

HOLA LES BGGGGG ! SUITE À CERTAINES DE VOS DEMANDES, C'EST PARTI POUR UNE FICHE RÉCAP CIBLE ET MÉCANISME (LA FOLIEEEEEEEEEEEEEEEEE). AU PROGRAMME, JE VAIS RAPPELLER LES CHOSES ESSENTIELLES À SAVOIR (PHRASE TEXTO, EXEMPLES ETC, J'AI ORGANISER LA FICHE DE FACON A FAIRE 1 PAGES 1 RÉCEPTEUR CA SERA PLUS SIMPLE A RETENIR !!!!! SUR CE, Z'EST PARTIII ! (PS: si certains sont intéressés, j'étais chaud faire des chill où je stream un match de la cdm et genre on regarde le match en vocal avec une petite Binouze pour destresse du concours (pour moi mes partiels 🤔) si certains sont chaud @Doliman sur le discord pour voir si vous êtes chaud !!)



I. RCPG

- Plus grande classe de cible thérapeutique, fixe 25% des médoc
- on 7 domaines transmembranaire (amine extra, carbo intra)
- Liaison Ligand-RCPG-> activation prot g FACE interne Mb-> activation enzyme ou canal ionique-> augmentation messenger intracell=second messenger->reponse cellulaire
- Ex:

Médicaments	Rôle	Types de récepteur	Localisation	Effet
Morphine	Agoniste	Opioides μ	SNC	Mime les médiateurs opioïdes endogènes (endomorphine, enképhaline) : effet analgésique puissant
Salbutamol	Agoniste	Beta 2 adrénergiques	Bronches et utérus	Mime l'effet relaxant de l'adrénaline et de la noradrénaline : bronchodilatateur, relaxation utérine.
Atropine	Antagoniste	Muscariniques de l'acétylcholine	Pupille	Produit une dilatation de la pupille (examen du fond de l'œil).

Classification des protéines G	
Plusieurs RCPG	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rc muscariniques de l'acétylcholine ○ Rc de l'adrénaline ○ Rc de la dopamine ○ Rc de la morphine ○ Rc des prostaglandines ○ Rc des leucotriènes
Plusieurs Protéines G	Gs, Gi, Gq, Go, G12/13
Plusieurs effecteurs	Adénylate cyclase, phospholipase C, canal potassique
Plusieurs 2nd messagers	AMPC, DAG

Pour un même ligand, **diverses réponses pharmacologiques** sont observées en fonction :

- ✓ Du **sous-type de récepteur** et de sa **localisation** (tissu)
- ✓ Du **sous-type de protéine G** impliquée
- ✓ Du **type d'effecteur final**
(Canal ionique potassique ou calcique, enzyme)

Famille	Effecteur	2 nd messenger
Gs	Activation adénylate cyclase	AMPC
Gi	Inhibition adénylate cyclase	
	Inhibition canaux potassiques	
	Inhibition phospholipase C	
	Inhibition phospholipase A2	
Gq	Activation phospholipase C	Diacylglycérol (DAG)
Go	Inhibition canaux calciques	
G12/13	Activation RhoGTPases	

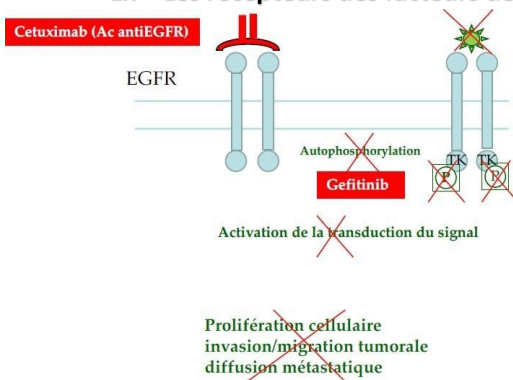
Principaux 2nd messagers : AMPC et DAG.

II. Récepteurs enzymes

- **Ont une chaîne protéique trans membranaire, la liaison déclenche l'activité enzymatique du récepteur modifiant la conformation des protéines intracellulaires**
 - **Récepteurs à activité tyrosine kinase** (phosphorylation des résidus tyrosyl du récepteur lui-même ou de diverses protéines intracellulaires par ATP) : ils sont les cibles de l'insuline, de facteurs de croissance (VEGF, EGF), hormone de croissance, érythropoïétine
 - **Récepteurs à activité tyrosine phosphatase** (déphosphorylation des résidus tyrosyl) : Ils sont les cibles de certains facteurs de croissance.
 - **Récepteurs à activité sérine/thréonine kinase**

