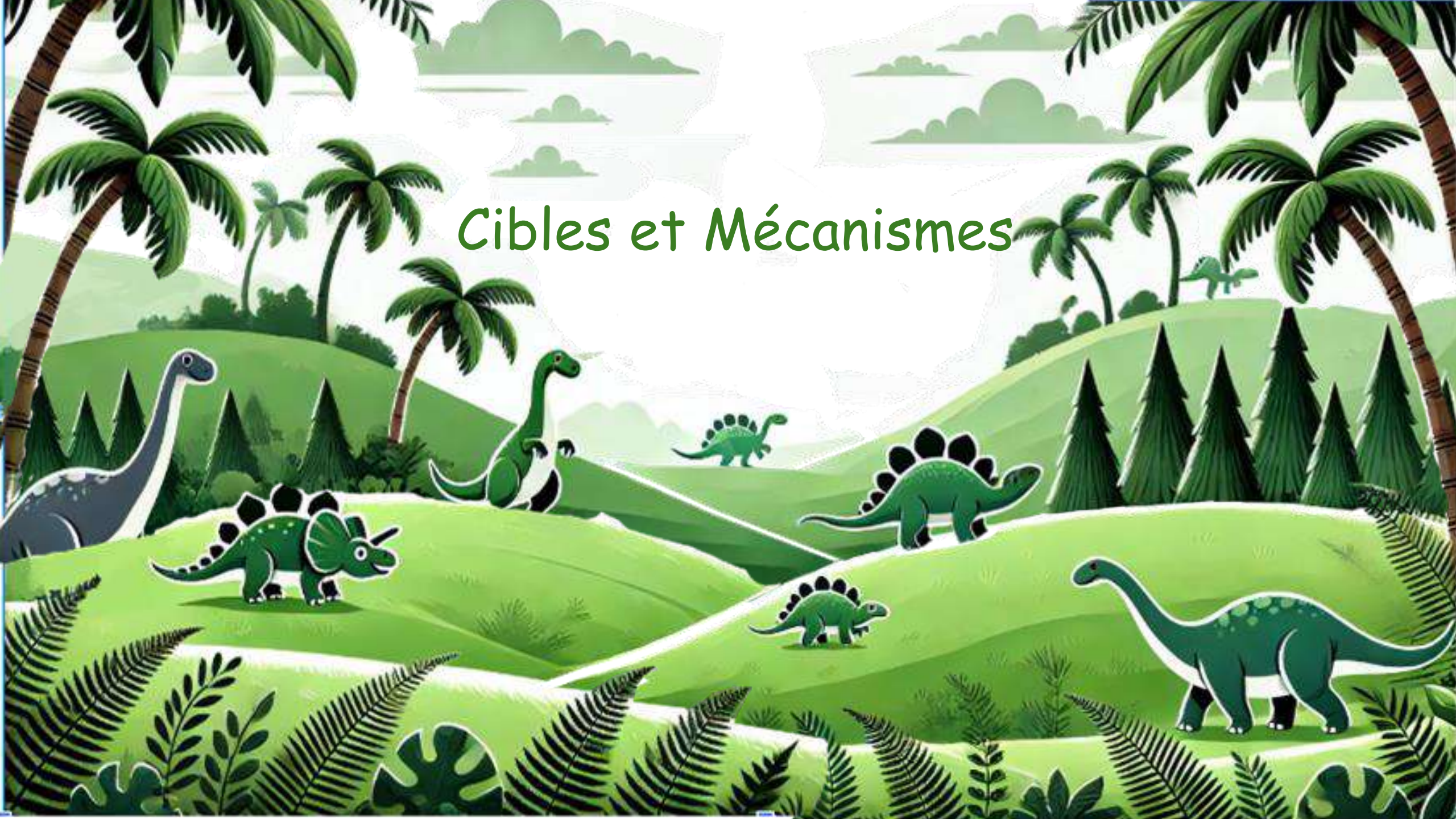




Cibles et Mécanismes

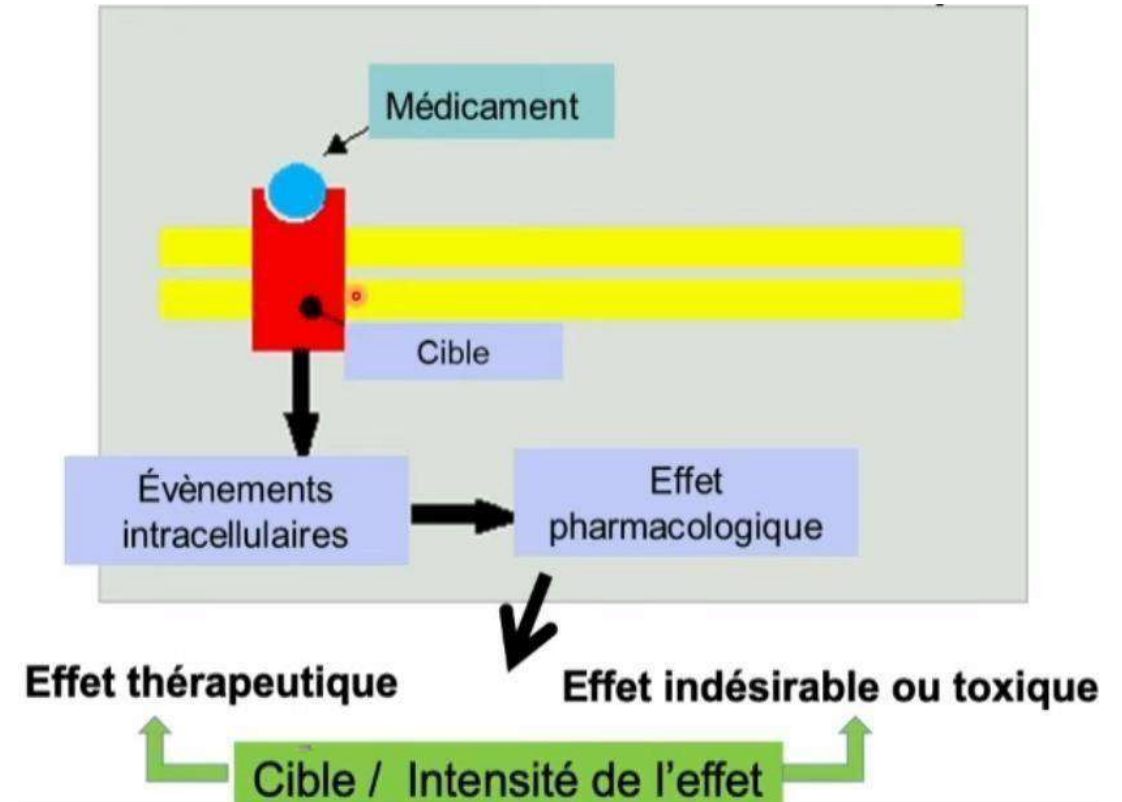


Cibles et Mécanismes



Introduction

- Un **médicament** agit en interagissant avec une cible biologique, souvent une macromolécule telle qu'une protéine.
- **Effet pharmacologique** = La suite d'événements déclenchée par une interaction qui modifie la physiologie cellulaire.
- Ces effets peuvent être **thérapeutiques** (recherche du bénéfice) mais aussi **toxiques ou indésirables**.
- Un médicament peut simultanément produire des effets bénéfiques et indésirables (balance bénéfice/risque).
- Les cibles du médicament peuvent être activées ou inhibées



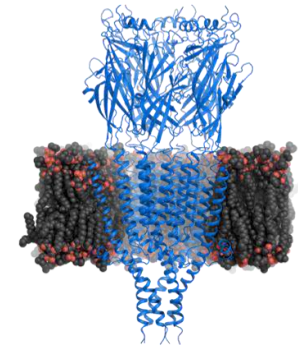
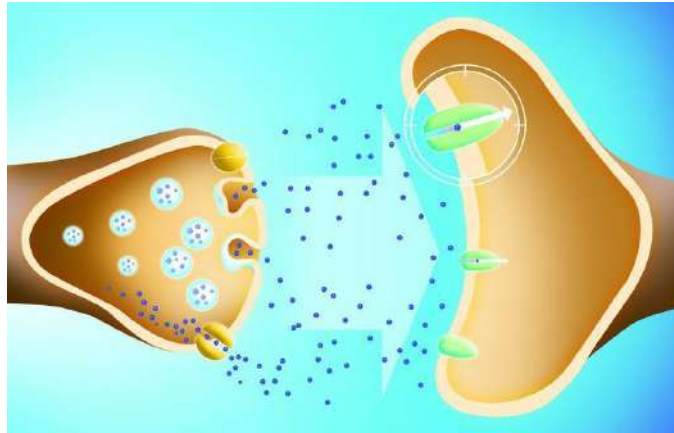
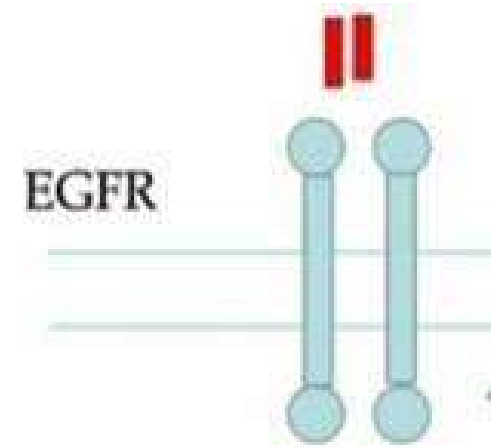
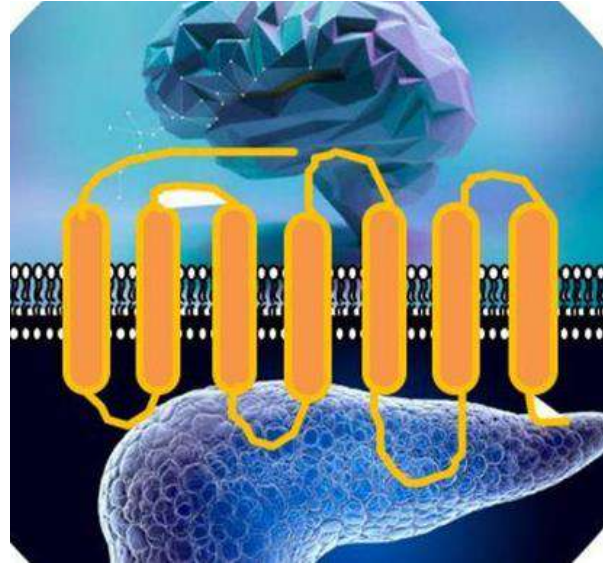
Les récepteurs

Les Enzymes

Les Canaux Ioniques

Système de transport et de recapture

Autres Mécanismes



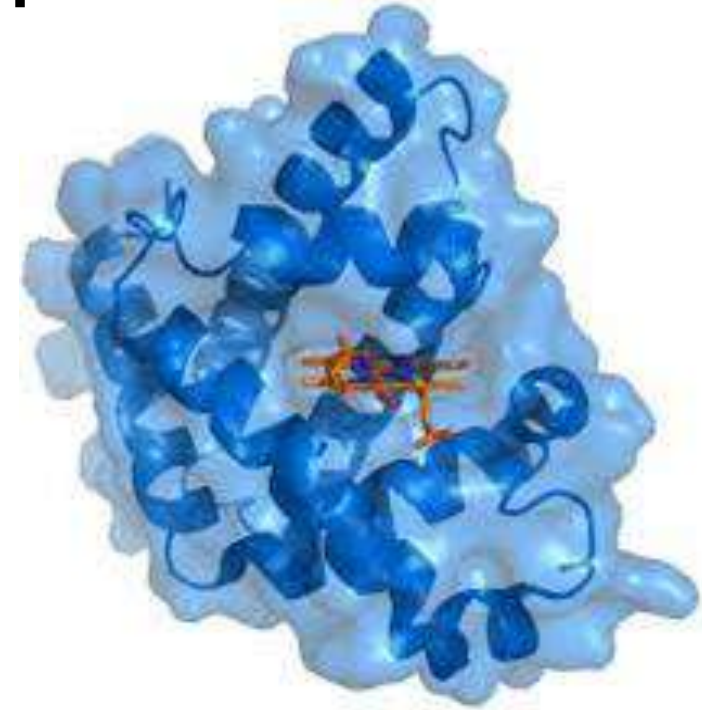
Déf : Protéines qui lient un ligand spécifique, déclenchant une modification fonctionnelle de la cellule +++++

•Types :

- **Membranaires** : En surface cellulaire, reçoivent des signaux externes.
- **Intracellulaires** : Dans le cytoplasme ou noyau, modifient l'expression génique.

