

CIBLES ET MÉCANISMES D' ACTIONS DES MÉDICAMENTS

par charloverdose



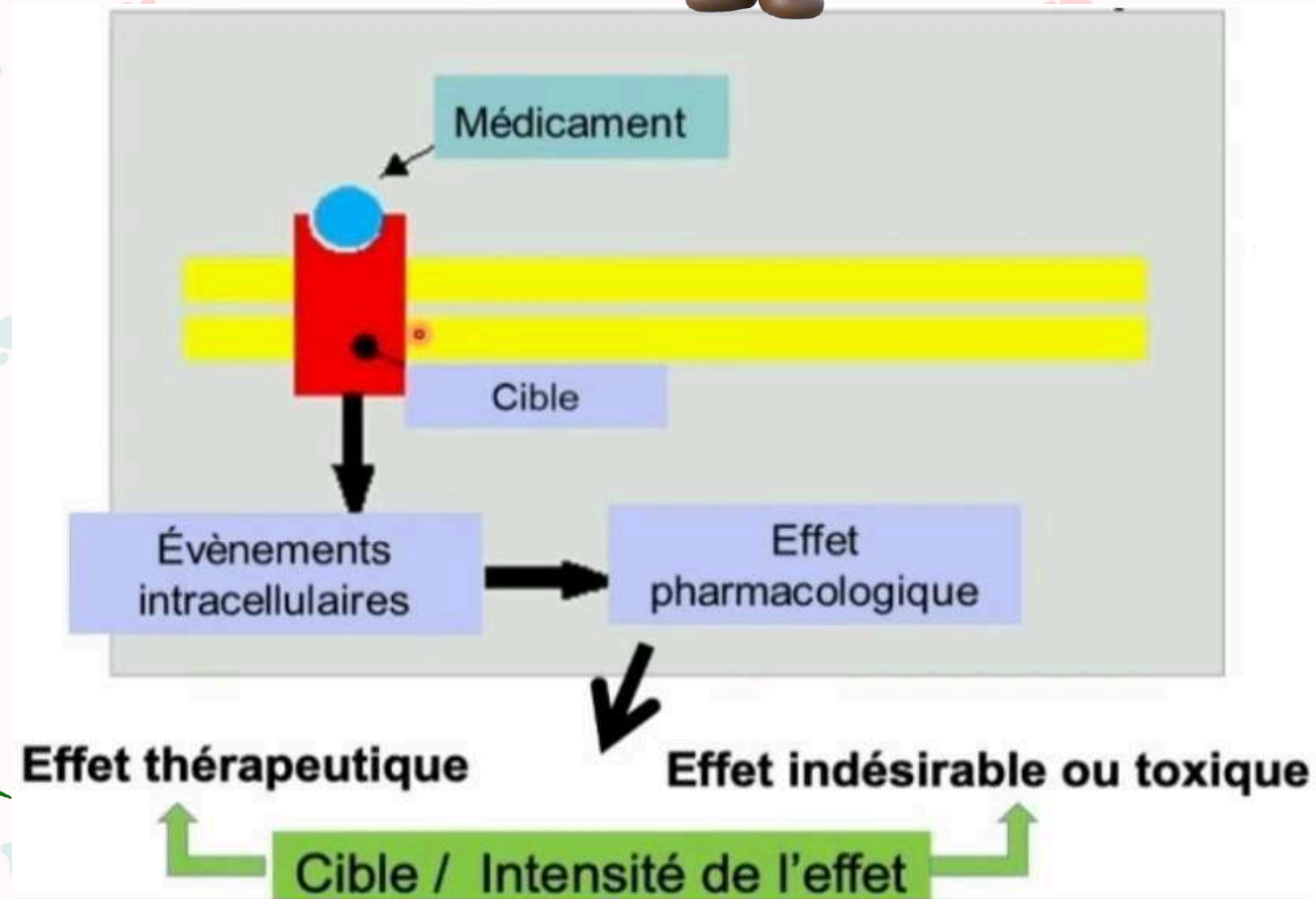
INTRO

interaction ligand-cible

=

l'effet pharmacologique c'est à dire,
l'effet du médicament sur la
physiologie cellulaire

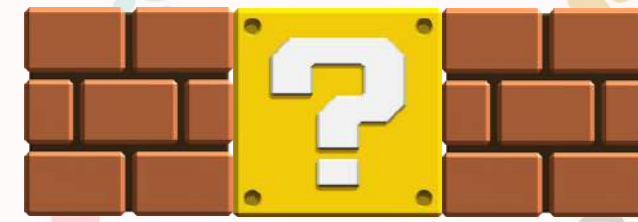
Effets thérapeutiques mais aussi
indésirables !



LIGANDS

ENDOGENÈNE

-hormone
-neurotransmetteur



EXOGENÈNE

-médicament

--> **Cible** : Macromolécule définie par l'existence d'un ligand capable de l'activer ou de l'inhiber

++La liaison, c'est à dire l'interaction cible-ligand, est à l'origine d'une modification due au fonctionnement cellulaire qui est l'effet pharmacologique ++

Cette interaction se caractérise par:

- l'affinité du ligand pour la cible
- la réversibilité de la liaison
- la sélectivité de la cible
- l'effet thérapeutique/indésirable (il y a une balance entre les deux)





LES CIBLES



Il existe en tout 350 cibles :

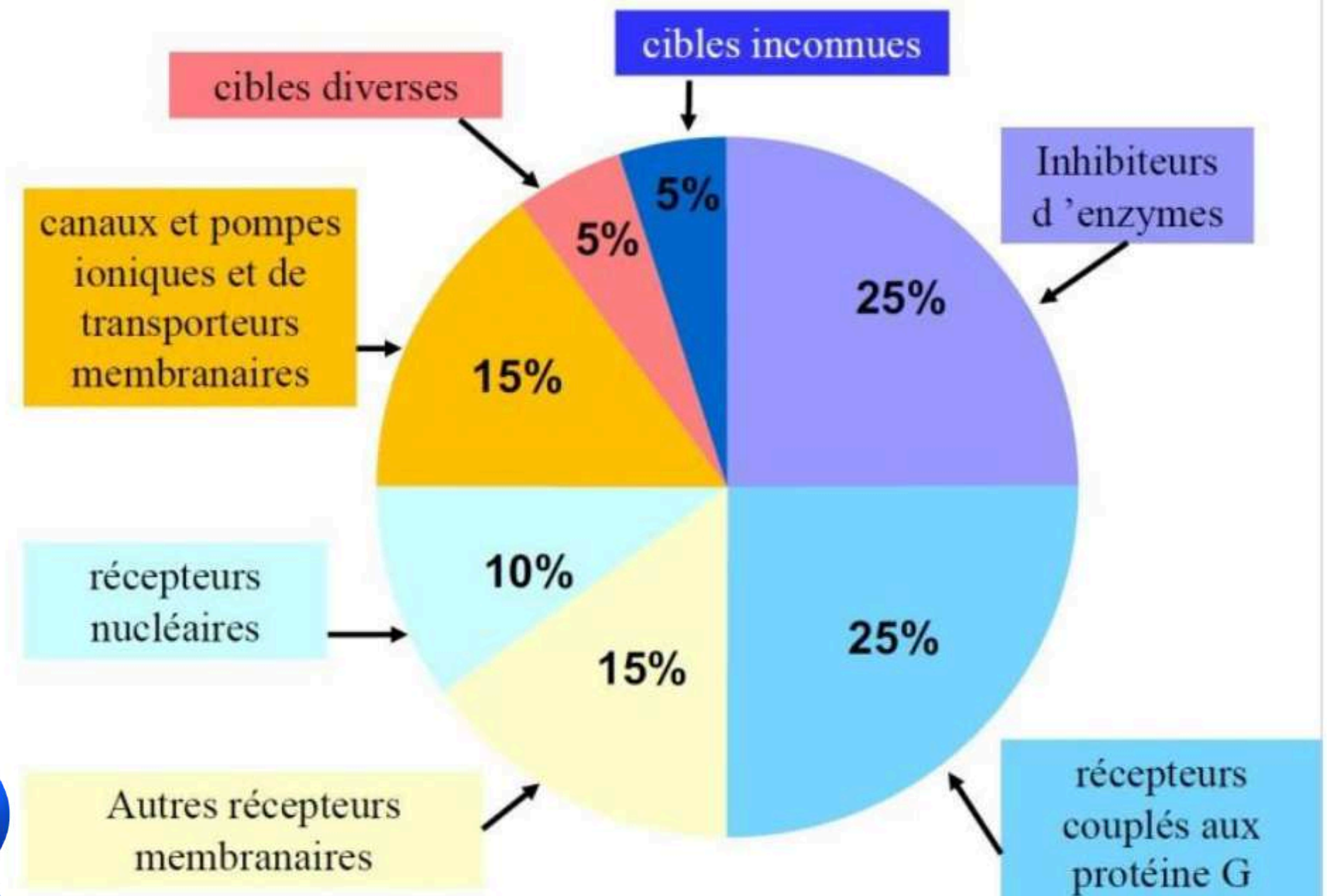
- **290** codées par le génome humain
- **60** appartiennent aux organismes pathogènes

