enzymes



**A : réaction normale**

**B: inhibition compétitive**

**C : faux substrat**

E = enzyme   S = substrat naturel   P = métabolite produit   I = inhibiteur

## III- Enzymes

- **Allopurinol** : Bloque la Xanthine oxydase pour la goutte
- **Anti vitamine K** : blocage du cycle oxydoréduction de la vit K
- **Enalapril** : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) dans la HTA
- **Statines** : inhibiteur de la HMGcoa réductase, agit dans la chaîne de production de cholestérol.

## IV- Système de transport

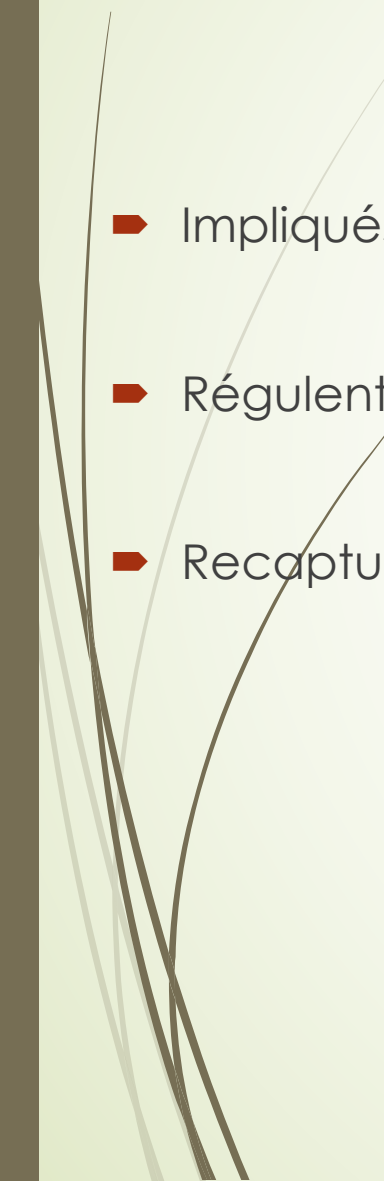
- ▶ Le transport de petites molécules à travers les membranes cellulaires :
  - Les transporteurs : pas besoin d'énergie
  - Les pompes ioniques : besoin d'énergie

# IV- Système de transport

- Les diurétiques : inhibiteurs des transporteurs ioniques au niveau du rein (antihypertenseur)  
=> SANS ATP
- Inhibiteurs des pompes à proton = IPP (antiulcéreux)  
=> ATP-dépendant
- Pompes à sodium (traitement de l'insuffisance cardiaque)  
=> ATP-dépendant



# V- Systèmes de recapture

- Impliqués dans le système nerveux
  - Régulent les processus de neurotransmission
  - Recapturent les neuromédiateurs en excès dans la fente synaptique
- 