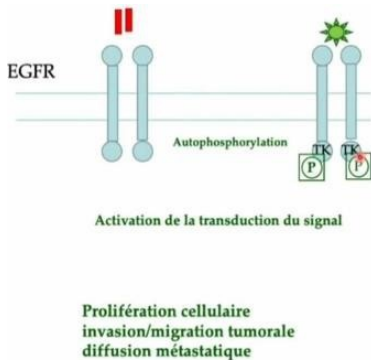
Liaison ligand-récepteur → phosphorylation de protéines intracellulaires → activation de la transcription → synthèse d'ARNm puis de protéines → croissance cellulaire

- **les RTK sont des cibles pour de nouveaux médicaments de cancérologie appelé thérapies ciblées (CETUXIMAB cancer colon, Erlotinib cancer du poumon). Les thérapies ciblées empêche l'interaction ligand-récepteurs empêchant in fine la prolifération tumorale**
- **Ex = Les récepteurs des facteurs de croissances EGFR**



Récepteur des facteurs de croissance (EGFR)

Les récepteurs lorsqu'ils sont libres = inactivés, si un ligand se lie = activation de l'activité tyrosine kinase qui va entraîner une phosphorylation. EGF reconnaît EGFR : dimérisation du récepteur, autophosphorylation, augmente l'activation, transduction du signal = prolifération cellulaire (On voit cela dans le cancer du poumon et le cancer colorectal)



Les thérapies ciblées

L'anticorps reconnaît la partie du récepteur où se fixe le ligand endogène, et donc empêche l'interaction ligand-récepteur : on n'aura pas de message intracellulaire.

Dans les pathologies cancéreuses (poumon, colon), cela enlève un des facteurs stimulant la prolifération tumorale.

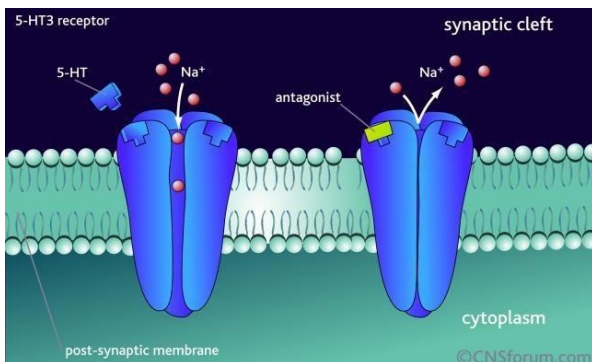
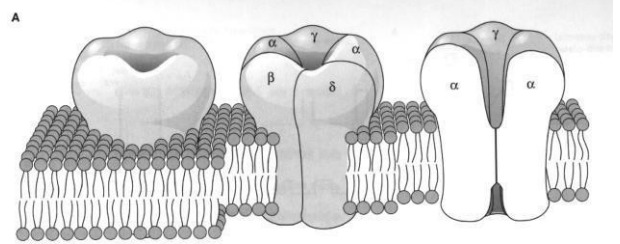
III. Récepteurs canaux fait partie des canaux ioniques

- Fixe des ligands sur leur partie extracellulaire, ils sont responsable d'un transfert d'ions à l'origine de la réponse cellulaire excitatrice ou inhibitrice
- Certains médicaments peuvent agir comme des modulateurs des sites allostériques. Ils ne se fixent pas sur le site du médiateur (= GABA-A) mais ils modulent l'ouverture du canal induite par le GABA-A. Lorsque le nombre de sites allostériques est important, on peut observer une variété importante d'effets pharmacologiques
- Ex: Je précise la fiche récap je suis obligé de remettre les exemples tels quels car ils tombent tels quels. PS pour les images sont important par exemple on apprend les différents sites de fixation du gaba

Les récepteurs nicotiniques canaux de l'acétylcholine (NaChR) (muscles, SNC)

Perméables aux ions Na^+ (dépolarisation)

Ex : les **curares** (anesthésie), bloquent les récepteurs nicotiniques (NaChR) et ainsi la transmission nerveuse au niveau de la plaque motrice (pas de contraction musculaire).