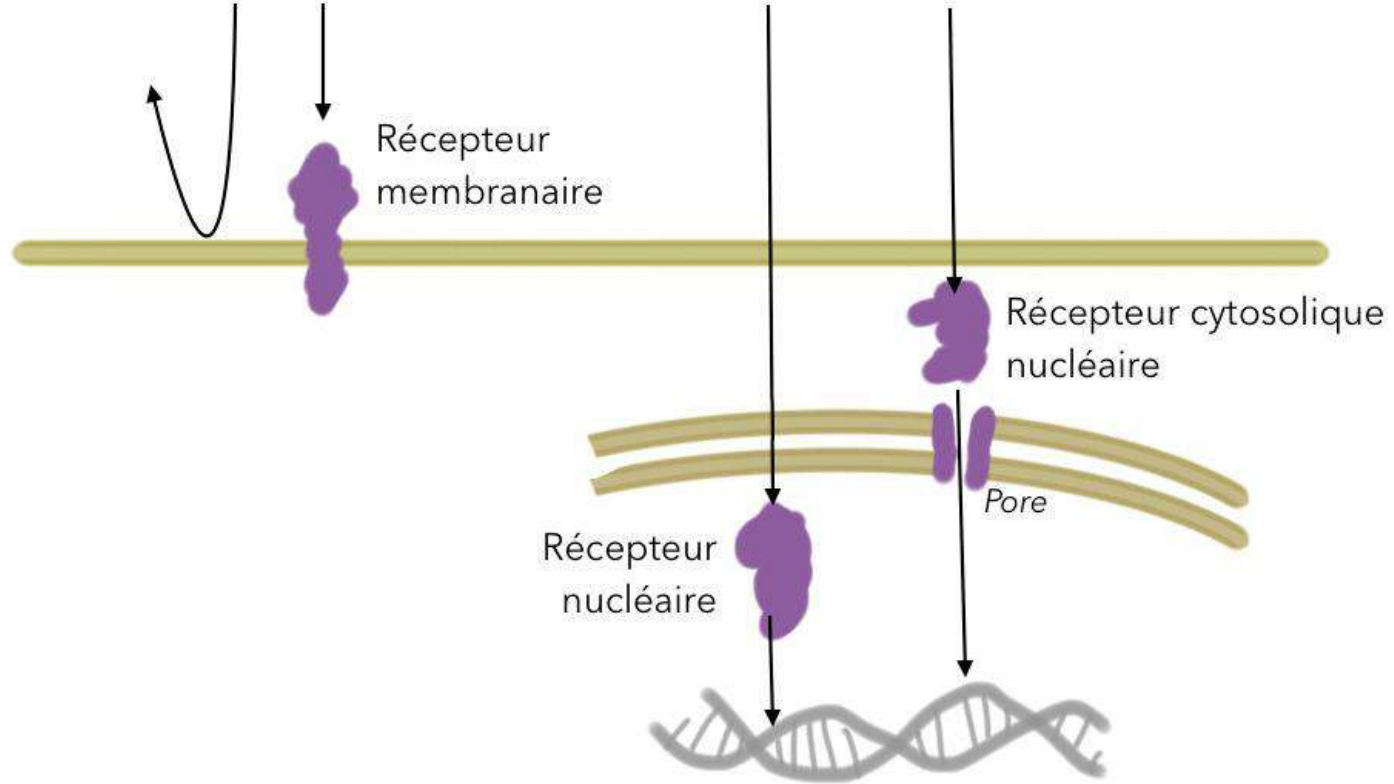
Couplés à :

canaux ioniques, des enzymes, ou des systèmes de transduction intracellulaire via des protéines G.



Ligand hydrosoluble

Ligand liposoluble

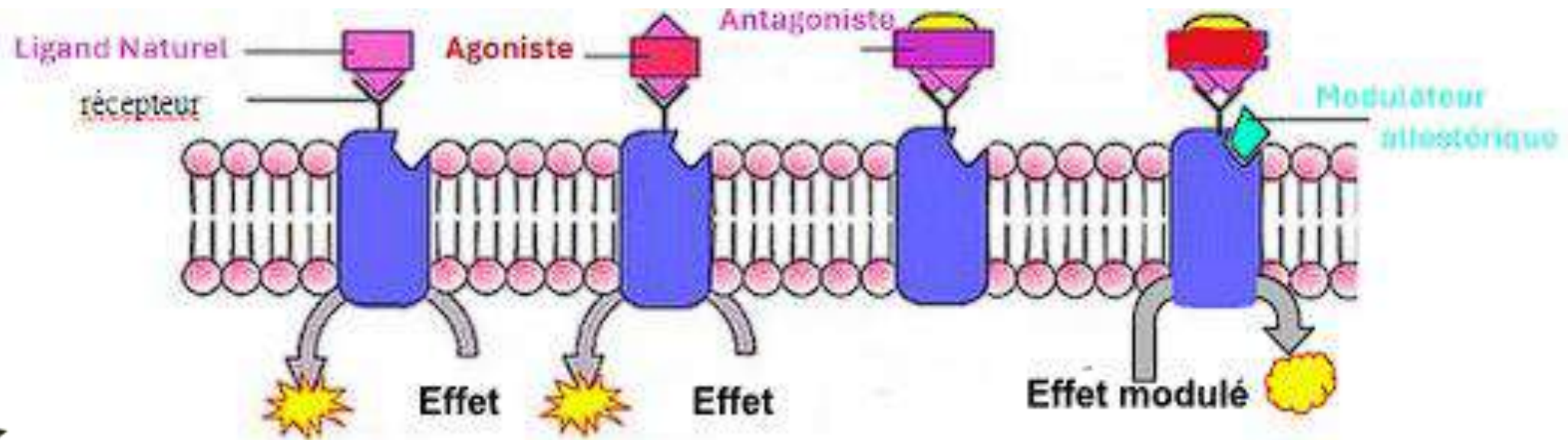


Action transcriptionnelle

= *lent*

Types de ligands

- **Agonistes** : Reproduisent l'effet du **ligand naturel** (ex: morphine pour récepteurs opioïdes).
- **Antagonistes** : Bloquent le site récepteur pour empêcher l'effet du ligand naturel sans provoquer d'effet propre (ex: atropine pour récepteurs muscariniques).
- **Modulateurs allostériques** : Se lient à un **site différent** pour moduler l'activité du récepteur, facilitant ou inhibant l'action (ex: benzodiazépines pour récepteurs GABA). Les modulateurs **modifient l'effet d'autres ligands** sans bloquer leur site de liaison principal.

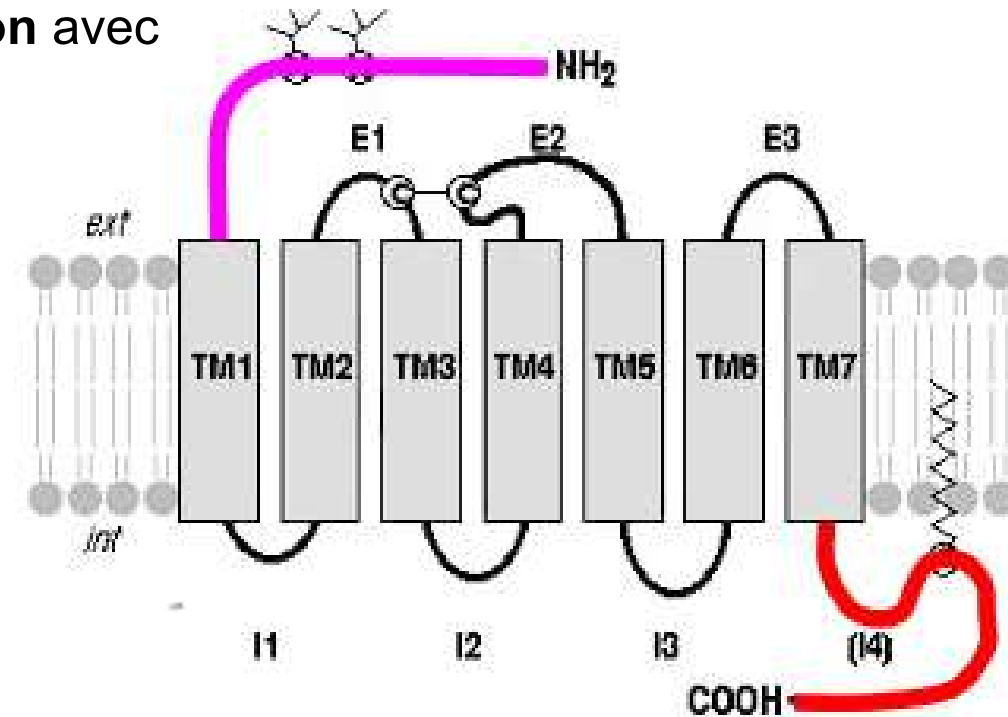


Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les RCPG représentent la plus grande classe de cibles pour les médicaments, influençant environ **25%** des médicaments utilisés.

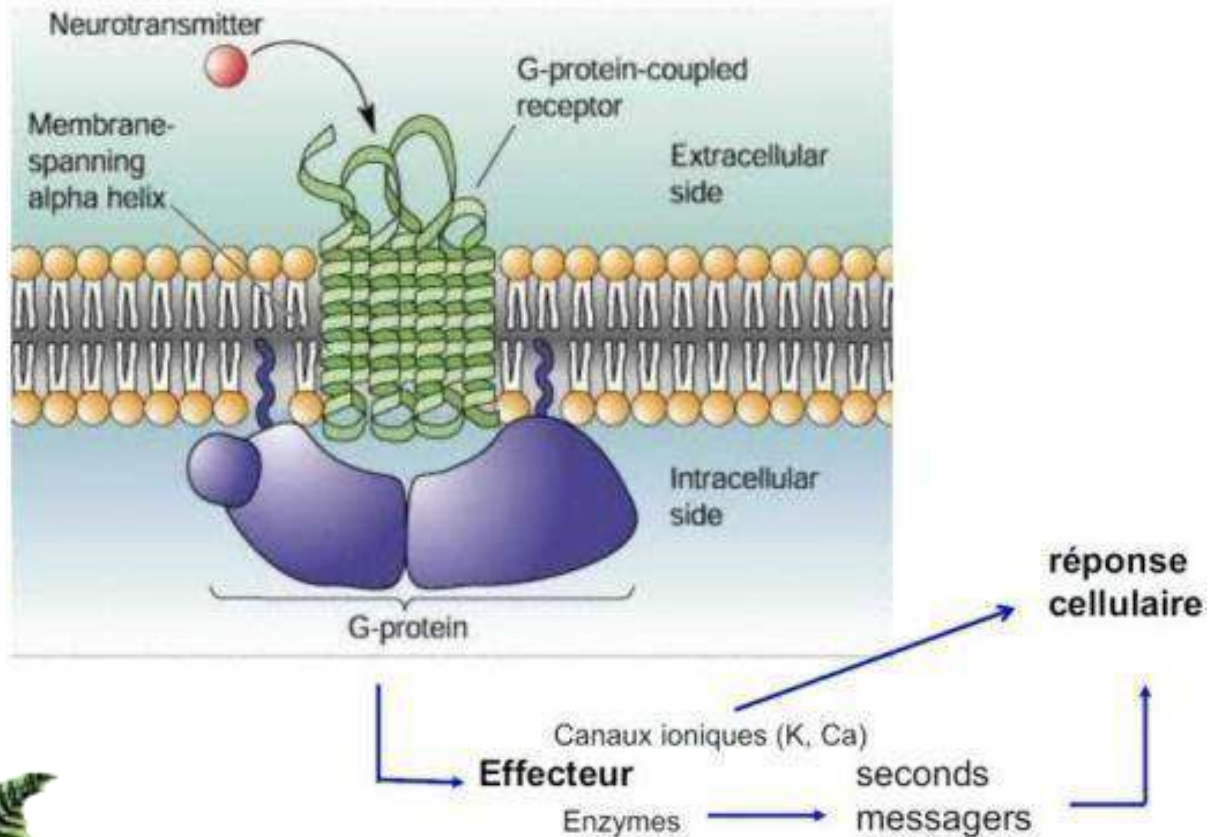
Structure : **7 domaines transmembranaires** avec portions extracellulaires et intracellulaires.

L'agoniste modifie la conformation spatiale, permettant **l'interaction** avec une **protéine G** et déclenchant une réponse cellulaire.



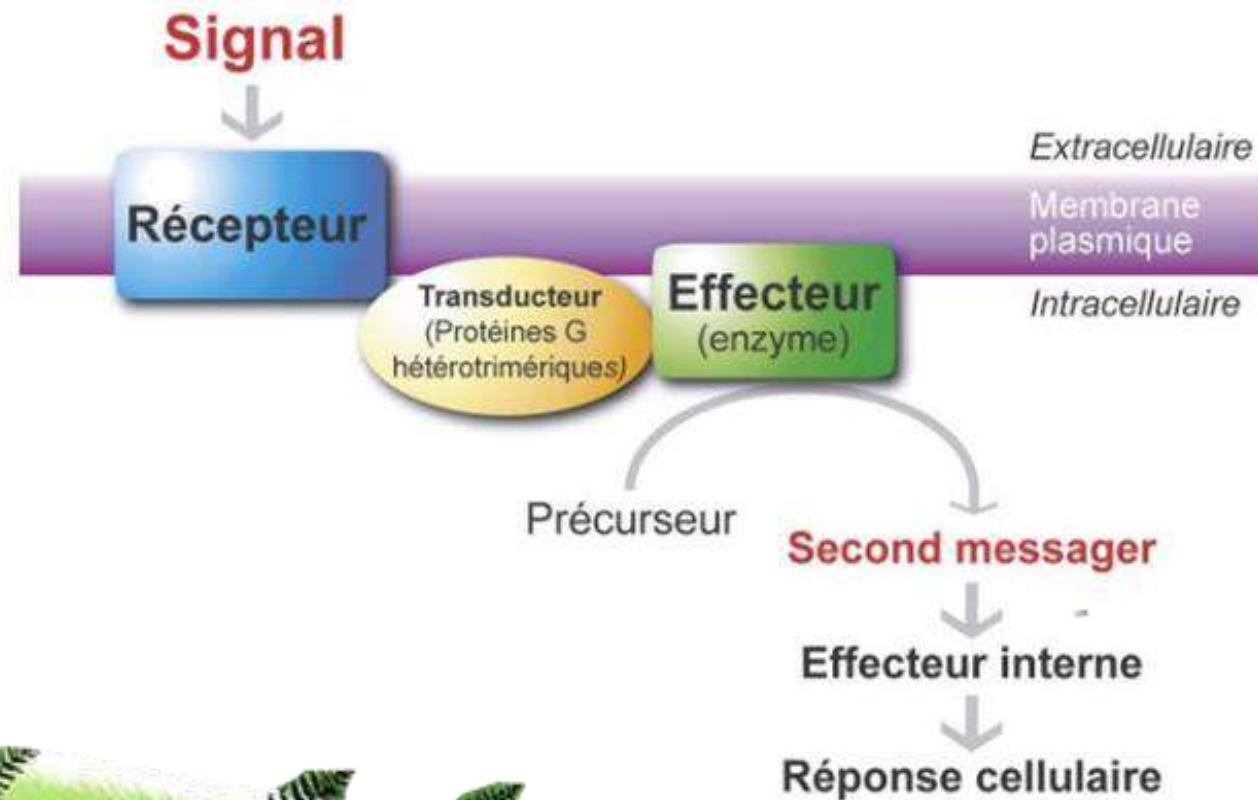
Exemples : Récepteurs muscariniques (acétylcholine), adrénaline, dopamine, et prostaglandines.

