

Fiche récap : cibles et mécanismes

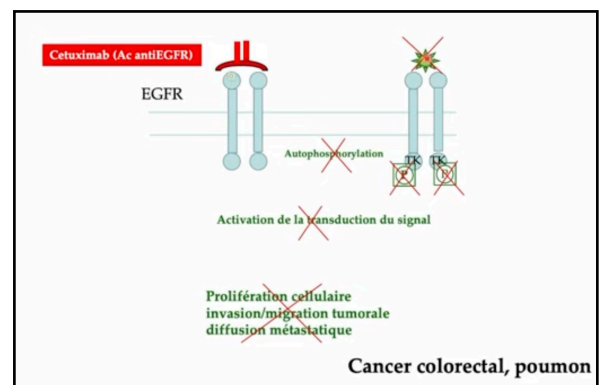
Les Récepteurs

LES RÉCEPTEURS COUPLÉS AUX PROTÉINES G :

- Liaison **ligand-récepteur** -> activation **protéine G** -> activation **protéine effectrice** (adénylate cyclase ou phospholipase C) -> augmentation de **2nd messagers** (AMPC et DAG) -> **réponse cellulaire**
- Exemple de ligand de **RCPG** :
 - Morphine** :
 - **Agoniste** des opioïdes endogène
 - **Rc opioïdes μ** du SNC
 - effet **antalgique** puissant
 - Salbutamol** :
 - **Agoniste** de l'adrénaline et de la noradrénaline
 - **Rc béta-2-adrénergique** des bronche et de l'utérus
 - Effet **bronchodilatateur** et **relaxation utérine**
 - Atropine** :
 - **Antagoniste** de l'acétylcholine
 - **Rc muscarinique de l'acétylcholine** de la pupille
 - Dilatation de la pupille

LES RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ ENZYMATIQUE :

- Liaison **ligand-récepteur** -> **phosphorylation** (rc à activité kinase) ou **déphosphorylation** (rc à active phosphatase) de protéines intracellulaire -> activation de la transcription -> synthèse d'ARNm-> traduction en **protéines** -> croissance cellulaire
- **EGFR (RTK)** :
 - physiologique = **EGF** fixe **EGFR** -> **dimérisation + autophosphorylation** = **prolifération cellulaire**
 - Cible des **anticancéreux** :
 - empêchent l'interaction ligand endogène-rc en se fixant sur le rc
 - **Cetuximab** = cancer du **colon**
 - **Erlotinib** = cancer du **poumon**



LES RÉCEPTEURS CANAUX :

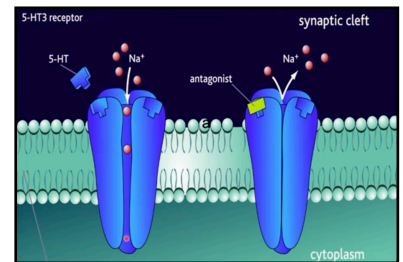
- Liaison **ligand-récepteur** -> **ouverture** du canal -> **transfert d'ions** -> réponse cellulaire **excitatrice** (cations: Na⁺, Ca²⁺) ou **inhibitrice** (anion : Cl⁻)
- Cibles de **l'acétylcholine**, du **GABA**, du **glutamate** et de la **sérotonine**

• RC nicotinique canaux de l'acétylcholine :

- muscles et SNC
- perméable aux **Na⁺** (dépolariation)
- cible des **curares** (anesthésiques) qui **bloquent** le rc au niveau des plaques motrices

• RC canaux de la sérotonine (5HT3) :

- perméables aux **Na⁺** (dépolariation)
- cible des **sétrons** (antiémétiques) qui **bloquent** le canal



• RC GABA-A :