Récepteur canal de de la sérotonine (5HT3)

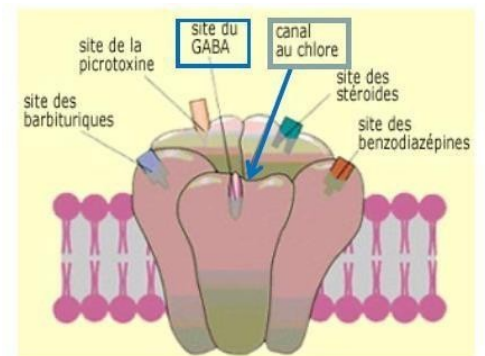
Perméables aux ions Na^+ (dépolarisation)

Exemple : les **sétrons** (antiémétique), bloquent l'entrée de sodium. Les récepteurs 5HT3 sont très impliqués dans les vomissements lors de chimiothérapies anticancéreuses. Les sétrons permettent de soulager ces patients

Récepteur GABA-A, principal neuromédiateur inhibiteur du système nerveux central

Perméables aux ions Cl^- (hyperpolarisation)

Exemple: les **benzodiazépines**, le **phénobarbital** ou le **zolpidem** favorisent l'activation du récepteur-canal GABA-A, tout en ayant des effets pharmacologiques en partie différents (anxiolytique, antiépileptique, ou purement hypnotique).



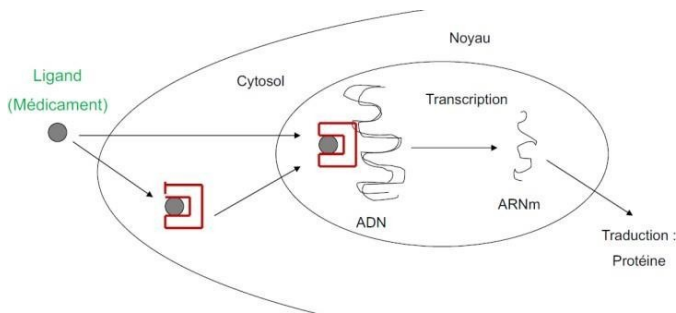
Canal Cl^- couplé au récepteur GABAa

IV. Récepteurs nucléaires

- protéines nucléaires ou protéines cellulaires qui migrent dans le noyau`

⇒ Comment cela fonctionne :

1. Le ligand doit être lipophile pour traverser les membranes cellulaires (bicouche lipidique)
 2. Fixation sur son récepteur (cytoplasmique ou nucléaire)
 3. Liaison du récepteur et de son ligand sur l'ADN (reconnaissance de séquences nucléotidiques spécifiques dans le promoteur des gènes dont l'expression est régulée par le ligand)
 4. Activation ou répression de la transcription en ARNm
 5. Traduction = synthèse de protéines
- ex de ligand : vitamine D et A, hormones thyroïdiennes et sexuelles, glucocorticoïdes
 - ex:



Exemple : Glucocorticoïde (cortisone) :

Utilisé dans les maladies inflammatoires et allergiques, asthme, maladies auto-

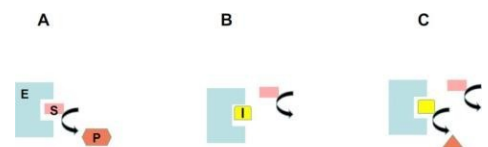
+ ENZYMES c'est différent mais y'a de la place

- ⇒ 25% des médicaments agissent en modifiant directement ou indirectement l'activité d'enzymes. La majorité des médicaments agissant sur les enzymes jouent un rôle inhibiteur.
- ⇒ Cette inhibition peut cependant résulter d'un mécanisme **compétitif ou non** (compétition avec un ligand naturel par exemple- leurre-) et être **réversible ou non** (inhibition parfois irréversible, l'effet disparaissant lors d'un renouvellement physiologique de la cible).
- ⇒ Le plus souvent, le médicament peut interagir **directement** avec l'enzyme en prenant la place de son **substrat naturel** (inhibiteur compétitif)
- ⇒ Plus rarement, l'activité inhibitrice peut résulter de **l'utilisation de faux substrat** comme avec l'alpha-méthyl DOPA, l'enzyme est alors normalement activée mais produit un métabolite de **conformation anormale et inactive** (antiparkinsonien).

Ils forment un ensemble **hétérogène** par leur **structure**

ex enalapril HTA inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine IEC

Statine contre le cholestérole inhibiteur de l'HMGCoA reductase



A : réaction normale
B: inhibition compétitive
C : faux substrat

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

V. Canaux ionique

- permette de faire un passage sélectif d'ions, va avoir un rôle dans l'excitabilité cellulaire
- 3 familles =
 - canaux ionique= déjà fait=augmente la concentration de messenger intracellulaire
 - récepteurs canaux= entraine une reponse cellulaire exitatrice ou inhibitrice
 - canaux voltage dependant VOC: les ligans les active ou inhibe