Médicament	Rôle	Types de récepteur	Localisation	Effet
Morphine	Agoniste	Opioïdes μ	SNC	Mime les médiateurs opioïdes endogènes (endomorphisme, encéphalite) => effet antalgique puissant
Salbutamol	Agoniste	Béta 2 adrénergique	Bronches et utérus	Mime l'effet relaxant de l'adrénaline et de la noradrénaline => bronchodilatateur (utiliser dans la ventoline) et relaxation utérine
Atropine	Antagoniste	Muscarinique de l'acétylcholine	Pupille	Produit une dilatation de la pupille (utilisé dans l'examen du fond de l'oeil)



- Lorsqu'un **agoniste se lie au RCPG** la **conformation** du récepteur change, **activant** la protéine G associée.
- La **protéine G** activée module une enzyme ou un canal ionique appelé **Protéine effectrice**, augmentant les niveaux de seconds messagers comme l'AMPc ou le DAG.
- Les **seconds messagers** transmettent le signal à l'intérieur de la cellule, initiant diverses réponses biologiques.

Liaison **Ligand-RCPG** → activation **prot G** → activation **prot effectrice** (enzyme ou canal ionique) → **messagers intracellulaires** (concentration ↑) → réponse de la cellule



Plusieurs **RCPG**

- Rc muscarinique de l'acétylcholine
- Rc de l'adrénaline
- Rc de la dopamine
- Rc de la morphine
- Rc des prostaglandins
- Rc des leucotriènes

Plusieurs **Protéines G**

Gs, Gi, Gq, Go, G12/13

Plusieurs **effecteurs**

Adénylate cyclase, phospholipase C, canal potassique

Plusieurs 2nd **messagers**

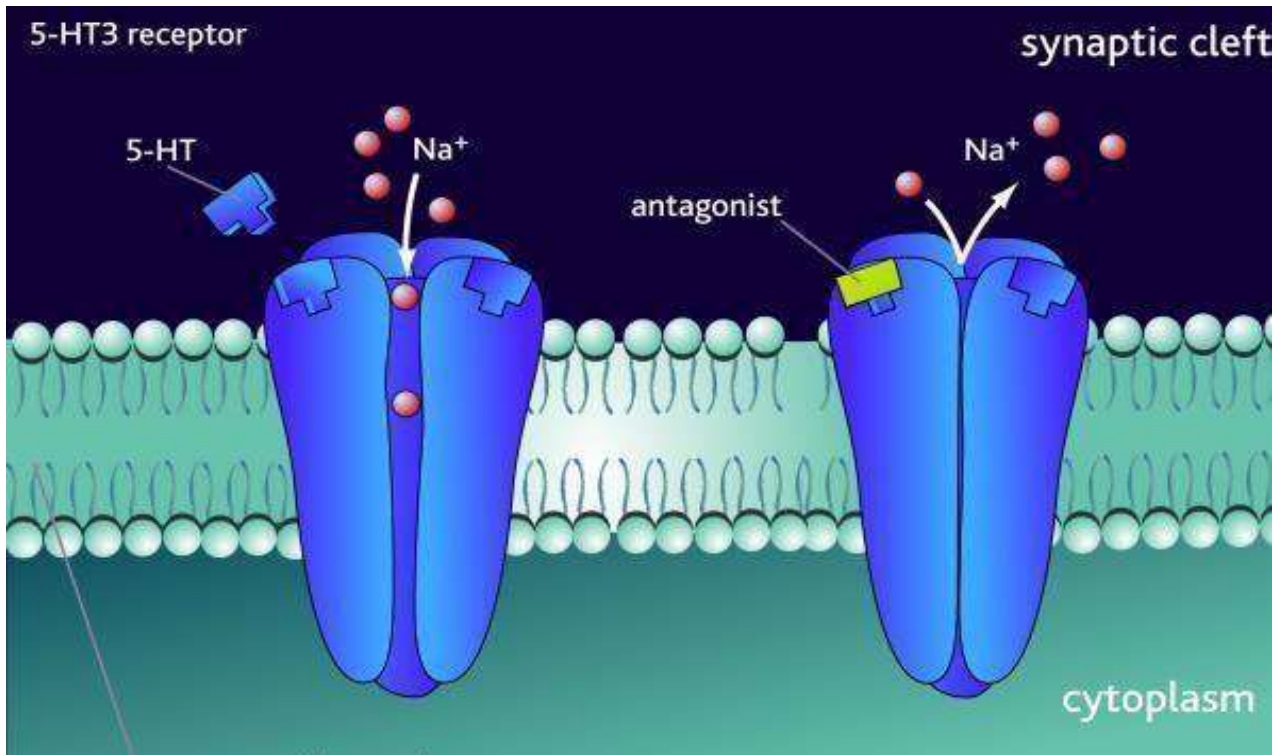
AMPc, DAG

Récepteurs à activité enzymatique = Transmembranaires avec une activité enzymatique intégrée ++

Types :

- **Récepteurs à tyrosine kinase (RTK)** : Phosphorylent des résidus tyrosine, cibles pour l'insuline et les facteurs de croissance.
- **Récepteurs à tyrosine phosphatase** : Déphosphorylent les résidus tyrosine.
- **Récepteurs à activité sérine/thréonine kinase** : Utilisé dans la signalisation cellulaire.
- Les RTK sont des cibles majeures dans les thérapies contre le **cancer**.

Récepteurs Canaux



Récepteurs qui forment des canaux ioniques avec des **sites de liaison** pour **ligands** sur leur face extracellulaire.

Action rapide : **liaison --> ouverture** du canal, permettant le passage d'ions (Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻).

Les récepteurs canaux sont essentiels pour la **transmission synaptique rapide**.

Exemples de ligands : Acétylcholine (nicotinique), GABA, glutamate

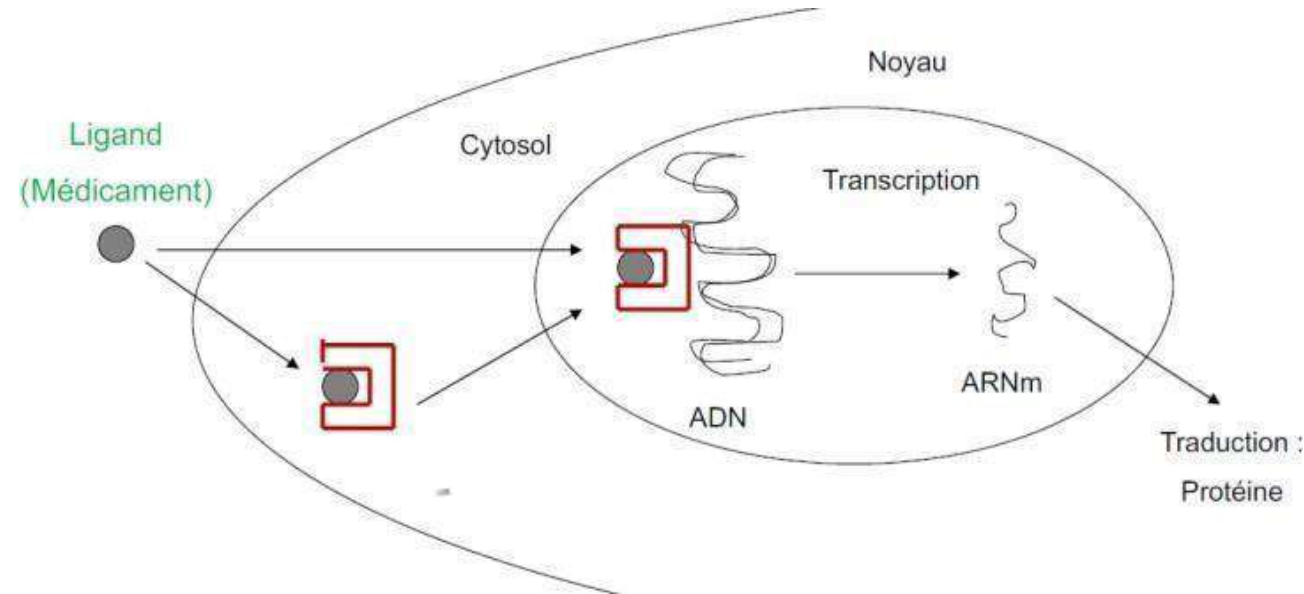
Récepteurs Nucléaires

Protéines dans le noyau ou cytosol qui migrent vers le noyau.

Les ligands doivent **traverser la membrane** cellulaire pour se lier à leur récepteur nucléaire.

Après liaison, le complexe ligand-récepteur se fixe à l'ADN, **modulant la transcription génique.**

Exemples : Vitamines D/A, hormones thyroïdiennes, glucocorticoïdes, hormones sexuelles.



QCM PÂTES ~~ET RIZ~~

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les médicaments :

- A) L'effet d'un médicament sur le corps est forcément thérapeutique car son but est de soigner
- B) L'effet pharmacocinétique est l'effet du médicament sur la physiologie cellulaire
- C) L'effet sur la physiologie cellulaire est causé par la liaison entre le médicament et une cible (micromolécule)
- D) Le ligand est l'endroit où se lie le médicament
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM PÂTES ~~ET RIZ~~

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les médicaments :

- A) L'effet d'un médicament sur le corps est forcément thérapeutique car son but est de soigner
- B) L'effet pharmacocinétique est l'effet du médicament sur la physiologie cellulaire
- C) L'effet sur la physiologie cellulaire est causé par la liaison entre le médicament et une cible (micromolécule)
- D) Le ligand est l'endroit où se lie le médicament
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM PÂTES ~~ET RIZ~~

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les récepteurs :

- A) Les récepteurs couplés aux protéines G ont 7 domaines intracellulaires
- B) Les antagonistes modifient la conformation spatiale afin de lier le récepteur a la protéine G
- C) Les récepteurs canaux ont une action plutôt lente (le temps de laisser passer les ions)
- D) L'activation de la protéine effectrice arrive directement après l'activation de la prot G
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM PÂTES ~~ET RIZ~~

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les médicaments :

- A) Les récepteurs couplés aux protéines G ont 7 domaines intracellulaires
- B) Les antagonistes modifient la conformation spatiale afin de lier le récepteur a la protéine G
- C) Les récepteurs canaux ont une action plutôt lente (le temps de laisser passer les ions)
- D) L'activation de la protéine effectrice arrive directement après l'activation de la prot G
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