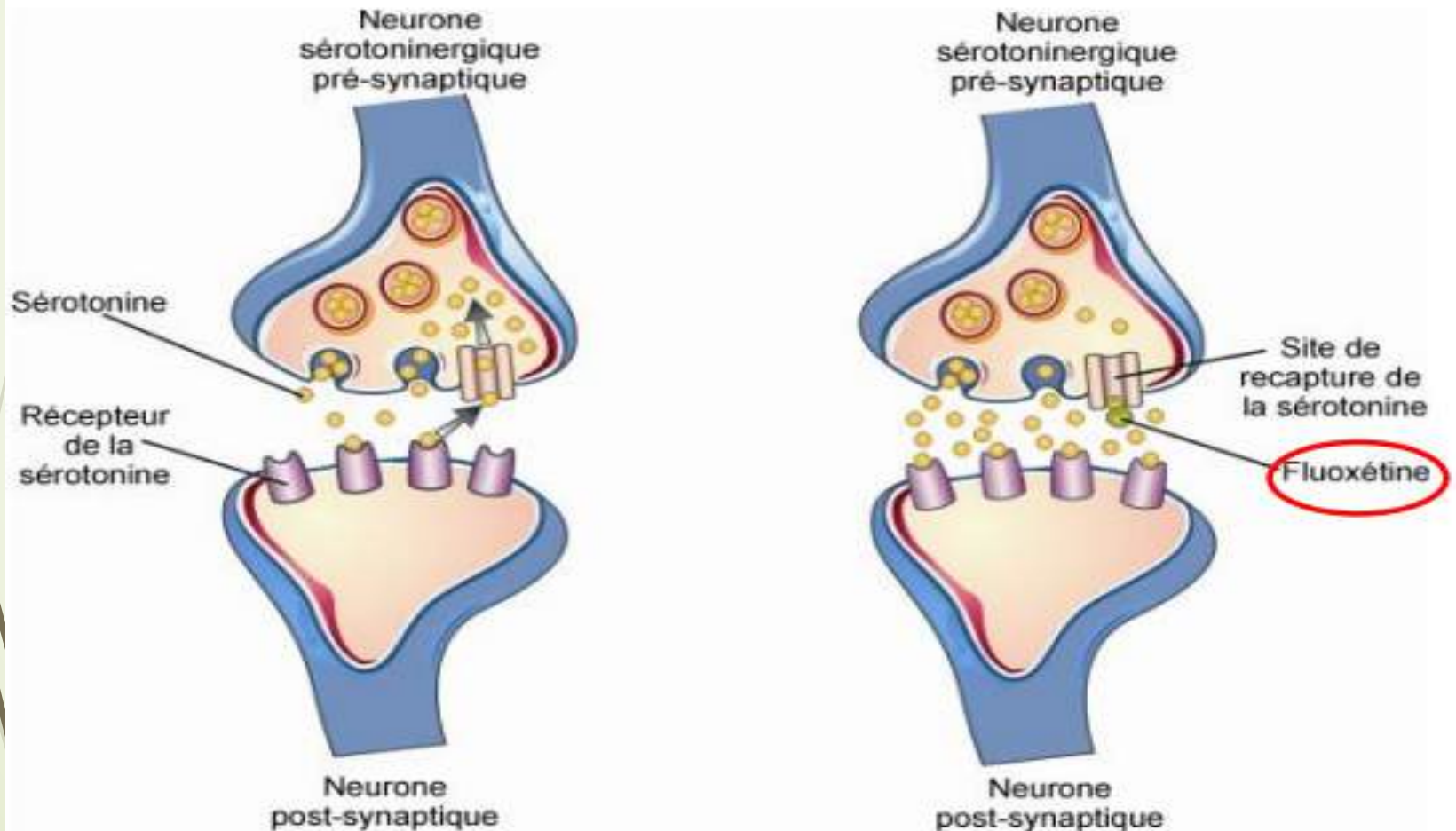
# V- Systèmes de recapture

## ► Les antidépresseurs

- ❖ Fluoxétine (inhibe la recapture de la sérotonine)
- ❖ Imipramine (inhibe la recapture de la noradrénaline)
- ❖ Venlafaxine (inhibe la recapture de la noradrénaline ET de la sérotonine)