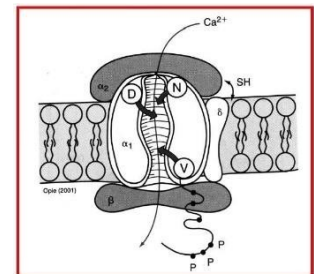
1. Canaux voltage dépendant

- modifie le potentiel de membrane
- caractérisés par leur sélectivité, conductance, domaine d'activation, leur cinétique D'INACTIVATION
- ex:
 - canaux calcique lents ciblés par des anticalcique en cardiologique
 - canaux sodique ciblés par des anesthésiques locaux

Canaux calciques voltage-dépendants des myocytes vasculaires et cardiaques

Cibles des médicaments **anticalciques** : les médicaments bloquent l'entrée du Ca^{2+} extra cellulaire vers le milieu intra cellulaire (on bloquel'activation), ce qui limite la contraction des fibres musculaires lisses des vaisseaux

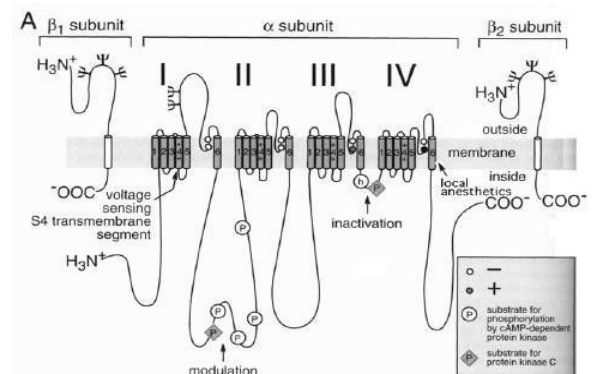
Exemple : Les anticalciques sont utilisés comme **antihypertenseurs** (nifédipine N), **anti angoreux** (diltiazem D, vérapamil V), **antiarythmiques** (bépridil)



Canaux sodiques voltage dépendants

Le courant sodique entraine la **dépolarisation** de la membrane cellulaire neuronale, donc la genèse ou la **conduction** de l'influx nerveux

Exemple : **anesthésiques locaux**, **antiépileptiques**, inhibent le courant sodique entrant et donc la conduction de l'influx nerveux



2. Canaux sensibles aux messagers INTRACELLULAIRES

⇒ Ces canaux sont **principalement** perméables aux ions K^{+} .

Exemple : les canaux potassiques **ATP-dépendants** (KATP) sont ouverts à l'état basal, ils se **ferment** en réponse à une **augmentation** de l'**ATP intracellulaire** (inhibition), ce qui entraine une **augmentation** de l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule et provoque une **dépolarisation** de la membrane.

⇒ Les canaux KATP sont la cible de différents médicaments, en particulier **d'antagonistes** comme les **sulfonylurées hypoglycémiantes** (glibenclamide, tolbutamide) utilisés dans le **diabète de type 2**.

⇒ Ces médicaments ferment le canal potassique, favorisent l'influx de Ca^{2+} qui augmente la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas.

⇒ Un **agoniste** de ces canaux, le **nicorandil**, est quant à lui implique dans la relaxation du muscle lisse vasculaire (**anti-angoreux**)

VI. Système de transport et de recapture

1. Système de transport

- A DIFFÉRENCIER DES CANAUX IONIQUES
- Fréquent pour le transport de glucose, acides aminés ions. Les médicaments bloquent leur fonctionnement
- ex : les inhibiteurs de la pompe à proton

Inhibiteurs des transporteurs ioniques rénaux : les diurétiques

Co-transporteur $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$, NKCC diurétique de l'anse.

Les transporteurs ioniques des tubules rénaux assurent la réabsorption d'ions de la lumière des tubules vers le sang, leur blocage a un effet diurétique : blocage de la réabsorption des ions Na^+ , augmentation du volume d'eau dans les urines, diminution de la pression artérielle.

Inhibition de la pompe à sodium $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$:

Digitaliques : (insuffisance cardiaque)

Elévation du calcium et du sodium intracellulaire : cela va augmenter la **capacité de contraction cardiaque**

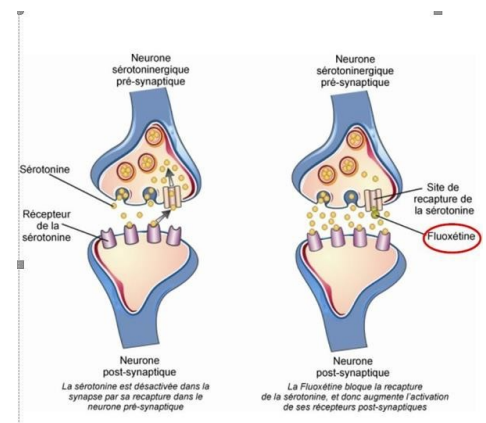
2. Système de recapture

- ++ dans le SNC pour réguler la neurotransmission, il recapture les neuromédiateurs en excès dans la fente synaptique, caractérise par leur affinité
- ex : existe pour la majorité des acides aminés (dopamine, noradrénaline, sérotonine)