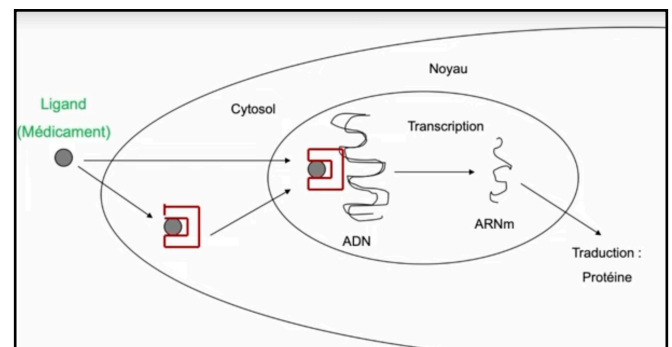
- perméable au **Cl⁻** (hyperpolarisation)
- physiologiquement cible du **GABA** = neuromédiateur **inhibiteur** du SNC
- cible des **benzodiazépines** (anxiolytique), du **phénobarbital** (antiépileptique) et du **zolpidem** (hypnotique) qui favorisent **l'ouverture du canal** en se fixant sur extérieur au rc (modulateurs des sites allostériques)

LES RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES

- Rc situé dans le **cytosol** ou dans le **noyau**
- Liaison **ligand lipophile-récepteur** -> fixation du complexe sur l'ADN -> activation/ répression transcription -> **traduction**

• Ciblé par :

- la **vitamine A**
- la **vitamine D**
- les **hormones thyroïdiennes**
- les **hormones sexuelles**
- les **glucocorticoïdes** (maladies inflammatoires, allergiques, asthme, maladies auto-)



Les canaux ioniques

CANAUX VOLTAGE DÉPENDANTS (VOC)

- S'ouvrent et se ferment en fonction du **potentiel membranaire**
- Caractérisés par :
 - **sélectivité ionique**
 - **conductance**

- **domaine d'activation**
- **cinétique d'inactivation**

- **Canaux calcique voltage dépendants** (canaux calciques lents de types L) :
 - myocytes vasculaires et cardiaques
 - cibles des **anti-calciques** qui bloquent l'entrée du Ca^{2+} -> **limite la contraction** des fibres musculaires lisses des vaisseaux :
 - **antihypertenseurs** (nifédipine N)
 - **anti-angoreux** (diltazem D, vérapamil V)
 - **anti-arythmiques** (bépridil)
- **Canaux sodiques voltages dépendants** :
 - activation du canal -> courant **sodique** -> **dépolarisation** -> genèse/conduction influx nerveux
 - cibles des **anesthésiques locaux** et des **antiépileptiques** (inhibent le courant sodique)

CANAUX SENSIBLES AUX MESSAGERS INTRACELLULAIRE

- **Canaux potassiques ATP dépendants (KATP)** :
 - augmentation ATP intracellulaire -> **fermeture** du canal -> augmentation de l'entrée du Ca^{2+} -> **dépolarisation** de la membrane
 - **sulfonylées hypoglycémiantes** contre la **diabète de type 2** (antagoniste)
 - **nicorandil** (agoniste) = **antiangoreux** -> relaxation du muscle lisse vasculaire

Les enzymes

- **25%** des médicament (inhibiteur majoritairement)
- Majoritairement des **inhibiteur compétitif**
- **L'alpha-méthyl DOPA** (faux substrat) = antiparkinsonien

Les systèmes de transport et de recapture

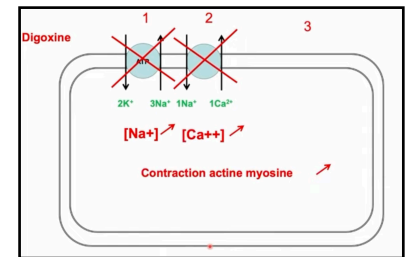
SYSTÈMES DE TRANSPORT

- **Transporteur** -> pas d'énergie
- **Pompes ioniques** -> mécanismes énergétiques
- **Co-transporteurs $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$** :
 - transporteurs ioniques des tubules rénaux
 - cible des **diurétiques** qui bloquent la réabsorption des Na^+ => **diminue la pression artérielle**
- **Pompe à protons gastrique** :
 - permet **d'acidifier** l'estomac (H^+)

- cible des **antiulcéreux** qui permettent de **diminuer l'acidité** en se fixant de manière **irréversible**

• **Pompe à sodium Na⁺/K⁺ ATPase :**

- cible des **digitaliques (IC)** -> augmente la **contraction cardiaque** en augmentant le **calcium** et le **sodium intracellulaire**