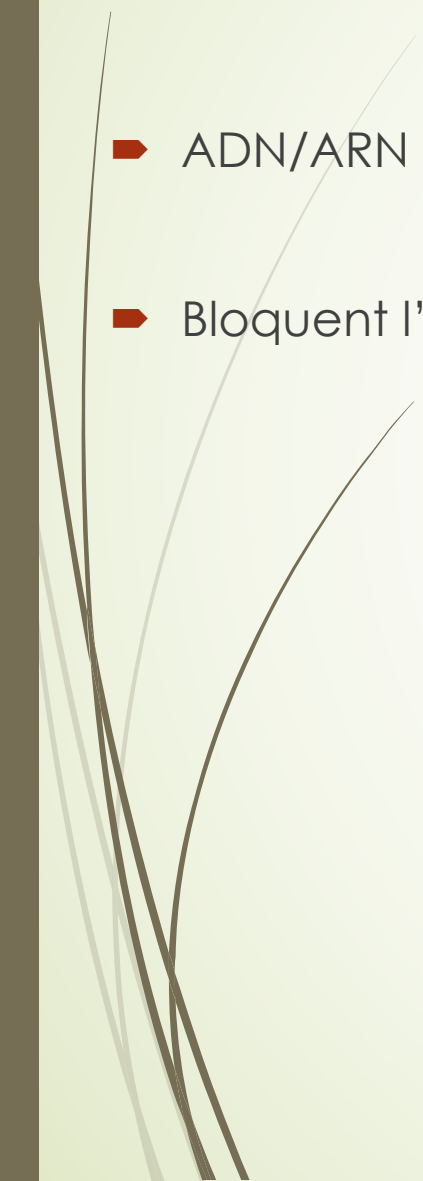
# V- Systèmes de recapture

## Exemples d'inhibiteurs de la recapture des neuromédiateurs: les antidépresseurs





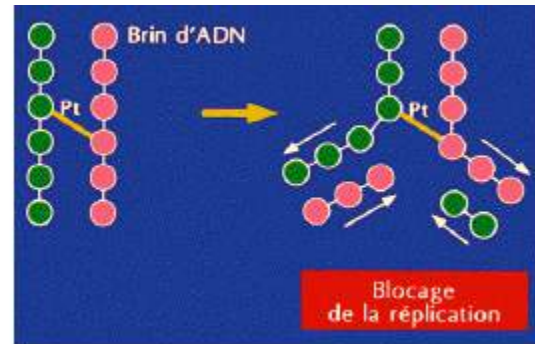
# VI- Acides nucléiques

- ADN/ARN = cibles d'anti-cancéreux cytotoxiques
  - Bloquent l'ADN, la division des cellules
- 

## VI- Acides nucléiques

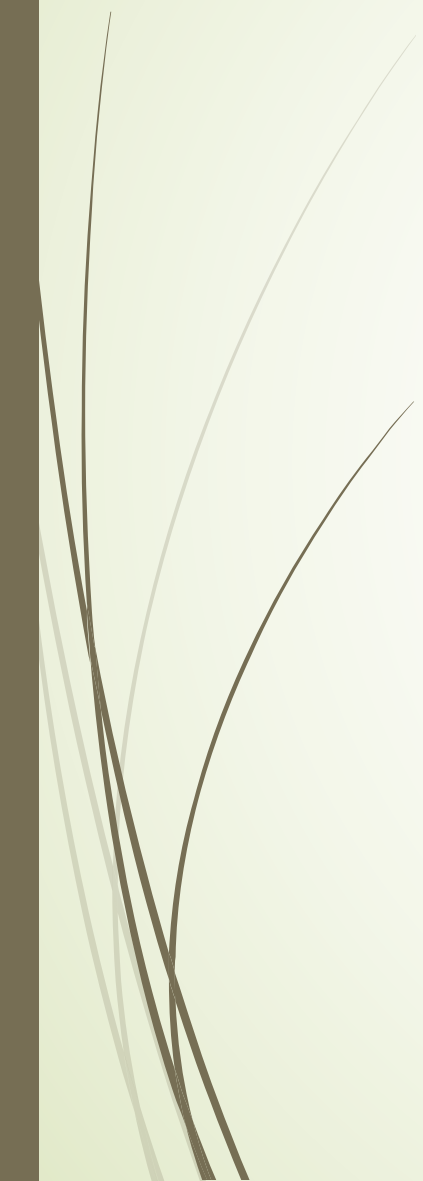
- Mécanisme d'action des anti-cancéreux :
  - Les anti-métabolites : bloquent la **synthèse** de l'ADN au niveau des bases puriques et pyrimidiques
  - Les alkylants ou les inhibiteurs de la topoisomérase I et II : empêchent la **réplication** de l'ADN
- ➔ Les plus utilisés sont les sels de platine (cancer du poumon)