À RETENIR:

LA MAJORITÉ DE CES CIBLES SONT DES PROTÉINES ET LA MOITIÉ SONT DES GLYCOPROTÉINES DE LA MEMBRANE PLASMIQUE



Répartition des médicaments en fonction de leurs cibles moléculaires





Les récepteurs



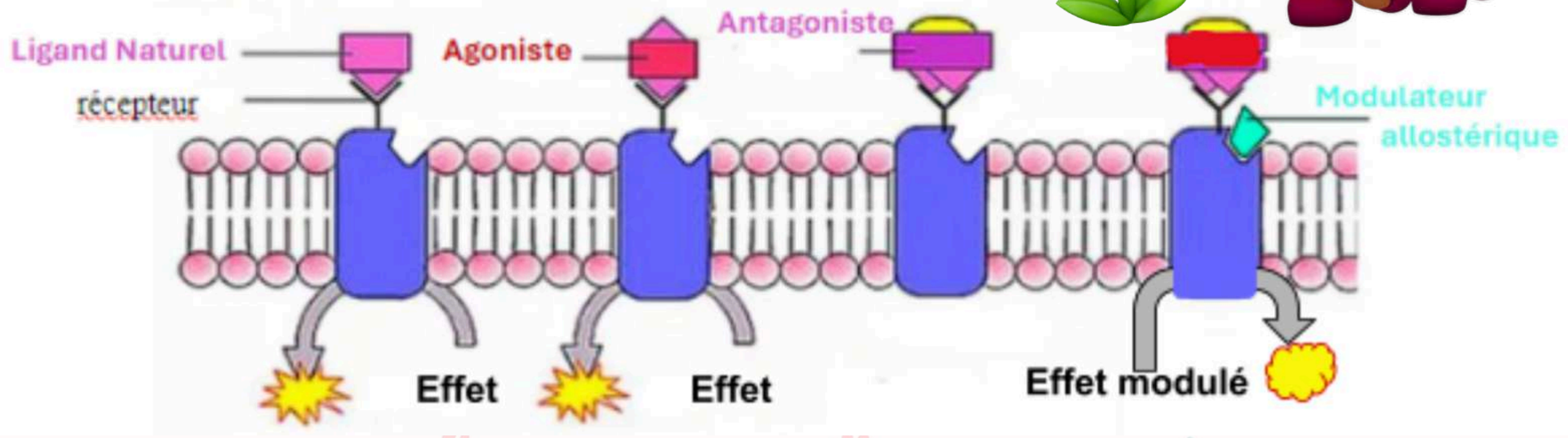
Couplés à des canaux ioniques, des enzymes, ou encore à divers systèmes de transduction intracellulaire via l'activation d'une petite protéine G



Membranaires ou intracellulaires (cytosoliques, nucléaire)

Les ligands exogènes:

- > Agonistes
- > Antagonistes = sans effet propre sur le récepteur
- > Modulateurs des sites allostériques pour les récepteurs canaux



1/ Les RCPG

=> Aussi appelés « récepteurs à second messenger », ils sont la plus grande classe de cible des médicaments, ils fixent 25% des médicaments

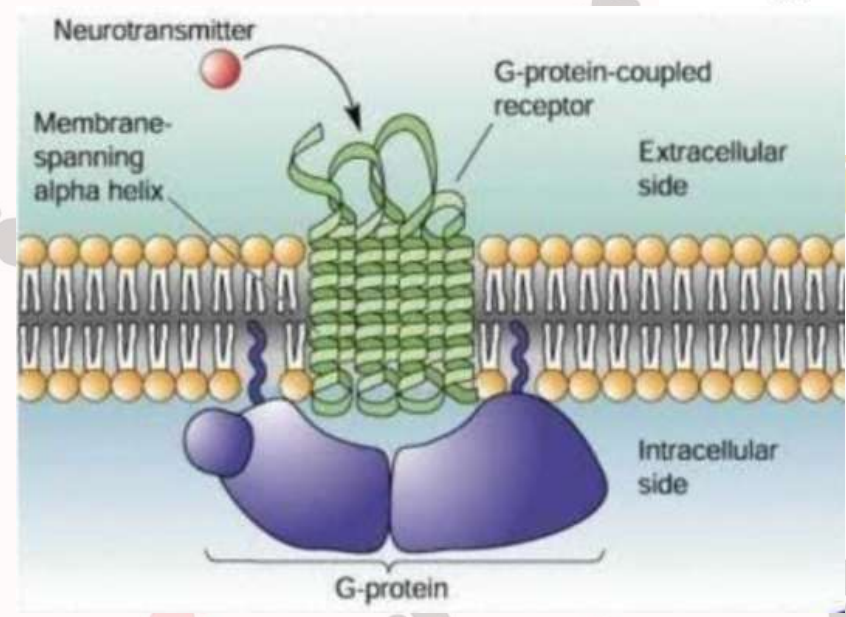
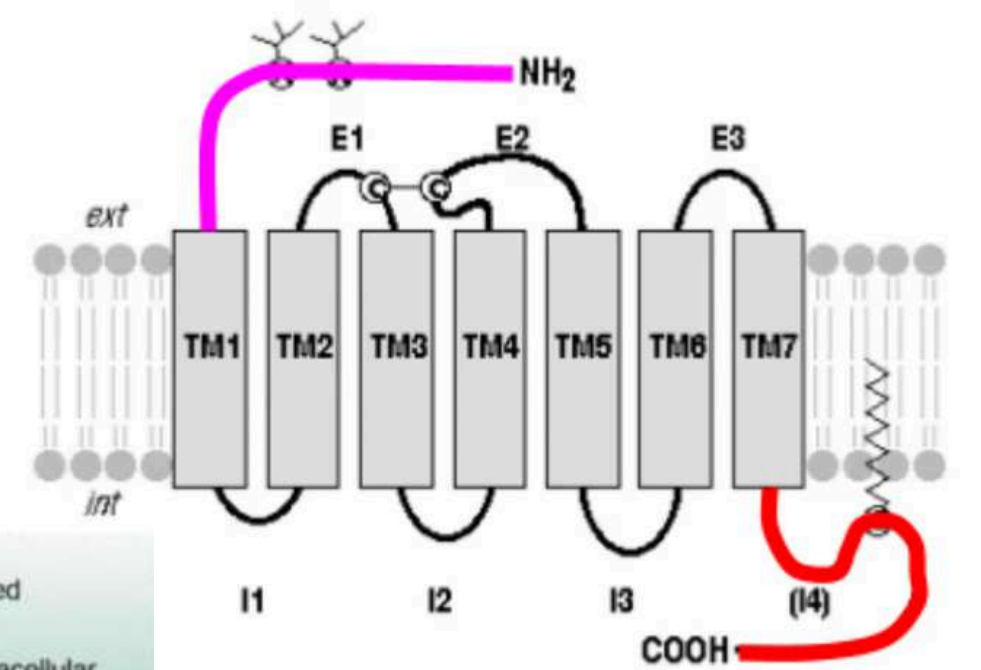


Médicament	Rôle	Types de récepteur	Localisation	Effet
Morphine	Agoniste	Opioides mu	SNC	Mime les médiateurs opioïdes endogènes (endomorphisme, encéphalite) => effet antalgique puissant
Salbutamol	Agoniste	Béta 2 adrénergique	Bronches et utérus	Mime l'effet relaxant de l'adrénaline et de la noradrénaline => bronchodilatateur (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)



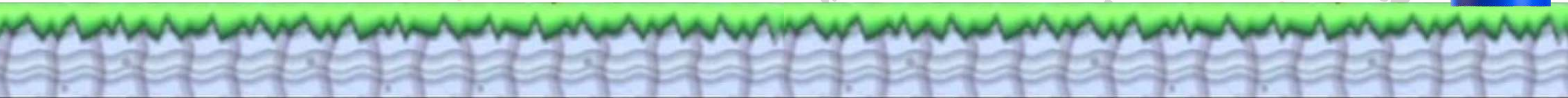
Les récepteurs à protéines G possèdent 7 domaines transmembranaires avec une partie :

- **Amine**=extra-cellulaire
- **Terminaison carboxylique** =intra-cellulaire



Configuration différente en fonction de s'il s'agit d'un agoniste ou d'un antagoniste,