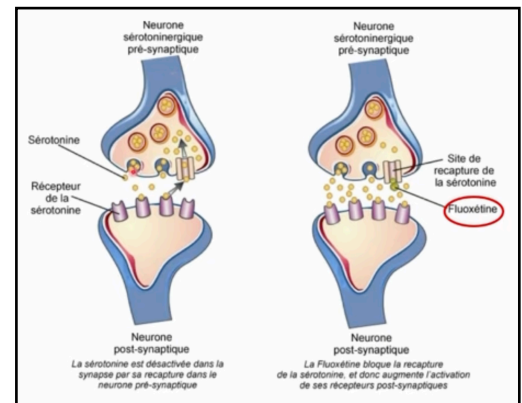


SYSTÈME DE RECAPTURE

• Les **antidépresseurs :**

- la dépression est un manque de **sérotonine** (et de **noradrénaline**), les antidépresseurs vont donc **inhiber la recapture** de ces derniers :

- **Fluoxétine (Prozac)** inhibe la recapture de **sérotonine**
- **Imipramine** inhibe la recapture de **noradrénaline**
- **Venflaxine** inhibe la recapture de **sérotonine** et de **noradrénaline**



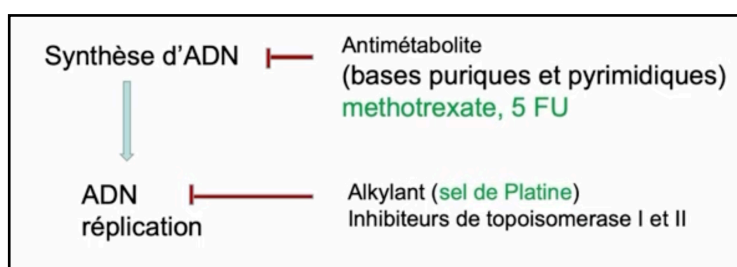
Les acides nucléiques

• Ciblé par :

- les **anticancéreux cytotoxiques** (bloque la réplication de manière non spécifique)
- les **oligonucléotides antisens**
- les **ARN interférents**

• Les **anticancéreux** peuvent agir comme :

- **Antimétabolites** = insérés dans l'ADN pendant la **synthèse** -> ADN **non fonctionnel**
- **Alkylants** = forment des ponts chimiques pendant la **réplication** -> empêche la l'ouverture des fourche de réplication



Les mécanismes immunologiques

ANTICORPS ANTAGONISTE

- Antagoniste des récepteurs :
 - **Cetuximab** (bloquer de l'EGFR dans le cancer du colon)
 - **Bevacizumab**

ANTICORPS NEUTRALISANTS

- Cible les **antigène soluble** (toxine) ou **particulaire** (virus)
 - **IG polygonales antitétaniques**
 - **IgE Omalizumab** (contre l'asthme)
- Cible les **cytokines solubles** :
 - **Infliximab** (anti-TNF α) utilisé contre la polyarthrite rhumatoïdes, la maladie de Crohn, le psoriasis, etc.

ANTICORPS CYTOTOXIQUES

- Destruction de la cellule
- **Rituximab** :
 - détruisent les **lymphocytes B** en ciblant les CD20
 - **Lymphome**

PROTEINES DE FUSION

Embril :

- **Etanercept** : TNF α (rc solubles) + **IgG**
- inhibiteur du TNF α
- rhumatisme inflammatoire et psoriasis

Les médicaments à mode d'action physico-chimiques

- **Acides (bicarbonates de sodium)** :
 - diminue l'**acidité gastrique** (contre les ulcères)
 - **augmente** le pH
- **Absorbants/mucilages** ou **laxatifs osmotiques** :
 - utilisé dans les troubles fonctionnels digestifs

- **augmente l'eau** des selles -> facilite leur évacuation

- **Mannitol** :

- **modifie l'osmolarité** des liquides biologiques -> permet d'aspirer les liquides du compartiment extra cellulaire
- contre les **oèdemes**

- **Résines** :

- Fixe les sels biliaires -> réduction de la **cholestérolémie**
- Cholestyramine

- **Chélateurs d'ions** :

- réduit l'accumulation excessive d'un métabolites

Violet = Cibles Orange = Médicaments/ligand

Rc = recepteurs / RTK = recpetuers à activité tyrolien kinase / IC = insuffisance cardiaque / SNC=système nerveux central/ Ig= immunoglobuline