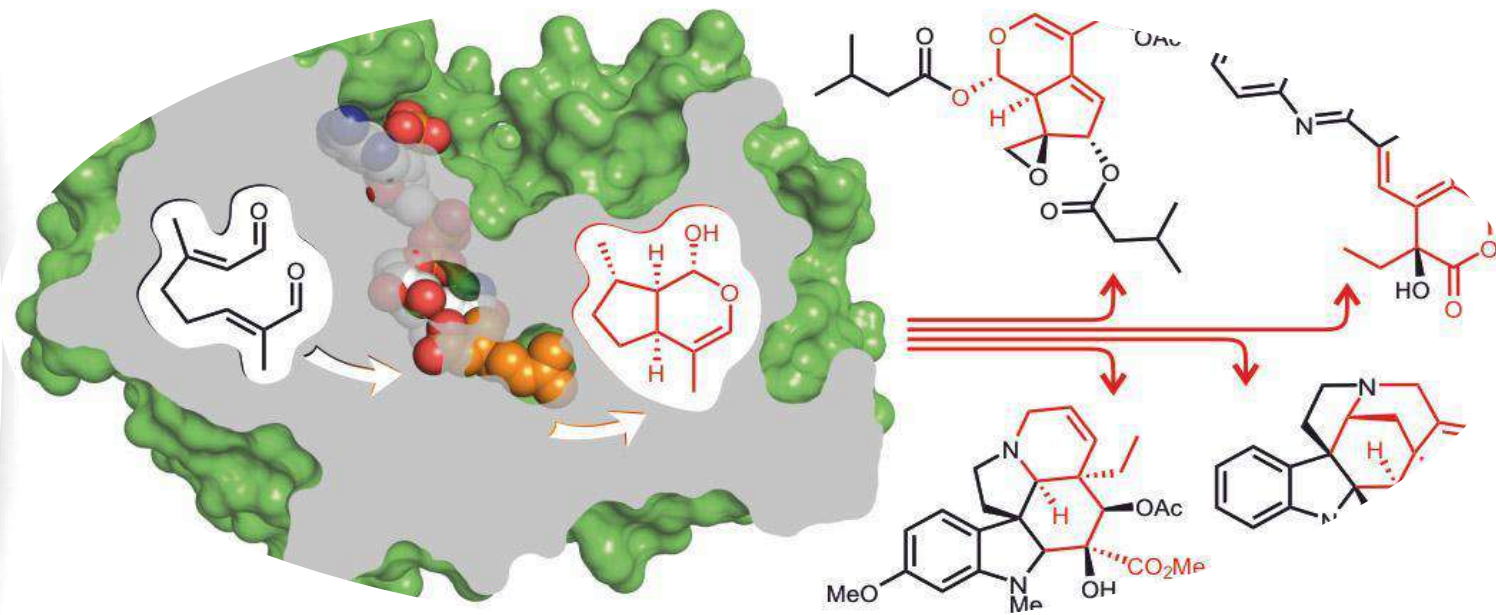
Les récepteurs

Les Enzymes

Les Canaux Ioniques

Système de transport et de recapture

Autres Mécanismes

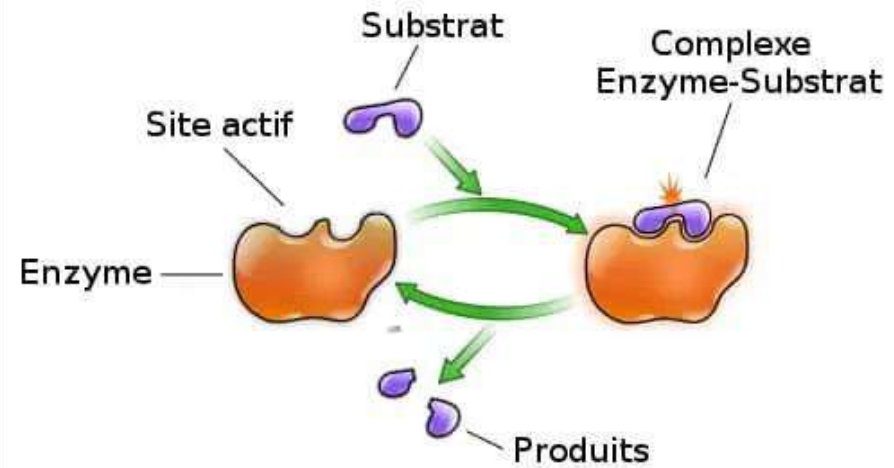
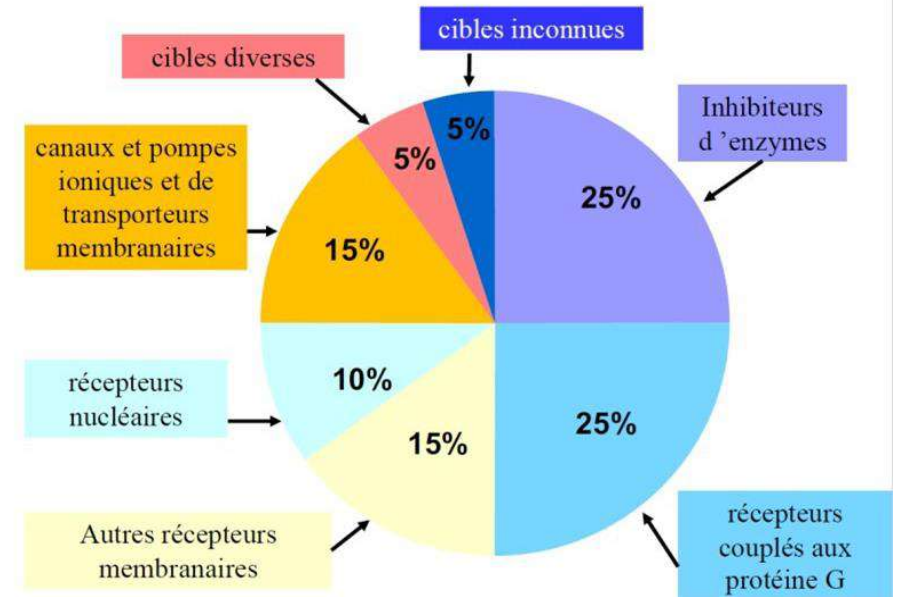


Les enzymes représentent **25% des cibles** des médicaments, à égalité avec les récepteurs couplés aux protéines G.

Les **médicaments --> inhibiteurs**, bloquant l'activité enzymatique.

Inhibition **compétitive** : Médicament se lie à l'enzyme à la place du substrat naturel.

Certains médicaments agissent comme des **inhibiteurs irréversibles**, conduisant à une inhibition prolongée.



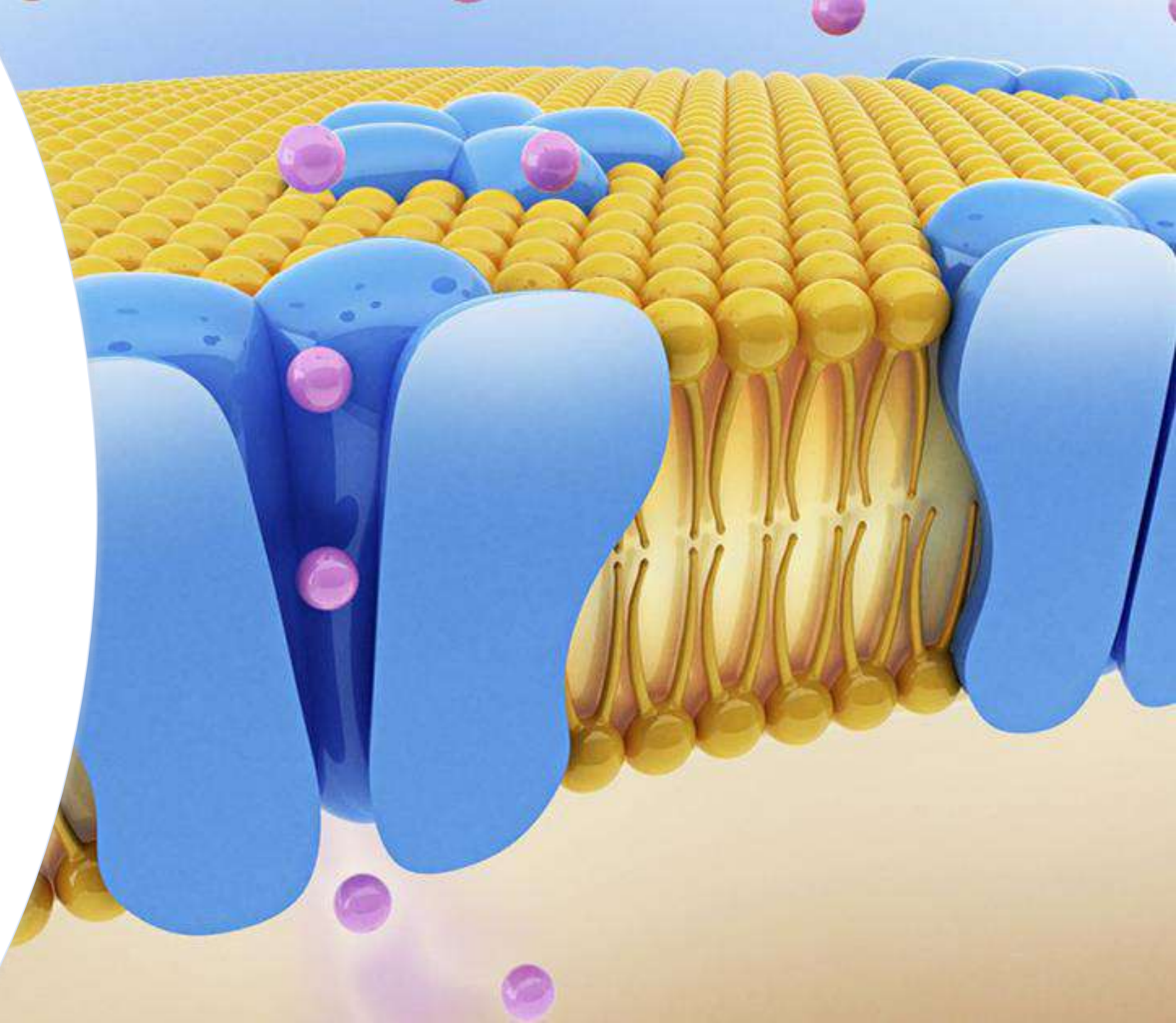
~~Les récepteurs~~

~~Les Enzymes~~

Les Canaux Ioniques

Système de transport et de recapture

Autres Mécanismes



Canaux Ionique

Protéines transmembranaires contrôlant la perméabilité **aux ions (Na⁺, Ca²⁺, K⁺, Cl⁻)**.

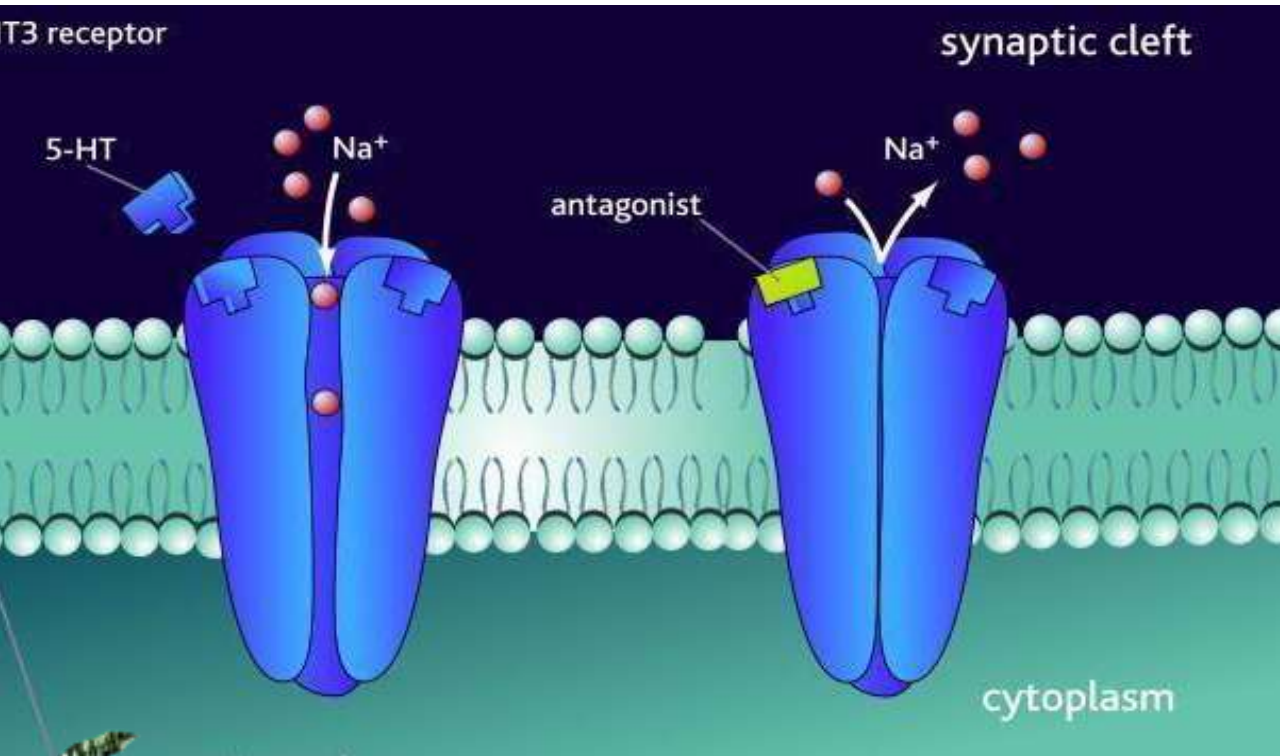
Joue un rôle clé dans l'excitabilité cellulaire et la propagation des potentiels d'action neuronaux.

Types :

- **Récepteurs canaux** : Activés par la liaison d'un ligand.
- **Canaux voltage-dépendants (VOC)** : S'ouvrent et se ferment selon le potentiel membranaire.
- **Canaux sensibles aux messagers intracellulaires** : Modulent la réponse en fonction des niveaux de certains messagers.



Récepteurs Canaux Bis



Récepteurs qui forment des canaux ioniques avec des **sites de liaison** pour **ligands** sur leur face extracellulaire.