Liaison ligand-RCPG->activation protéine G->activation protéine effectrice (enzyme, canal ionique...)-> second messagers intracellulaires (augmentation de la concentration)->réponse de la cellule





Plusieurs RCPG	<ul style="list-style-type: none">• 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, pholipase C, canal potassique
Plusieurs 2nd messagers	AMPc, DAG



Avec toute ces combinaisons possible, pour un même ligand diverses réponses sont observés en fonction donc :

- du sous-type de récepteurs et de sa localisation (tissu)
- du sous-type de protéine G impliquée
- du type d'effecteur final (canal ionique ou calcique, enzyme)



2/ Récepteurs à activités enzymatique

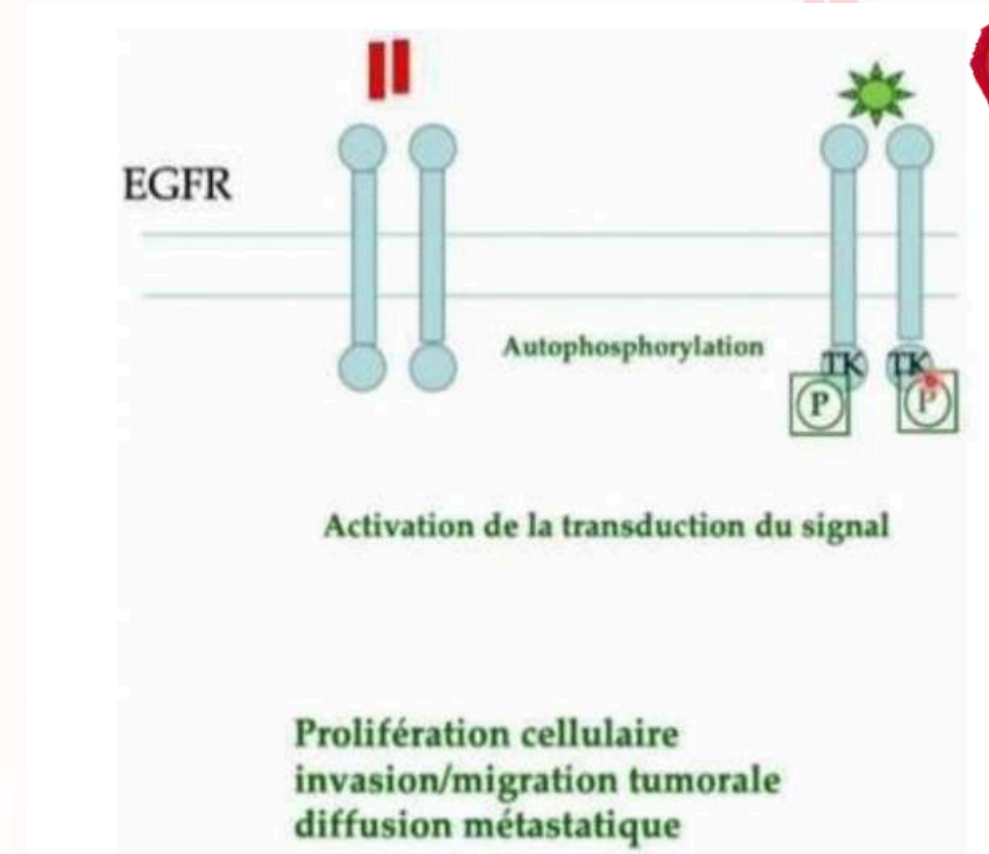


=> Il s'agit de récepteurs transmembranaire, composés d'une chaîne protéique contenant l'activité enzymatique

Liaison ligand-récepteur->modification e la conformation du récepteur

(dimérisation...)-->(dé)phosphorylation des protéines intracellulaires

->cascade de signalisation-->activation de la transcription->synthèse d'ARNm puis de protéines->croissance cellulaire



🧠 Récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) :

- phosphorylation des résidus tyrosine/récepteur /diverses protéines intracellulaires par ATP

- cibles de l'insuline/facteurs de croissance (VEGF, EGF) /d'hormone de croissance /d'erythropoïétines

🧠 Récepteurs à activité tyrosine phosphatase

- déphosphorylation des résidus tyrosyl

- cibles de certains facteurs de croissance

🧠 Récepteurs à activité sérine/thréonine kinase



Récepteurs des facteurs de croissance (EGFR):



Récepteur libre

=

inactivé



Récepteur lié à un ligand

=

activation de l'activité tyrosine kinase
qui va entraîner la phosphorylation



EGF (facteur de croissance) reconnaît EGFR=> dimérisation du récepteur=>autophosphorylation
=> transduction du signal=> transcription=>traduction=>prolifération cellulaire

Les thérapies ciblées:

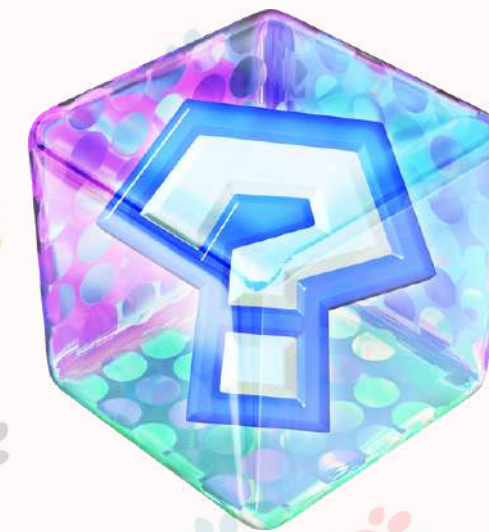
PRINCIPE:

Anticorps-récepteur= empêche l'interaction ligand-récepteur ->il n'y aura pas de message intracellulaire

C'est utilisé dans les pathologies cancéreuses (poumon,colon) car cela enlève un des facteurs stimulant la prolifération tumorale

Par exemple:

Les bloqueurs de l'EGFR = Cetuximab (cancer du Colon), Erlotinib
(Cancer du poumon)



3/ Récepteurs canaux



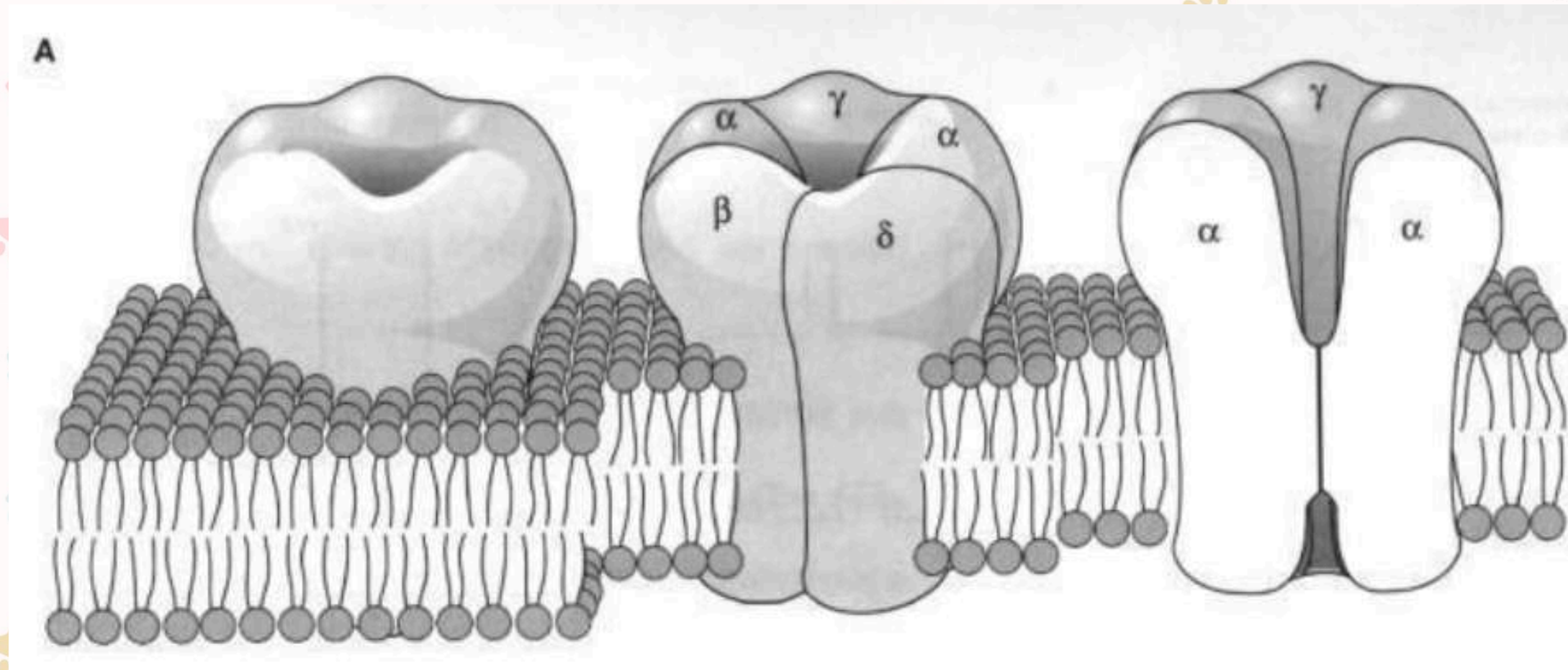
- > structure de canal ionique
- > site de fixation pour un (ou plusieurs) ligand(s) sur leur partie extra-cellulaire.
- > action rapide

=> Lors de la liaison avec le ligand naturel / médicament, un transfert d'ion se fait = réponse excitatrice (=depolarisation) ou inhibitrice (=repolarisation)

Ils existent différents récepteurs canaux et certains médicaments peuvent venir bloquer ces récepteurs !