Inhibiteurs de la recapture des neuromédiateurs : les antidépresseurs

Les patients déprimés manquent de **sérotonine**, on va donc **inhiber la recapture** de celle-ci : on aura donc des NT plus longtemps dans la fente synaptique, et ainsi on pourra compenser le manque

- **Fluoxétine** (Prozac) recapture de la sérotonine
- **Imipramine** recapture de la noradrénaline
- **Venlafaxine** recapture de la noradrénaline + sérotonine



Acides nucléiques c'est différent

- cible de plusieurs **anticancéreux cytotoxiques** qui empêchent la **division cellulaire** et donc la croissance tumorale
- D'**Oligonucléotides antisens** et **ARN interfèrent** qui se fixent sur un ARN cible pour limiter la traduction en protéine

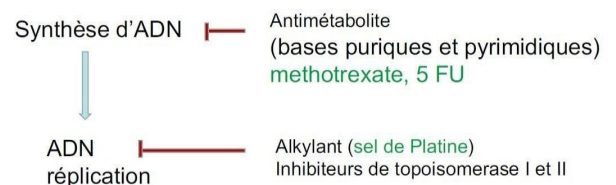
Ne pas confondre avec les médicaments qui se fixent sur des récepteurs nucléaires

But : empêcher répllication cellulaire.

Ces molécules interagissent de manière **non spécifique** dans l'organisme.

- ✓ **Antimétabolites** : insérés dans l'ADN lors de la **synthèse** et vont le rendre non fonctionnel
- ✓ **Alkylants** : agissent en formant des **ponts chimiques** entre 2 sites d'un même brin d'ADN ou de 2 brins d'ADN voisins.

Ils empêchent la **réplication** en reliant les brins d'ADN. Le double brin ne peut s'ouvrir ce qui empêche la **formation** des **fourches** de répllication et **interdit** la répllication de l'ADN.



1- Anticorps antagonistes

Cas des **antagonistes des récepteurs** (ex : **cetuximab**, **bevacizumab**) qui agissent principalement en **bloquant la voie de signalisation en aval du récepteur**, mécanisme immunologique complémentaire.
(voir début du cours avec EGFR)

2- Anticorps neutralisants

Dirigés contre un **antigène soluble** (toxine) ou **particulaire** (virus).

Ex: Ig polyclonales antitétaniques, **IgE Omalizumab** asthme

Dirigés contre des **cytokines solubles**.

3- Anticorps cytotoxiques

Ex: **anti-TNFα** : **infliximab** (RemicadeR) polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, psoriasis...

Destruction d'une cellule

Ex: dirigés contre le **CD20** des lymphocytes B (**rituximab**, lymphome), ils conduisent à la destruction des lymphocytes B.

4- Protéines de fusion

Etanercept : protéine de fusion associant le récepteur soluble du **TNFα** avec une **IgG**.

Fixe et inactive le **TNFα** **Embrex** : Utilisé dans certains rhumatismes inflammatoires et psoriasis.

b) Médicaments à mode d'action physico-chimique

Les médicaments peuvent aussi exercer leurs effets par une modification **des conditions physico-chimiques** du milieu (*pas de cible moléculaire précise*)

Exemples :

Médicaments	Rôles	Mécanismes
Bicarbonate de sodium et autres acides	Diminuer l'acidité gastrique	Augmenter le pH
Absorbants, mucilages ou laxatifs osmotiques	Troubles fonctionnels digestifs	Augmenter la quantité d'eau dans les selles pour faciliter leur évacuation
Mannitol	Modifier osmolarité des liquides biologiques	Aspirer les liquides du compartiment extracellulaire et lutter contre les œdèmes
Certaines résines Ex : cholestyramine	Fixer les sels biliaires et contribuer ainsi à la réduction de la cholestérolémie	
Chélateurs d'ions	Réduire l'accumulation excessive d'un métabolique (cuivre, plomb, fer)	

Finito pipo bon alors je peux pas enlever plus car ce cours c'est que du par coeur. Le but de cette fiche est de la rendre plus claire et de surtout séparer les parties. La on a à peu près 1 page 1 partie. APPRENEZ à bien séparer dans votre tête toutes ces infos c'est là où les profs piègent le plus.

Dédis aux P1 que je connais et force et honneur pour la prochaine EB et le concours!!