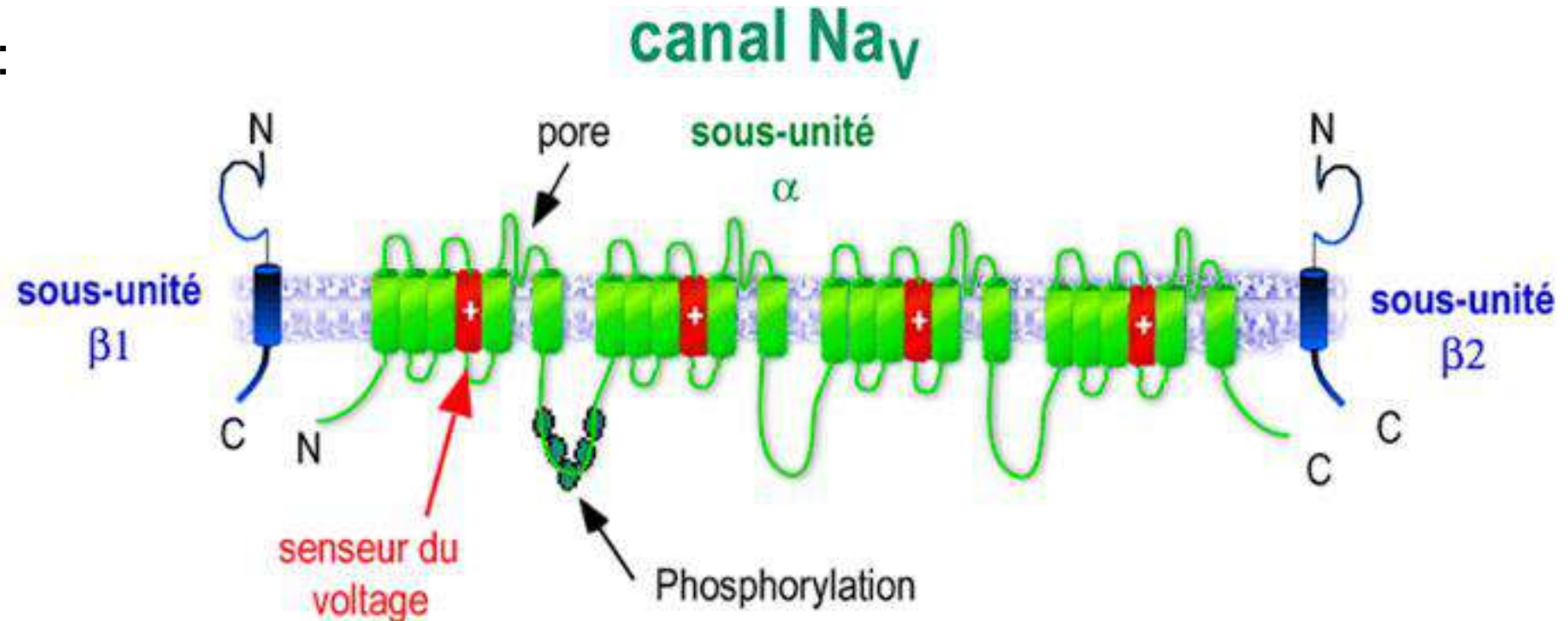
Action rapide : **liaison --> ouverture** du canal, permettant le passage d'ions (Na^+ , Ca^{2+} , Cl^-).

Les récepteurs canaux sont essentiels pour la **transmission synaptique rapide**.

Exemples de ligands : Acétylcholine (nicotinique), GABA, glutamate.

Canaux voltage-dépendants (VOC) :

Exemple :
anticalciques : ces médicaments bloquent l'entrée du Ca^{2+} , limitant la contraction des fibres musculaires lisses.

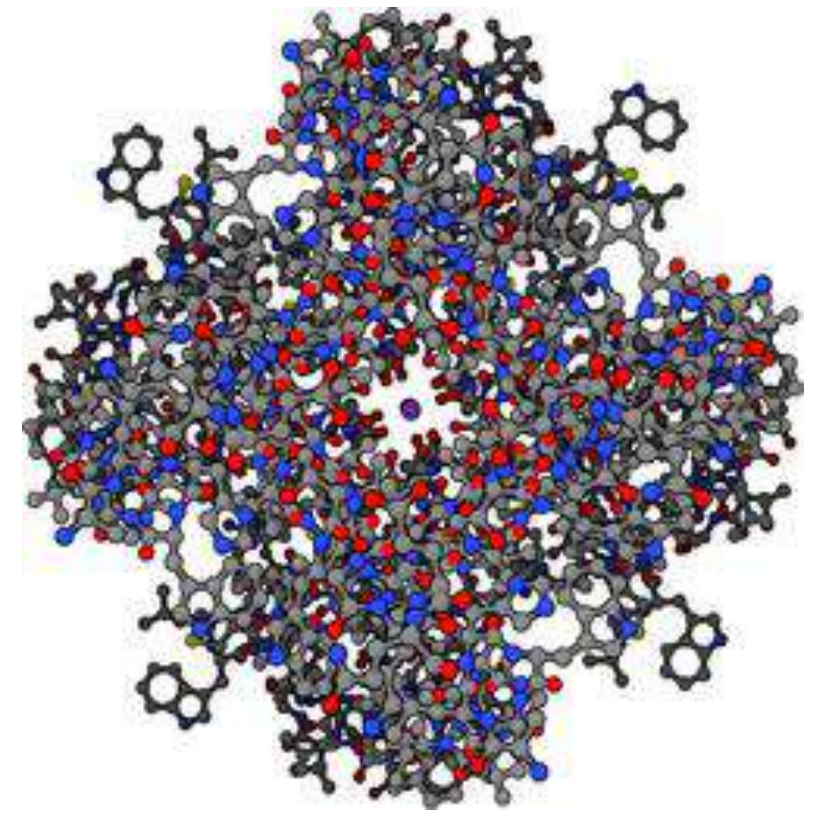


Les anticalciques sont utilisés en cardiologie comme les **antihypertenseurs** (nifédipine N), **anti-angoreux** (diltiazem D, vérapamil V) ou les **antiarythmiques** (bépridil)

Canaux sensibles aux messagers intracellulaires :

Sensibles aux ions K^+

Les canaux potassiques ATP-dépendants (KATP) sont ouverts à l'état basal --> augmentation de l'ATP intracellulaire --> se ferment (inhibition) --> augmentation de l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule --> **dépolarisation** de la membrane



Exemple : sulfonylurées hypoglycémiantes (glibenclamide, tolbutamide) utilisés dans le diabète de type 2 (antagonistes)



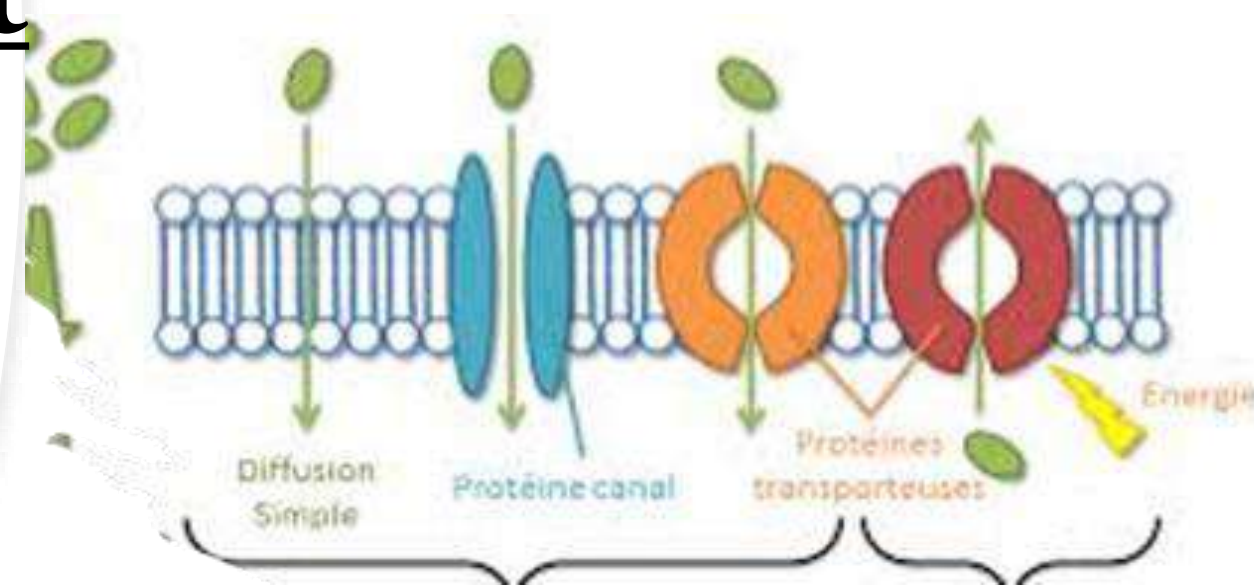
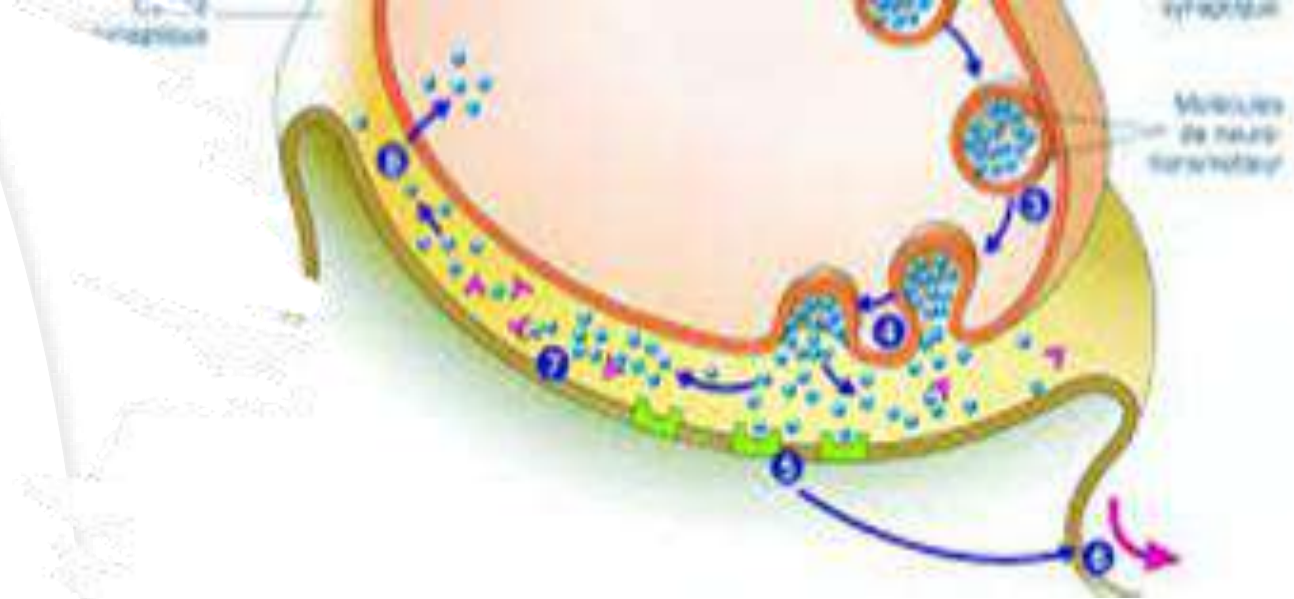
Les récepteurs

Les Enzymes

Les Canaux Ioniques

Systeme de transport et de recapture

Autres Mecanismes

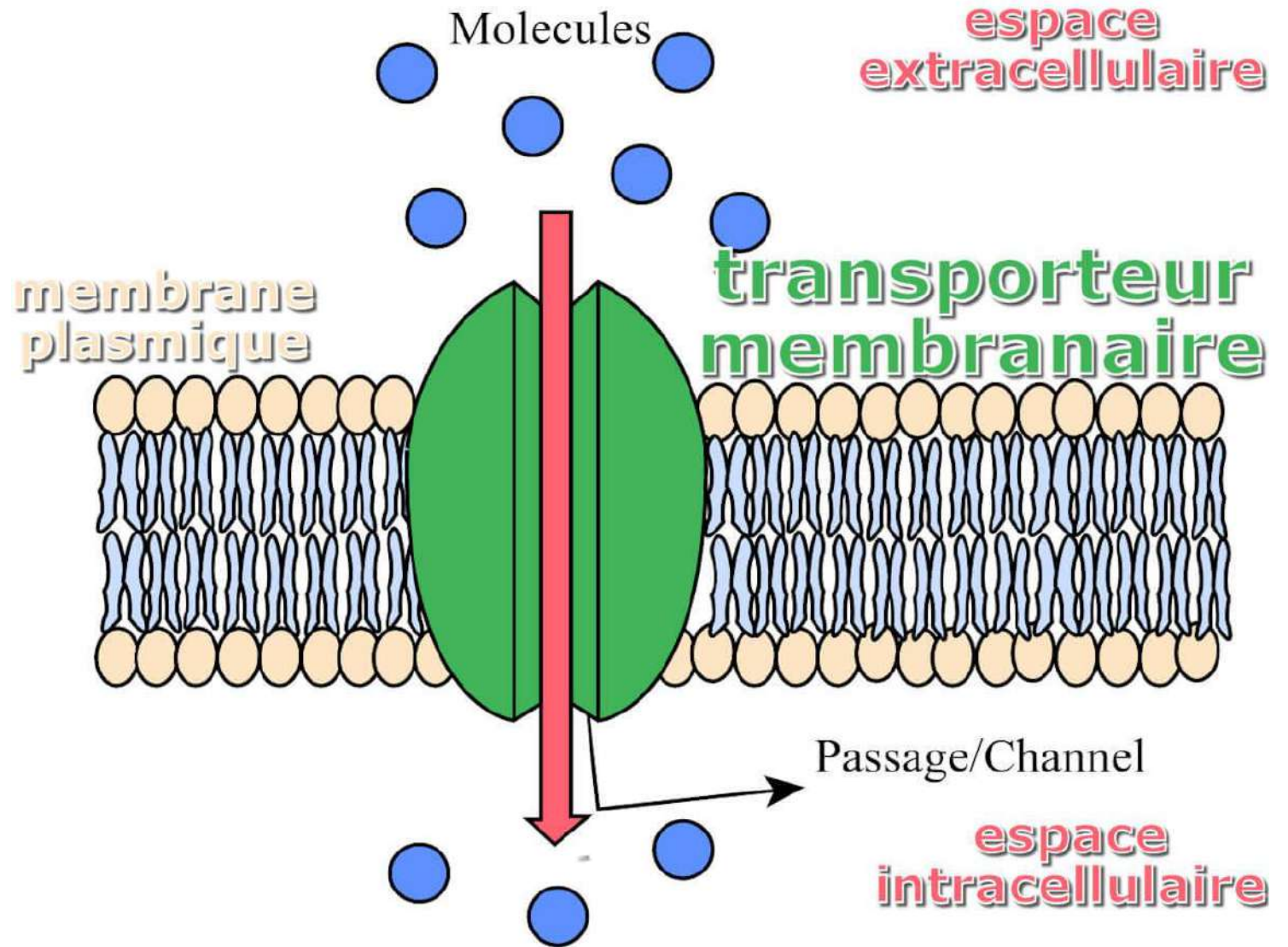


Système de transport et recapture = Transport de petites molécules/ions via des protéines de transport et pompes ioniques.