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

=>Perméables aux ions Na^+ (dépoléarisation)

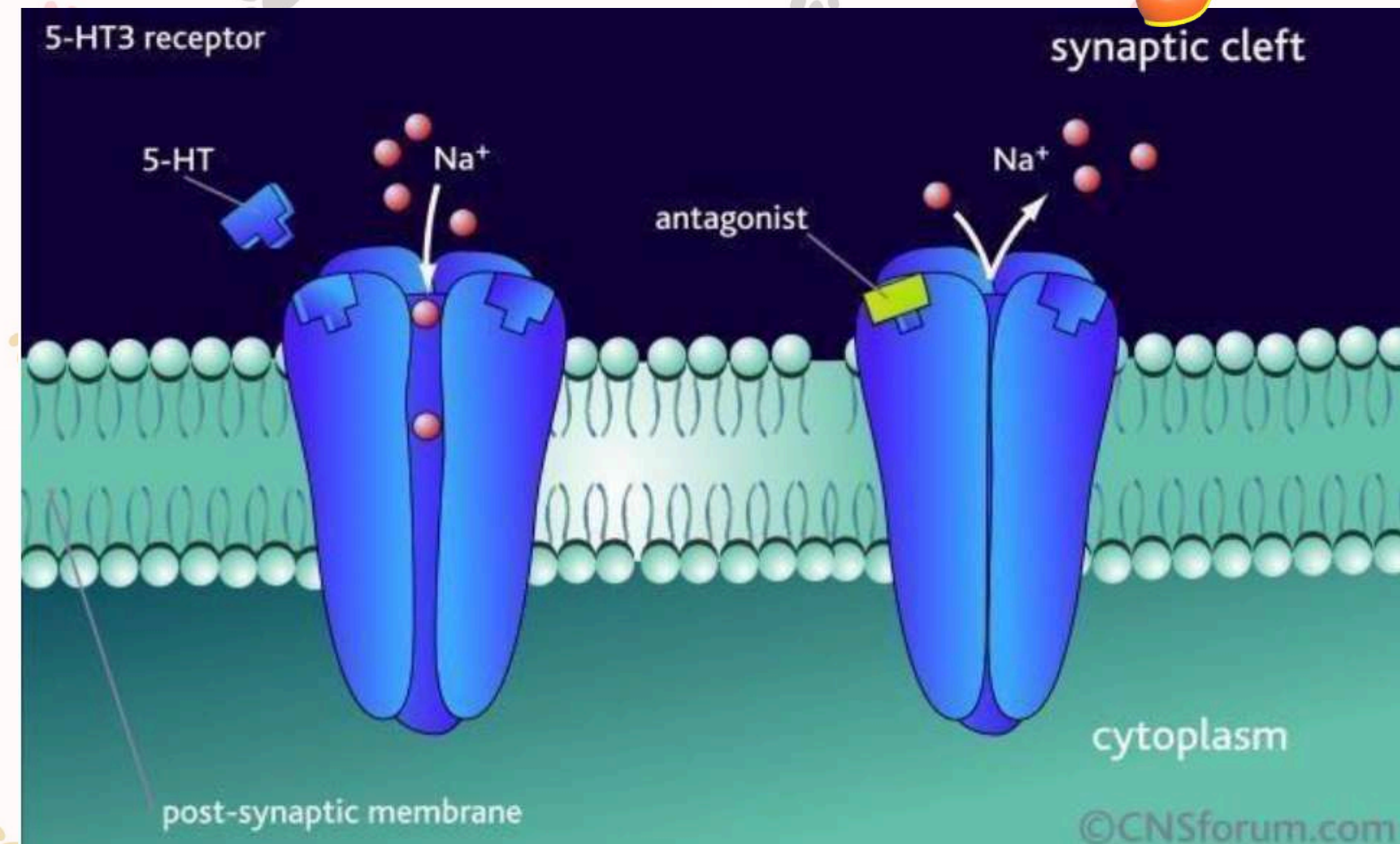


Par exemple:

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

Les récepteurs sérotoninergique canaux de sérotonine (5HT3) (SNC)

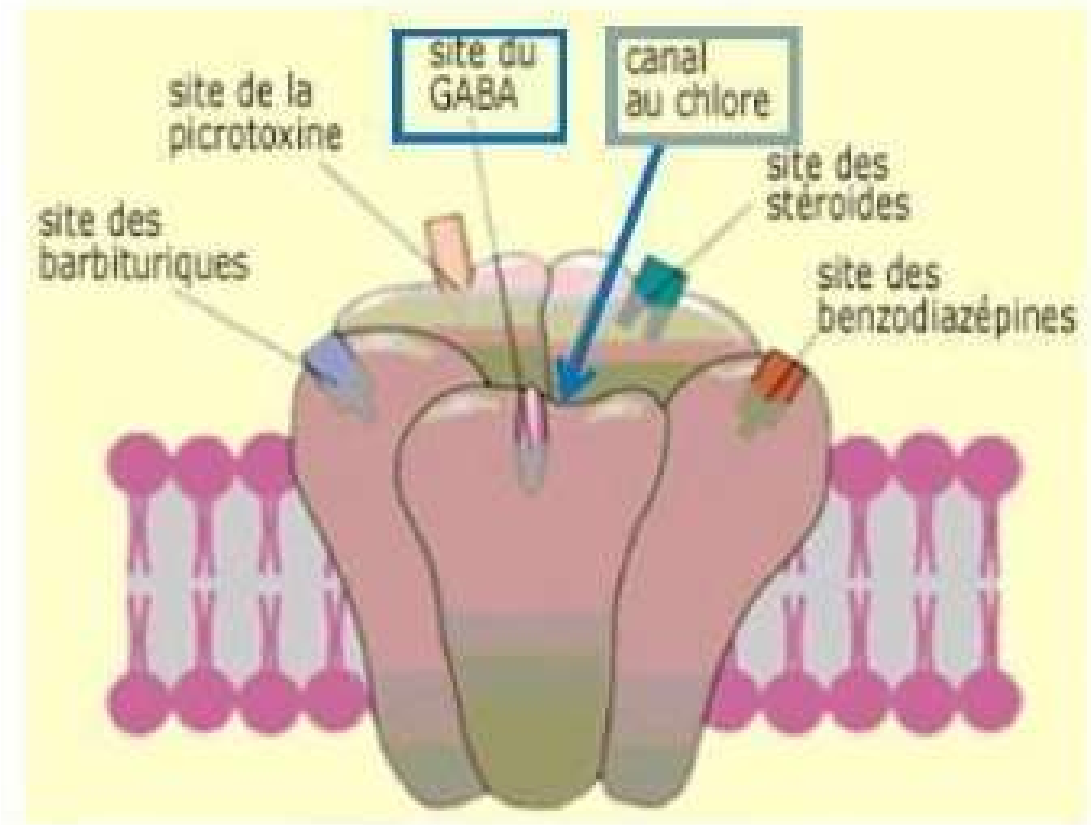
=>Perméables aux ions Na^+ (dépoléarisation)



Par 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.

Les récepteurs GABA-A, neuromédiateur inhibiteur du Système Nerveux Central (SNC)
=>Perméables aux ions Cl⁻ (hyperpolarisation)



Canal Cl⁻ couplé au récepteur GABA_A

Par exemple:

Les benzodiazépines, le phénobarbital ou le zolpidem favorisent l'activation du récepteur-canal GABA-A, mais ils ont des effets pharmacologiques en partie différents (anxiolytique, antiépileptique, ou purement hypnotique).