# Les Alkylants





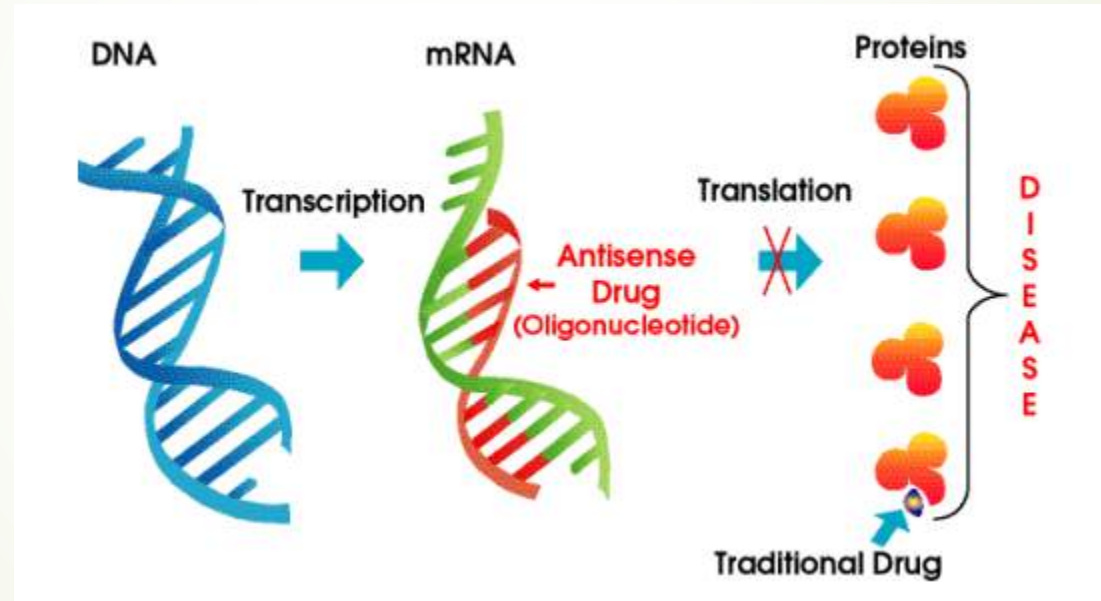
# VI- Acides nucléiques

- 2 traitements contre le cancer :
    - Anti-cancéreux classiques (non spécifiques)
    - Thérapies ciblées (mab/cept)
  - On peut associer les 2 traitements
- 

# VI- Acides nucléiques

- ▶ Les oligonucléotides anti sens:
  - Perturbent la transcription en ARN messenger
  - Bloquent la création de protéines

# Oligonucléotides Antisens anti-CMV



# VI- Acides nucléiques

- ARN interférent / siARN / siRNA / microARN :
  - Introduction de petits bouts d'ARN dans la cellule
  - Empêchent l'expression du gène : « éteint » une protéine surexprimée
- Utilisés dans le cancer et les maladies dégénératives

# VII- Mécanisme immunologique : Les Ac monoclonaux

- ▶ Les Anticorps reconnaissent spécifiquement un antigène porté par la cellule ou un fragment antigénique d'une protéine soluble

- ▶ Terminaison en :

- « mab » => Anticorps monoclonaux

- « cept » => Protéine de fusion

# 1- Anticorps antagonistes

- Mécanisme ligand-Rc
- Bloquent la signalisation
- Exemple : Cetuximab (antagoniste du Rc c)