- **Transporteurs** : Déplacent les molécules sans énergie (diffusion facilitée).
- **Pompes ioniques** : Utilisent de l'énergie (hydrolyse ATP) pour déplacer les ions contre le gradient de concentration.
- **Systèmes de recapture** : Régulent neurotransmission dans le système nerveux central (ex : sérotonine, dopamine).



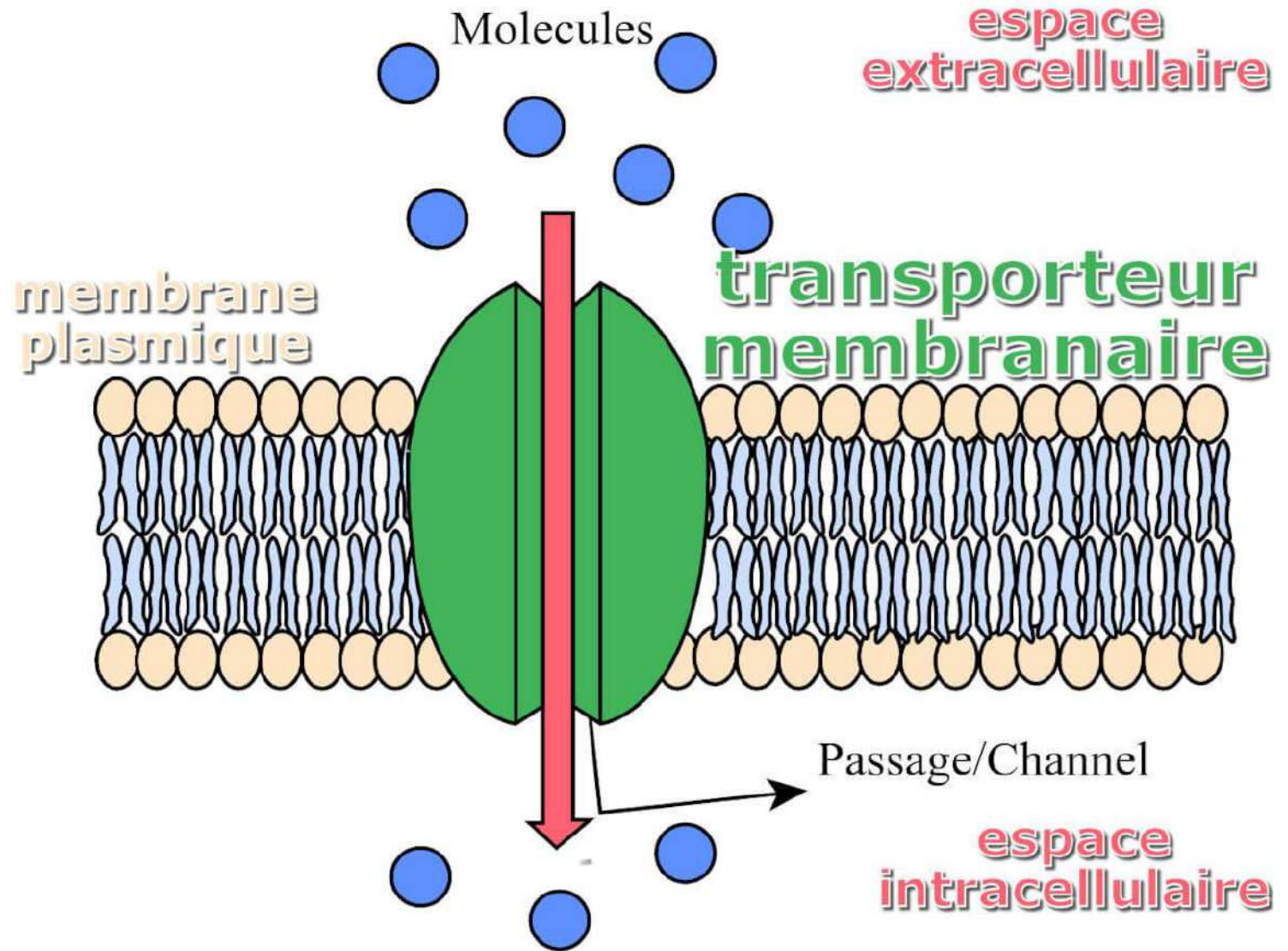
Transporteurs :



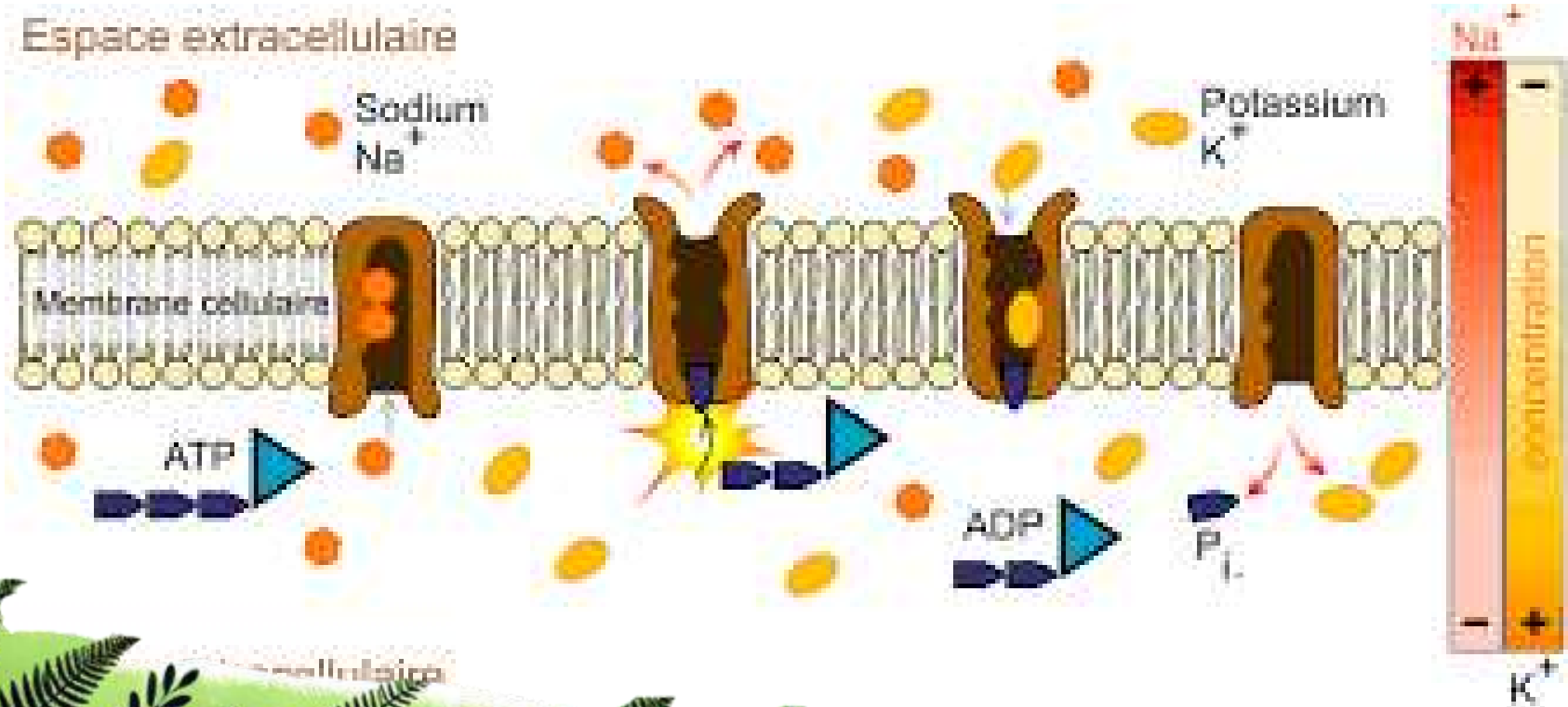
Transporteurs :

Déplacent les molécules de façon facilitée (sans energie)

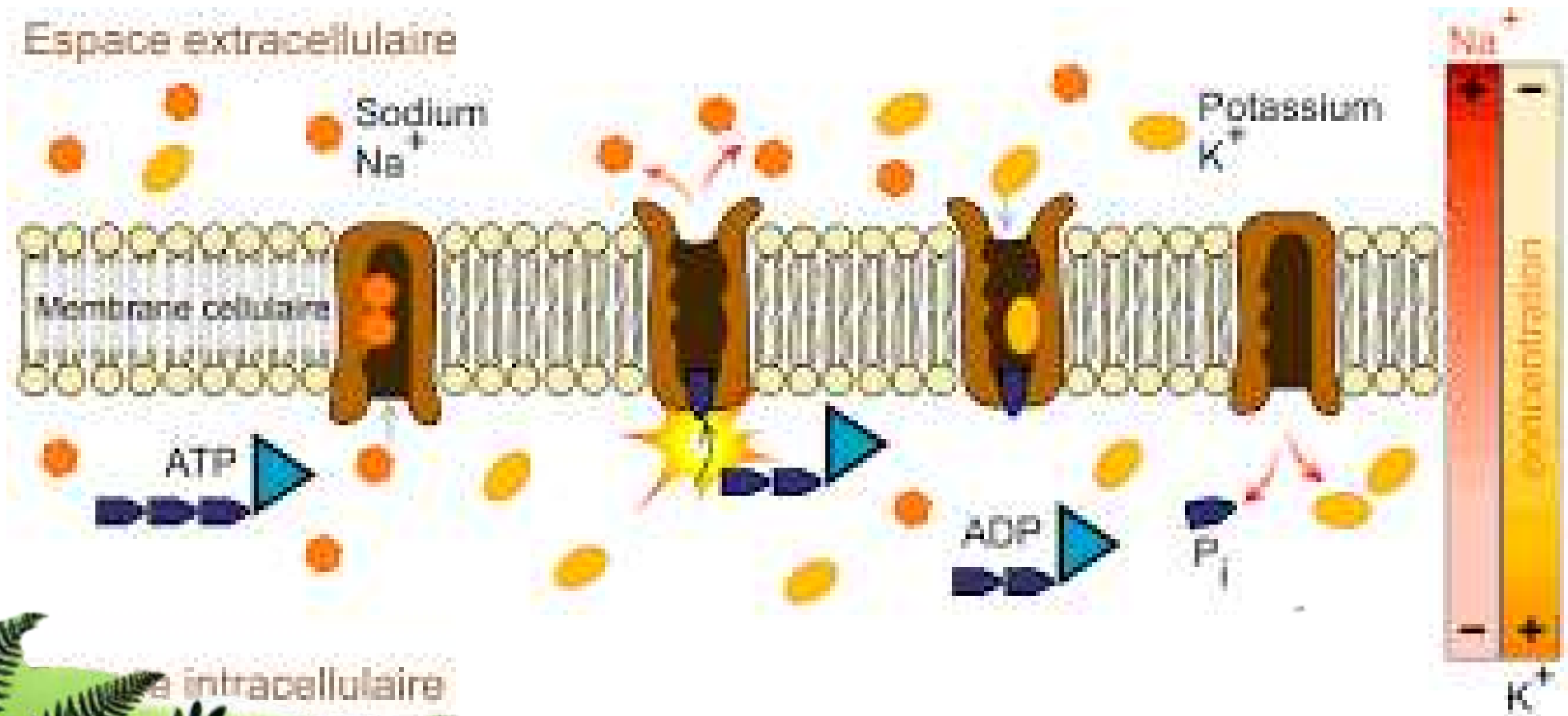
Exemple : les **Diurétiques** qui font sortir l'eau en bloquant les transporteurs dans les tubules rénaux