4/ Récepteurs nucléaires

1/Ce sont des protéines localisées dans le noyau ou des protéines du cytosol qui migrent vers le noyau

2/Le ligand doit traverser la membranes pour rejoindre la protéine (il doit donc être lipophile)

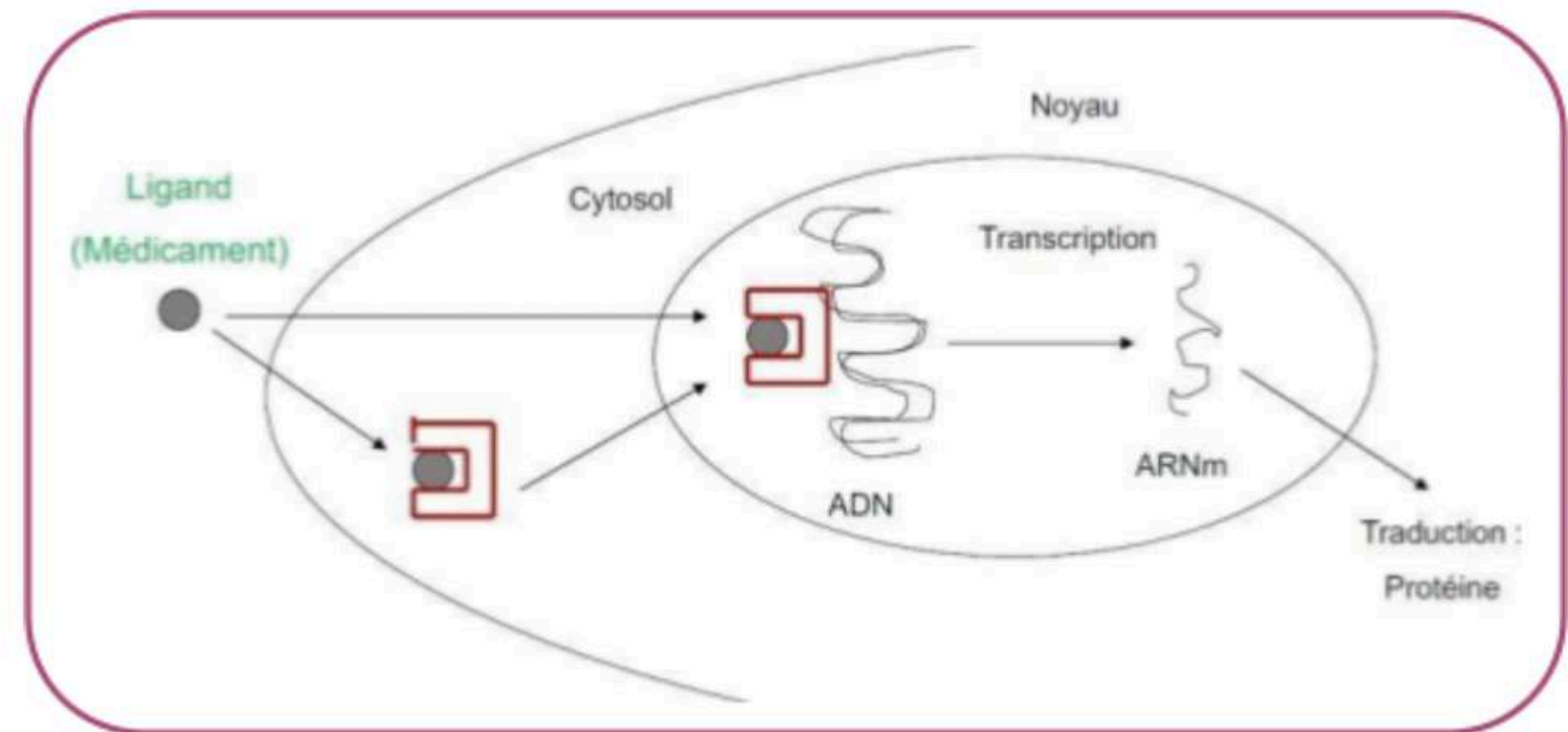
3/Ensuite le ligand se fixe à son récepteur (= liaison) cytoplasmique ou nucléaire

4/Liaison de l'ensemble ligand + recepteur sur l'ADN (grâce à la reconnaissance de séquence nucléotidiques spécifiques dans le promoteur des gènes dont l'expression est régulée par le ligand)

5/Activation ou repression de la transcription en ARNm



Récap :



Les enzymes

=> Elles représentent 25 % des cibles des médicaments

++La majorité des médicaments agissant sur les enzymes joue le rôle d'inhibiteurs++

->interaction directe du médicament avec l'enzyme à la place du substrat naturel

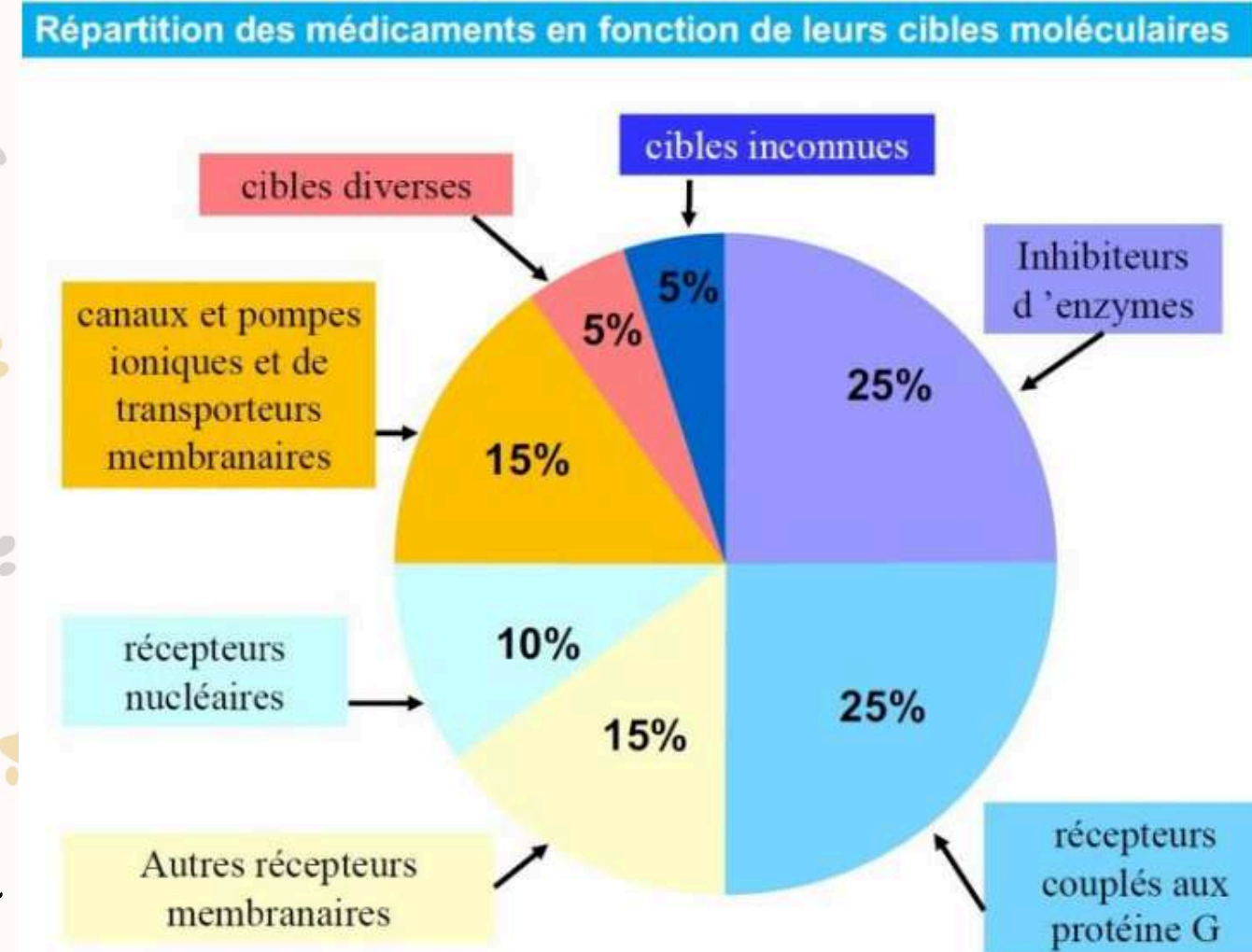
-> phénomène compétitif

->utilisation de faux substrat (exemple: l'alpha-méthyl DOPA)



Le phénomène d'inhibition peut aussi parfois être irréversible (l'effet ne disparaît alors que lors du renouvellement physiologique de la cible)

++L'enzyme et le ligand forment un ensemble hétérogène de par leur structure et leur fonction++