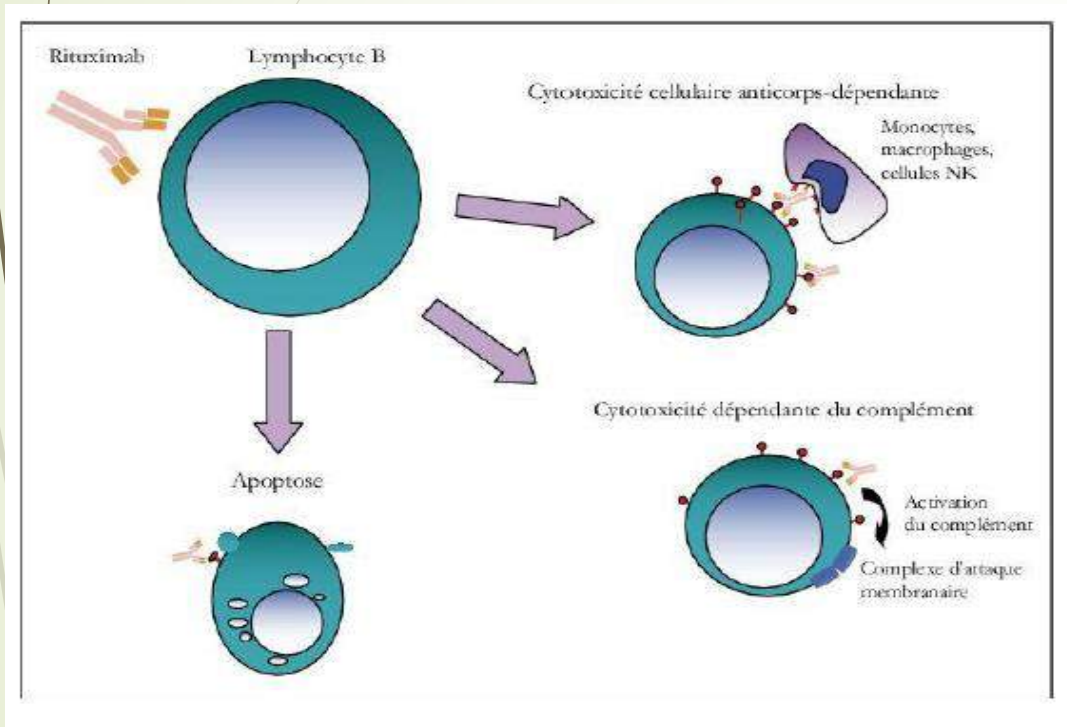




## 2- Anticorps neutralisants

- ▶ Peuvent être dirigés contre :
  - Un antigène soluble (toxine)
  - Un antigène particulaire (virus)
  - Des cytokines solubles (molécules responsables de l'inflammation : *anti-TNF $\alpha$* )

# 3- Anticorps cytotoxiques



- Destruction de la cellule
- Exemple : Ac anti CD20 (*rituximab*)
- Destruction des Lymphocytes B dans le lymphome par :
  - La favorisation de l'apoptose
  - La favorisation de la réponse immunitaire


## 4- Protéines de fusion

► l'Etanercept :

- Associe un Rc soluble du TNFa et une immunoglobuline
- Empêche la fixation du cytokine (TNFa) sur son récepteur

# VII- Médicaments à mode d'action physico-chimique

- Pas de cibles moléculaires +++
- Modification de l'environnement chimique
- Exemples :
  - Bicarbonate de sodium : contre l'acidité gastrique
  - Absorbant mucilage/laxatif : jouent sur l'absorption, augmentent l'apport d'eau pour fluidifier les selles
  - Mannitol : modifie l'osmolarité des liquides biologiques
  - Résines (*statines*) : fixent les sels biliaires et diminuent la synthèse de cholestérol
  - Les chélateurs d'ions : diminuent la quantité d'un ion s'il est toxique



# IX- Interaction avec des structures ou des substances exogènes

- 60 cibles portées par des organismes pathogènes (bactéries, virus...)
- Fonctionnement similaire à la description précédente
- Rc présents sur le pathogène
- Exemples :
  - Les antibiotiques
  - La vaccination