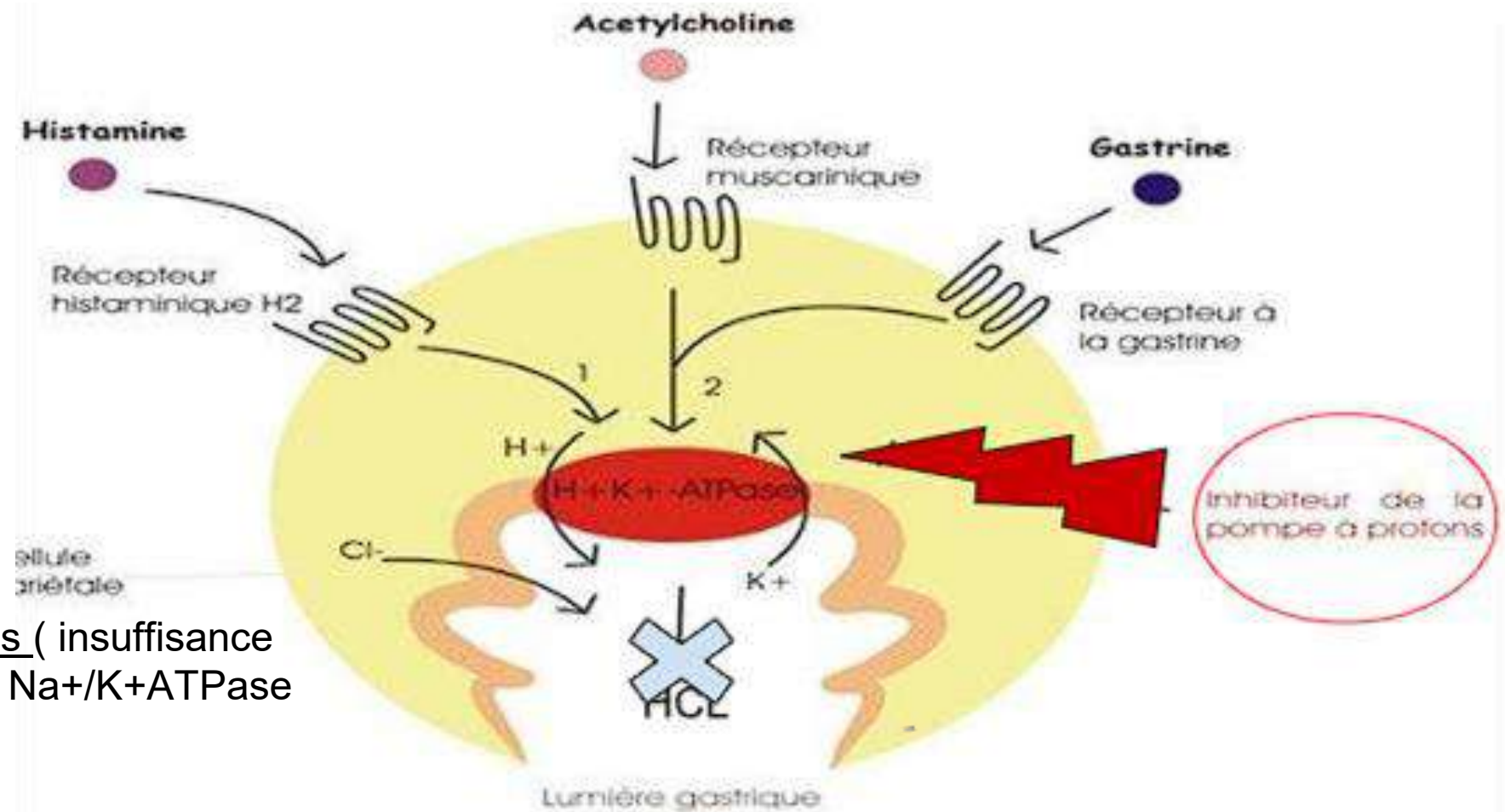
Pompes ioniques :



Pompes ioniques : Utilisent de l'énergie (hydrolyse ATP) pour déplacer les ions contre le gradient de concentration.

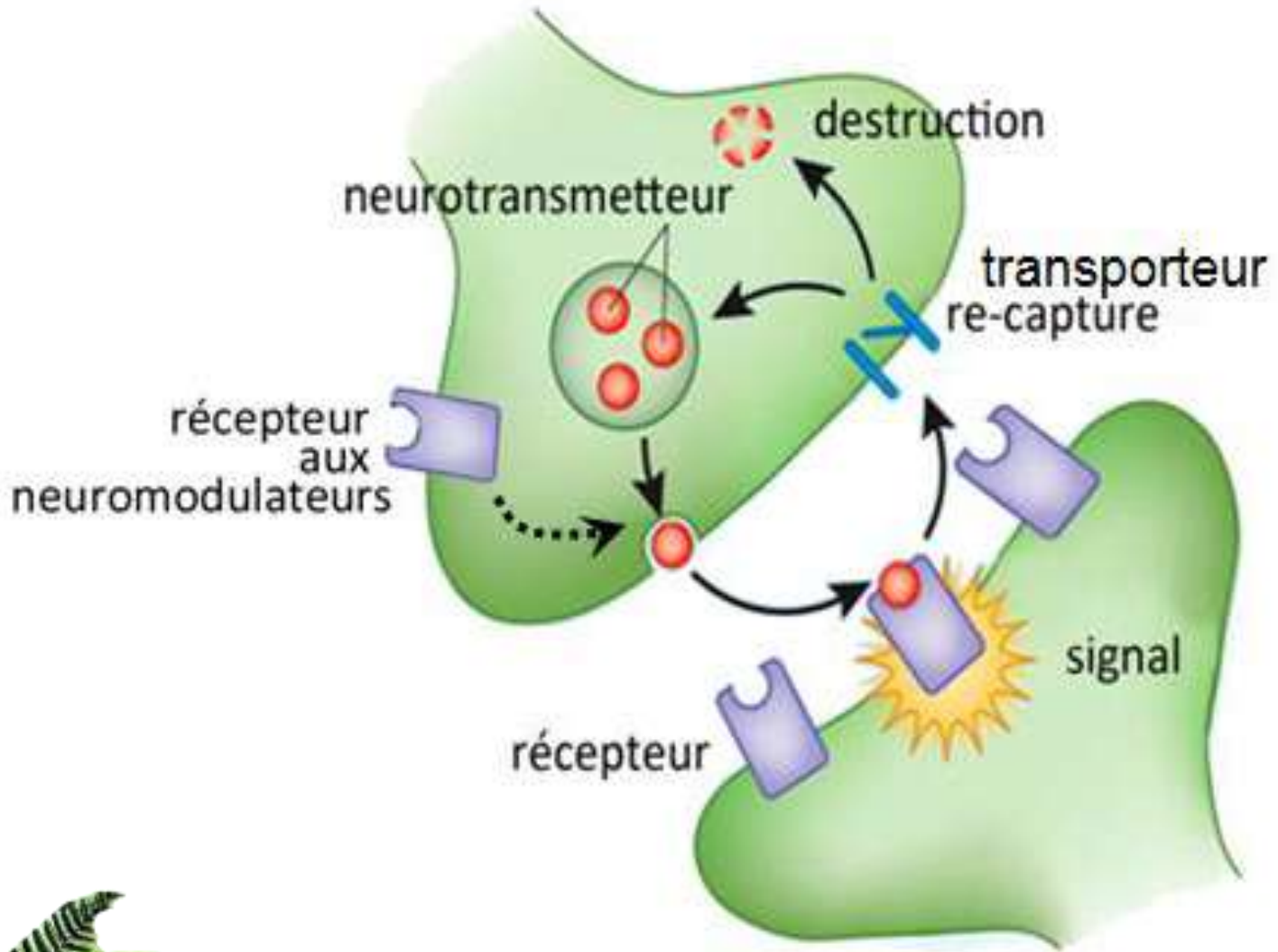


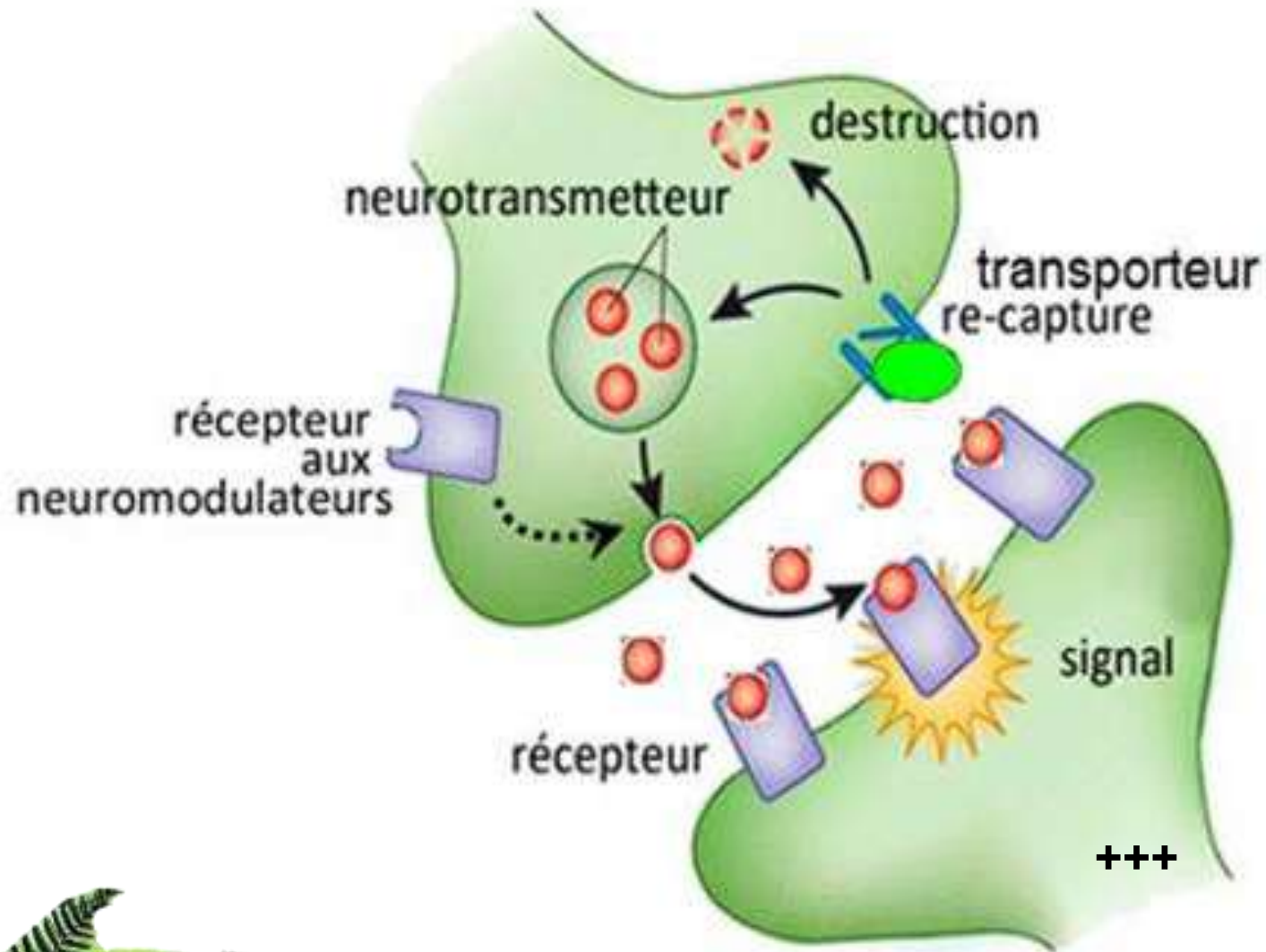
IPP : Inhibiteurs de la pompe a protons



Autres exemples : digitaliques (insuffisance cardiaque) pompe a sodium Na⁺/K⁺ATPase

Systemes de recapture :





Systemes de recapture :

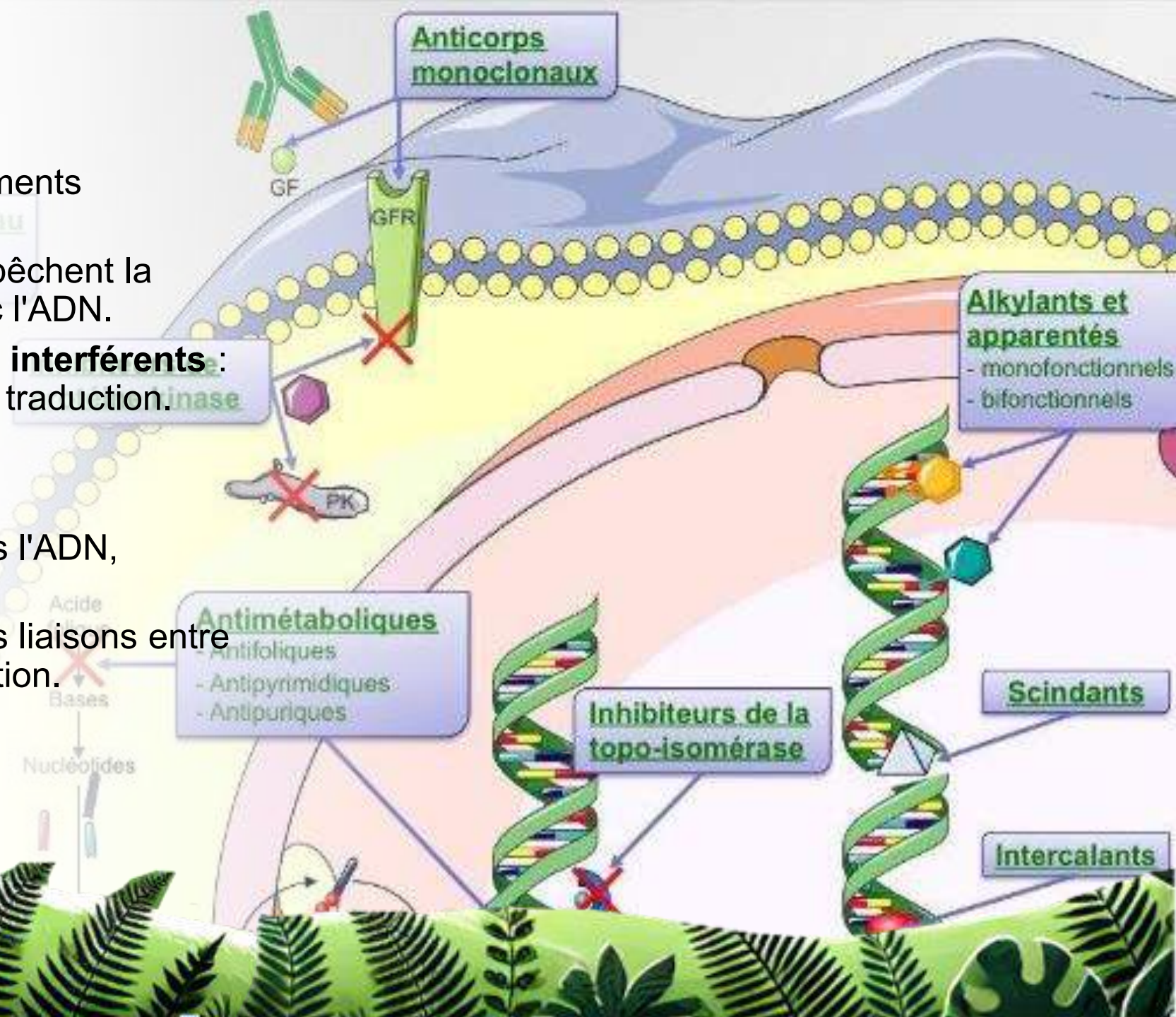
Empêche le surplus de neurotransmetteur dans la fente synaptique

En le bloquant, le ligand augmente la quantité de neurotransmetteurs dans la synapse qui peut manquer

Exemples : antidépresseurs ISRS, Fluoxetine (serotonin), imipramine (noradrénaline), Venlafaxine (ser et noradren.)