3 familles

```
graph TD; A[3 familles] --> B[=>Les récepteurs canaux :  
Leur activité dépend de  
l'association d'un  
ligand fixe au domaine  
EXTRACELLULAIRE  
(déjà vu avant)]; A --> C[=>Les Canaux ionique :  
Ils sont sensible aux  
variation de la concentration  
d'un messenger intracellulaire]; A --> D[=>Les Canaux Voltages-  
Dépendant (VOC):  
Les ligands vont les inactiver  
ou les activer (en diminuant ou  
augmentant le flux ionique)];
```

=>Les récepteurs canaux :
Leur activité dépend de
l'association d'un
ligand fixe au domaine
EXTRACELLULAIRE
(déjà vu avant)

=>Les Canaux ionique :
Ils sont sensible aux
variation de la concentration
d'un messenger intracellulaire

**=>Les Canaux Voltages-
Dépendant (VOC):**
Les ligands vont les inactiver
ou les activer (en diminuant ou
augmentant le flux ionique)

Les canaux ioniques:

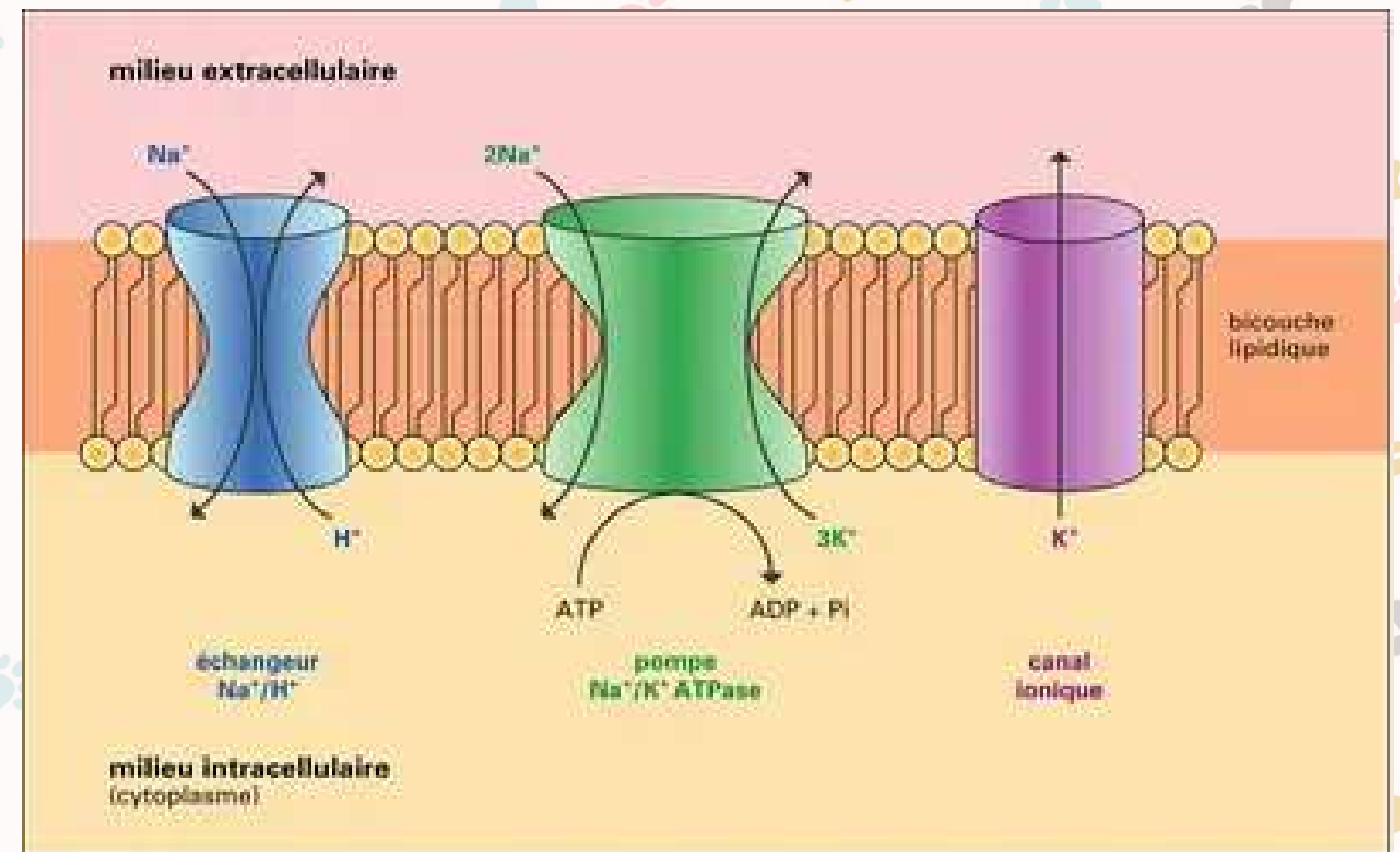


=> protéines transmembranaires de perméabilité variable

= passage sélectif d'ions (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- ...) à travers la membrane cellulaire

Ils jouent un rôle essentiel dans:

- l'excitabilité cellulaire
- le déclenchement et la propagation du potentiel d'action neuronal
- couplages excitation-contraction et excitation-sécrétion.



Les canaux Voltages-Dependants (VOC):

++ Ils s'ouvrent et se ferment en fonction du potentiel membranaire ++

Ils sont caractérisés par :

- Leur sélectivité ionique (Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^-) et leur conductance
- Leur domaine d'activation (dépolariation importante à faible)
- Leur cinétique d'inactivation (lente, rapide ou transitoire)

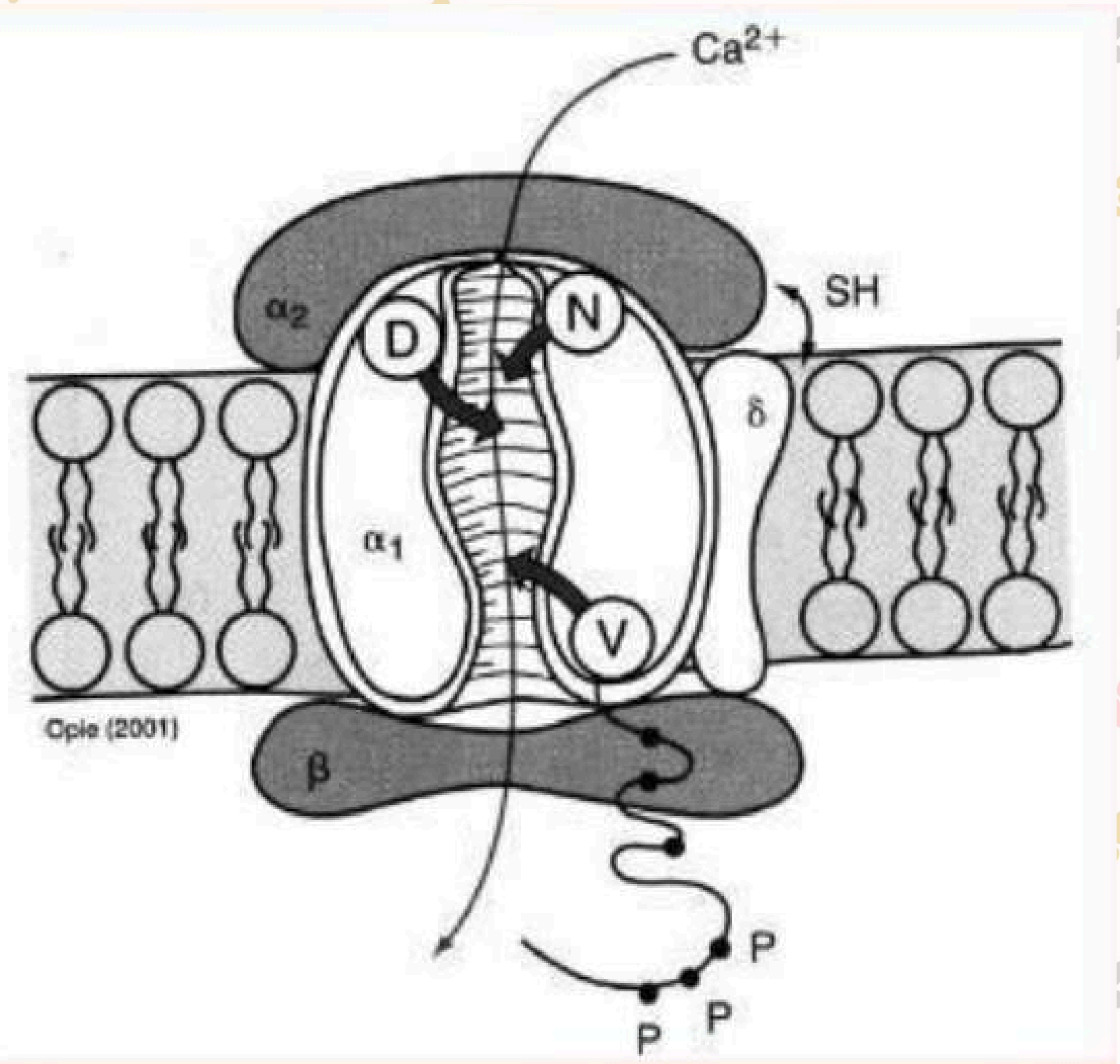




Canaux calciques voltages-dépendants des myocytes vasculaires et cardiaques (Canaux calciques lents de types L) :