Acides Nucléiques

- Cibles importantes pour les médicaments anticancéreux.
- **Anticancéreux cytotoxiques** : Empêchent la division cellulaire en interférant avec l'ADN.
- **Oligonucléotides antisens et ARN interférents** : Se lient à l'ARN cible pour inhiber la traduction.
- Mécanismes :
 - **Antimétabolites** : Intégrés dans l'ADN, rendent le brin non fonctionnel.
 - **Agents alkylants** : Forment des liaisons entre brins d'ADN, bloquant la réplication.



QCM PÂTES ~~ET RIZ~~

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les cibles et leurs mécanismes:

- A) Les enzymes représente 25 % des cibles
- B) Les digitaliques sont des inhibiteurs de transporteurs de protons
- C) Les inhibiteurs de recapture sont utilisés contre la dépression notamment
- D) Les alkylants sont des anticancéreux
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



QCM PÂTES ~~ET RIZ~~

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les cibles et leurs mécanismes:

- A) Les enzymes représente 25 % des cibles
- B) Les digitaliques sont des inhibiteurs de transporteurs de protons
- C) Les inhibiteurs de recapture sont utilisés contre la dépression notamment
- D) Les alkylants sont des anticancéreux
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



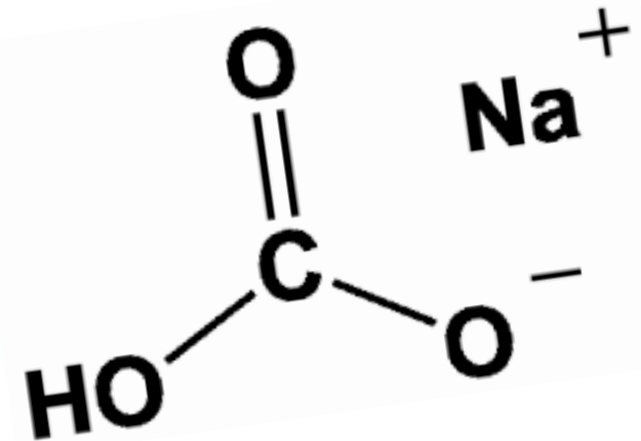
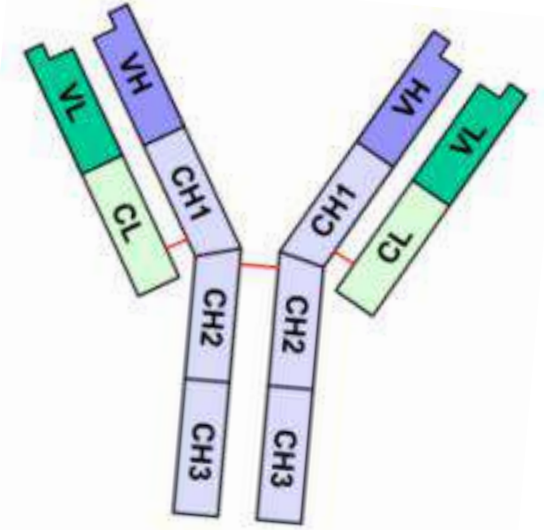
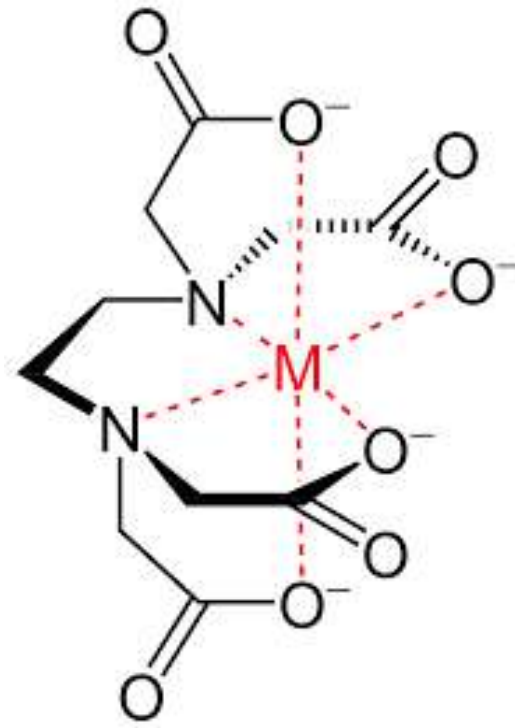
~~Les récepteurs~~

~~Les Enzymes~~

~~Les Canaux Ioniques~~

~~Système de transport et de recapture~~

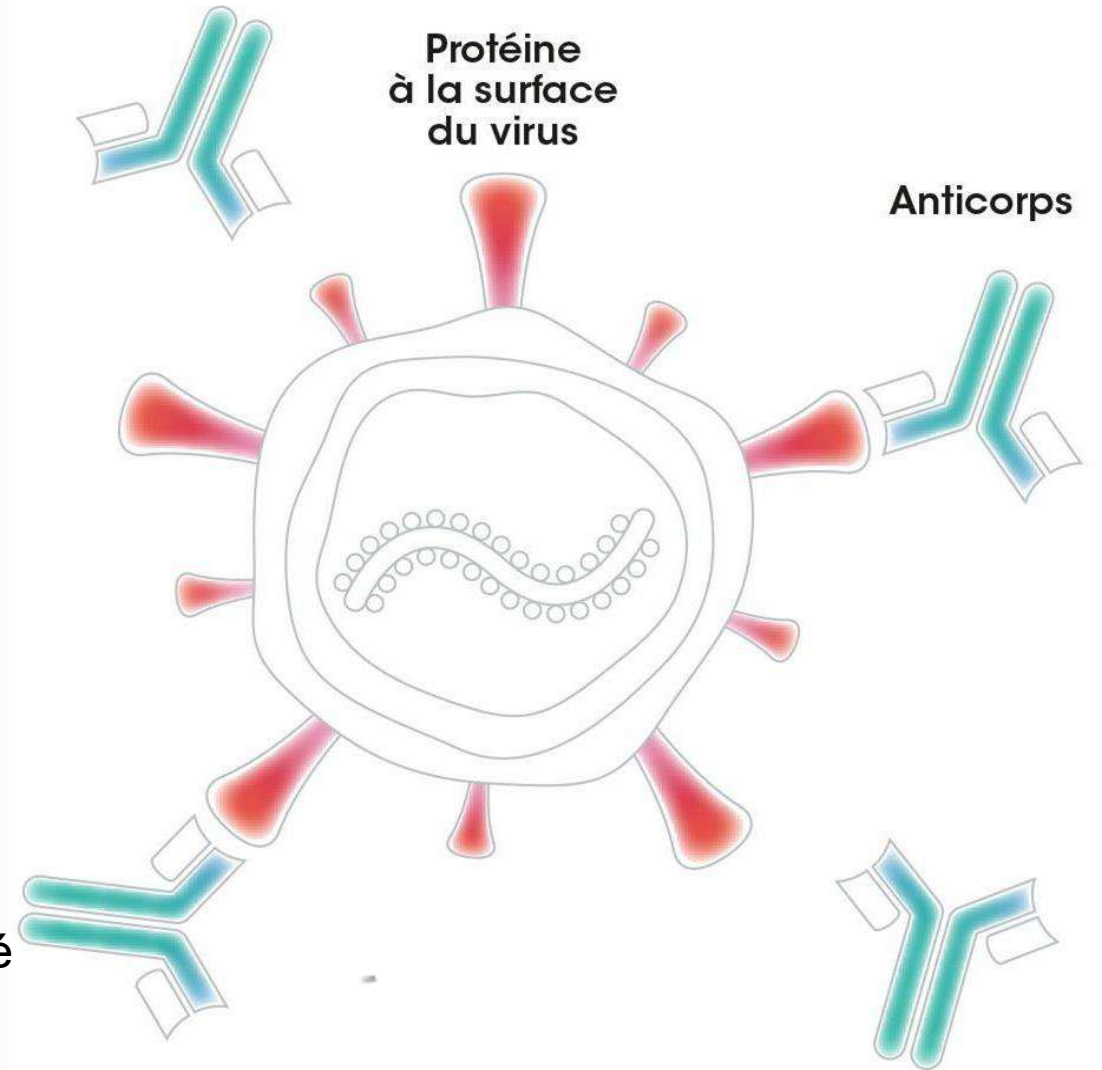
Autres Mécanismes



Mécanismes Immunologiques

- **Anticorps monoclonaux (mab)** : Ciblent des antigènes spécifiques sur les cellules, inhibant les voies de signalisation.
- **Anticorps antagonistes** : Bloquent les récepteurs, inhibant les réponses cellulaires (ex : cetuximab).
- **Anticorps neutralisants** : Ciblent des antigènes solubles (ex : IgE pour l'asthme).
- **Protéines de fusion (cept)** : Imitent des protéines humaines pour réguler l'immunité et l'inflammation.

Exemple : Fixe et inactive le TNF α **Embrel** : Utilisé dans certains rhumatismes inflammatoires et psoriasis

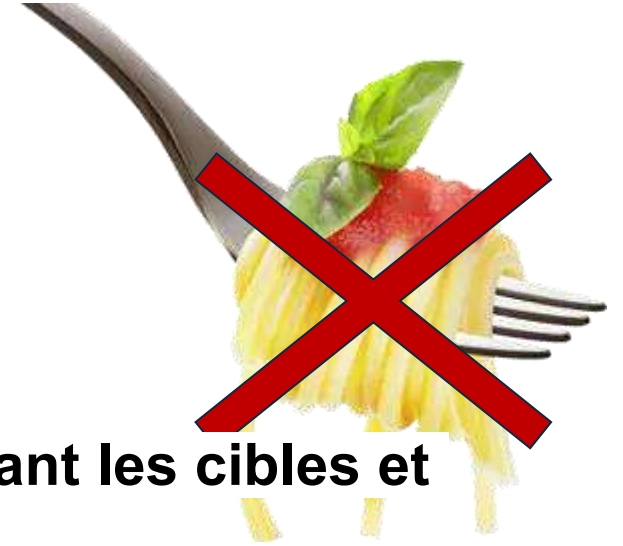


Physico-chimique et Substances Exogènes

Médicaments	Rôles	Mécanismes
Bicarbonate de sodium et autres acides	Diminue l'acide gastrique	Augmente le pH
Absorbants, mucilages ou laxatifs osmotiques	Troubles fonctionnels digestifs	Augmente la quantité d'eau dans les selles pour faciliter leur évacuation
Mannitol	Modifie l'osmolarité des liquides biologiques	Aspire les liquides du compartiment extracellulaire et lutte contre les oedèmes
Certaines résines Ex : Cholestyramine	Fixe les sels biliaires et contribue ainsi la réduction de la cholestérolémie	
Chélateurs d'ions	Réduit l'accumulation excessive d'un métabolite (cuivre, plomb, etc.)	



QCM SANS PÂTES



Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les cibles et leurs mécanismes:

- A) Le bicarbonate permet d'augmenter l'acide gastrique
- B) Les anticorps ont un nom se terminant en cept
- C) Les protéines de fusions ont un nom se terminant en cept
- D) Les anticorps neutralisant inhibe les voies de signalisation
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

QCM SANS PÂTES



Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les cibles et leurs mécanismes:

- A) Le bicarbonate permet d'augmenter l'acide gastrique
- B) Les anticorps ont un nom se terminant en cept
- C) Les protéines de fusions ont un nom se terminant en cept
- D) Les anticorps neutralisant inhibe les voies de signalisation
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



Conclusion

- Les médicaments interagissent avec une **grande variété de cibles**, produisant des effets diversifiés.
- Chaque jour, de nouvelles cibles thérapeutiques sont **découvertes**, nécessitant le développement de nouveaux ligands.
- La **pharmacocinétique** (devenir du médicament dans l'organisme) influence également l'effet thérapeutique.
- La compréhension des cibles et mécanismes d'action est **essentielle** pour le développement de traitements efficaces.



FIN