Par exemple :

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

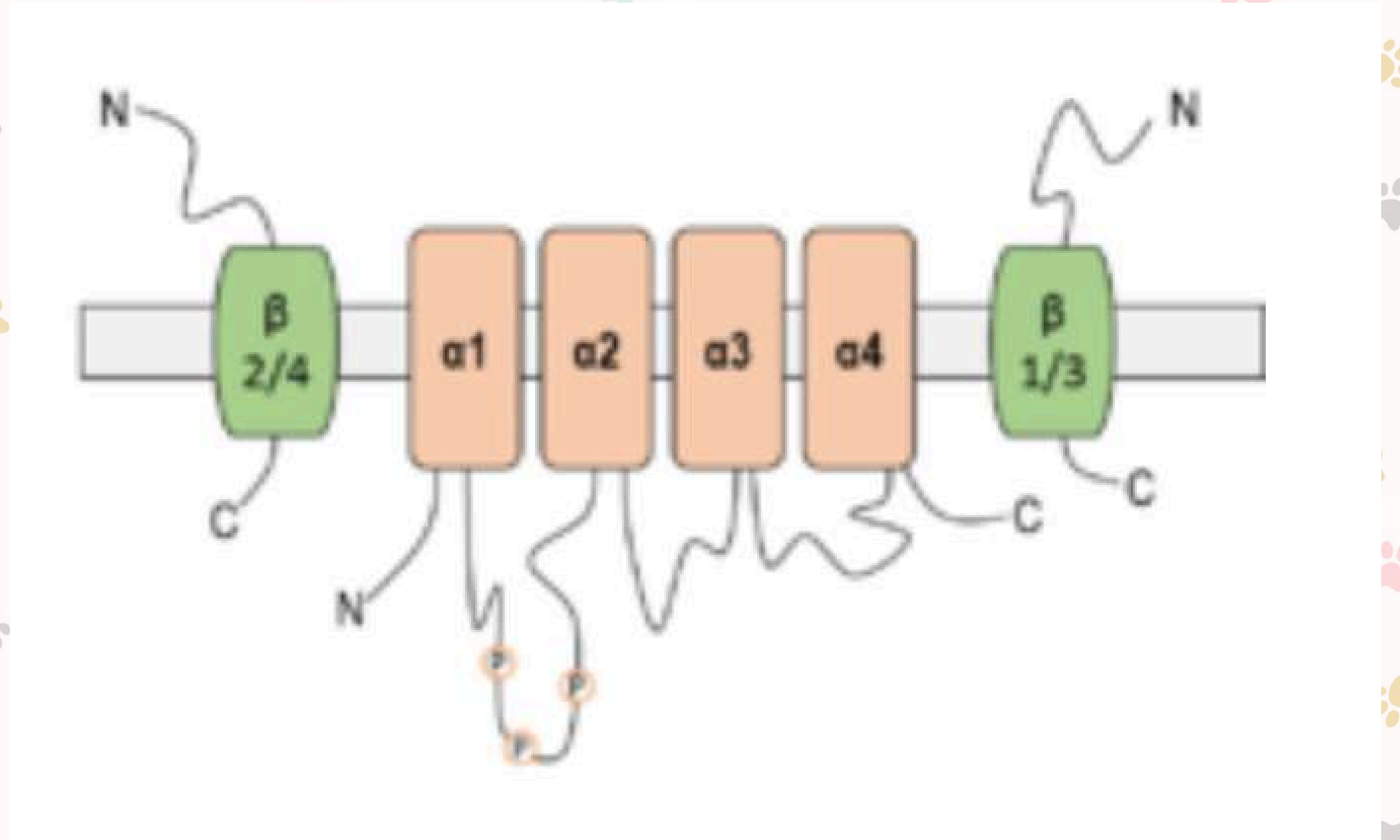




Canaux sodiques voltage dépendants:

Par exemple :

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



Les canaux sensibles aux messagers intracellulaire :



-> Sensibles aux ions potassium K^+

Par exemple : Les canaux potassiques ATP-dépendants (KATP)

Ouverts à l'état basal -> augmentation de l'ATP intracellulaire -> inhibition -> les canaux se ferment
-> augmentation de l'entrée de Ca^{2+} dans la cellule -> 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

1. fermeture des canaux K^+ du au sulfonylurés hypoglycémiantes
2. La fermeture des canaux K^+ provoque une dépolarisation de la membrane.
3. Cette dépolarisation ouvre les canaux calciques voltage-dépendants Ca^{2+}
4. Entrée massive de Ca^{2+} dans la cellule.
5. Le calcium intracellulaire stimule la production d'insuline dans le sang par les cellules β du pancréas.

Systeme de transport et de recapture :



Les transporteurs
=/
d'énergie

Les pompes ioniques
(principalement des enzymes)
=
mécanismes énergétiques
(hydrolyse de l'ATP)

Les co-transporteurs ioniques des tubules rénaux:

=> Ils assurent la réabsorption de la lumière des tubules vers le sang

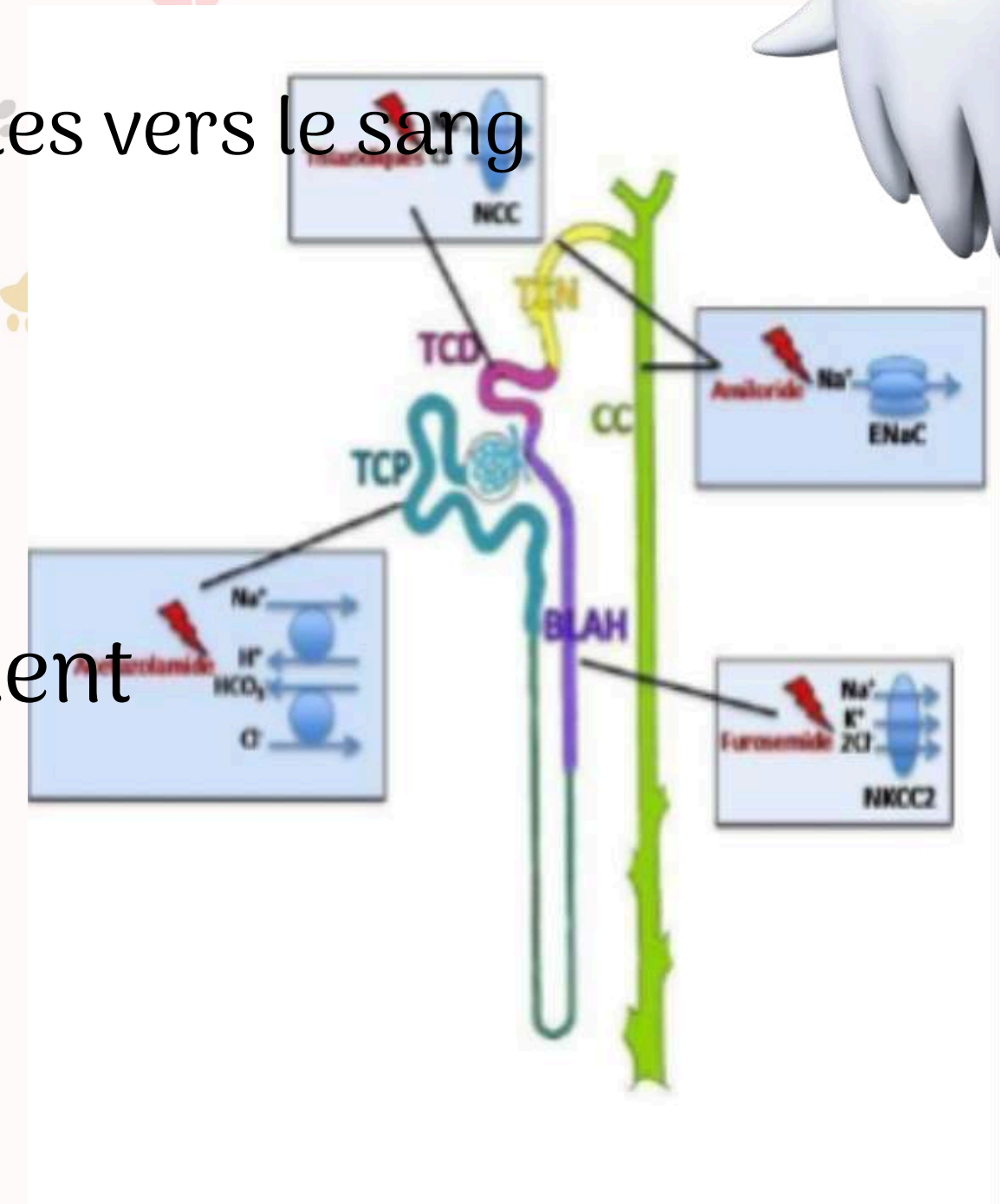
Par exemple :

les diurétiques sont des médicaments qui bloquent

les transporteurs $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$:

-augmentent le volume d'eau dans les urines

-diminuent la PA

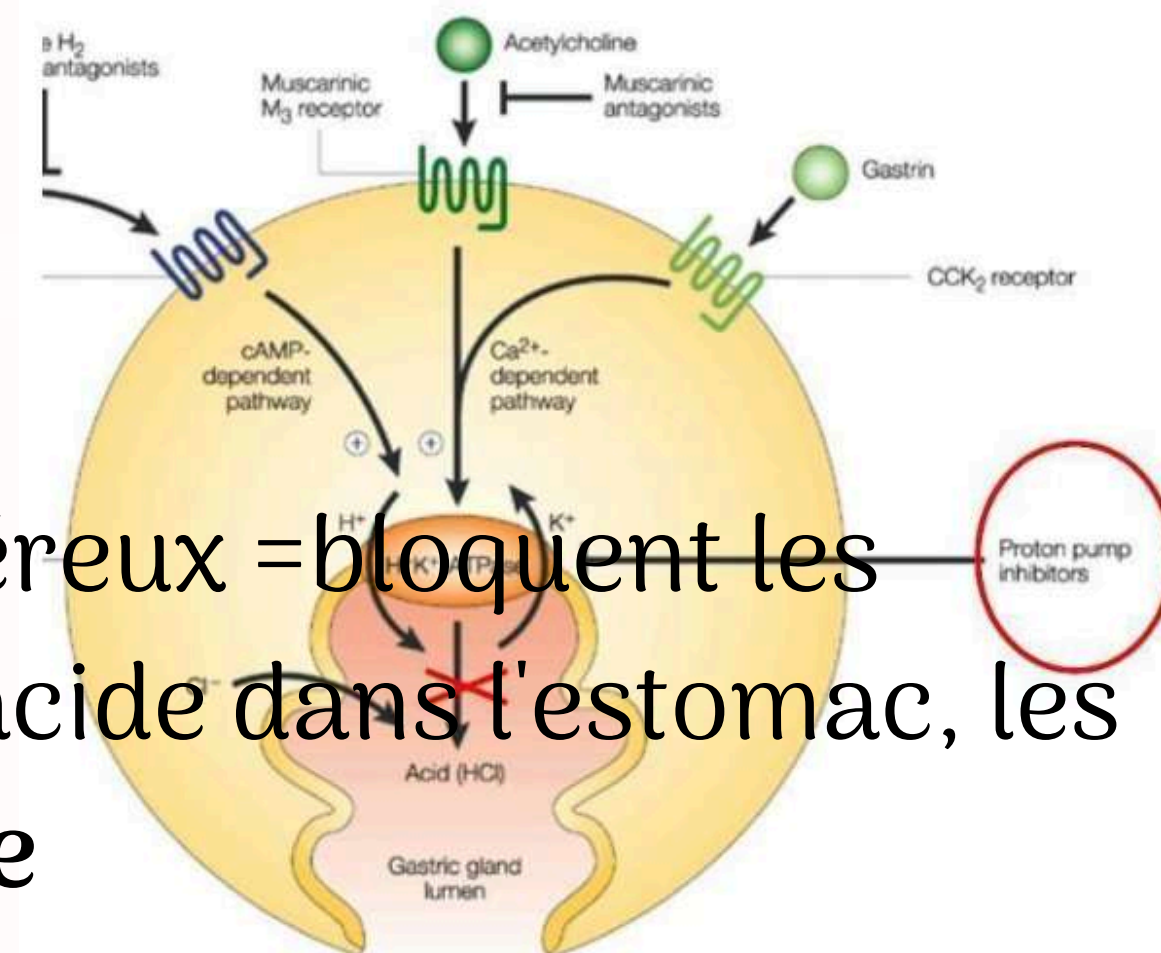


Les pompes à protons au niveau gastrique:

=>Elles déversent de l'acide chlorhydrique au niveau de l'estomac=pH acide.

Par exemple :

Les IPPs (Inhibiteurs de Pompes à Protons) antiulcéreux = bloquent les pompes à protons et donc le déversement de plus d'acide dans l'estomac, les molécules se collent à la pompe de façon **irréversible**

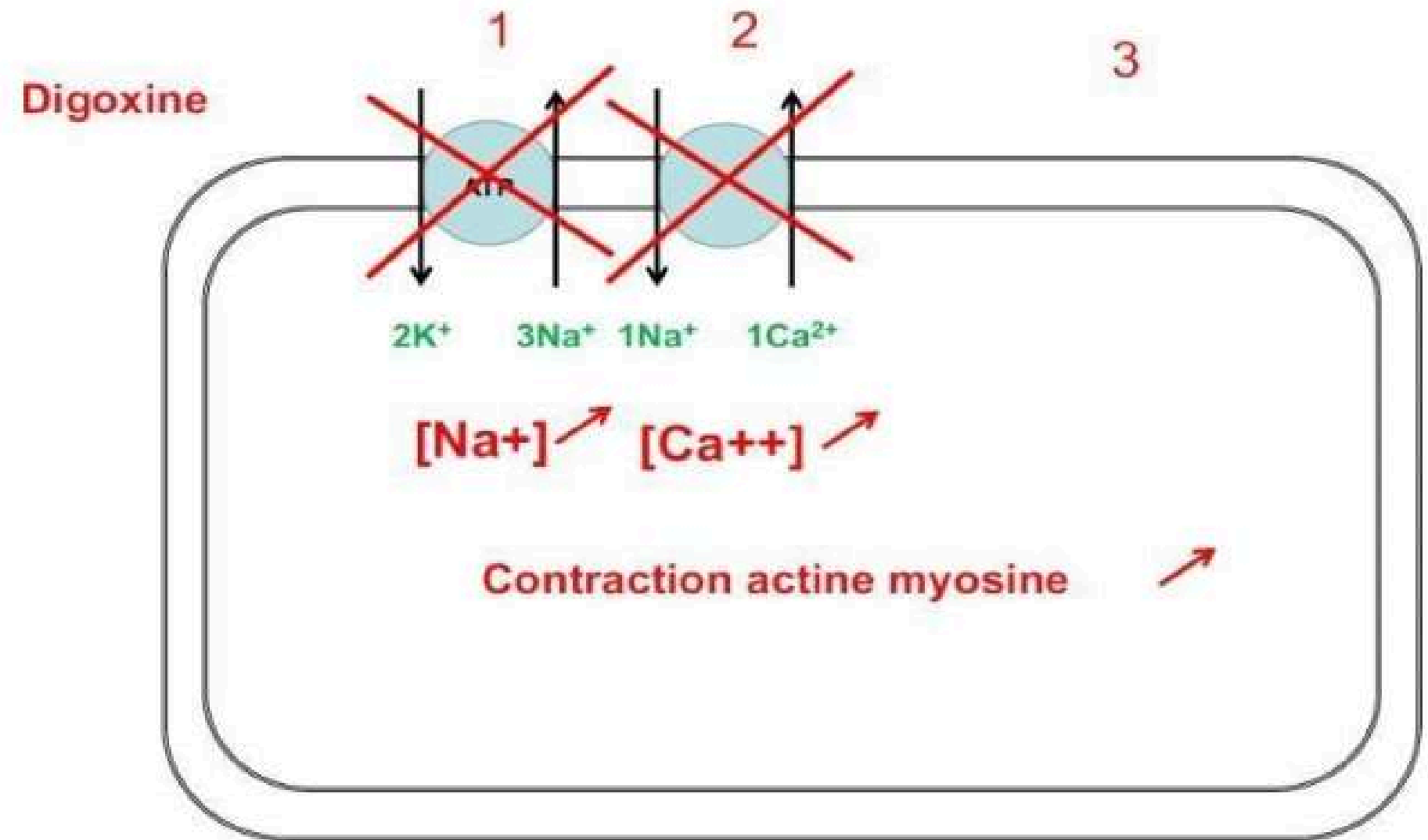


Inhibition de la pompe à sodium $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$:



Digitaliques : (insuffisance cardiaque)

Élévation du taux du calcium et du sodium intracellulaire = cela va augmenter la capacité de contraction cardiaque



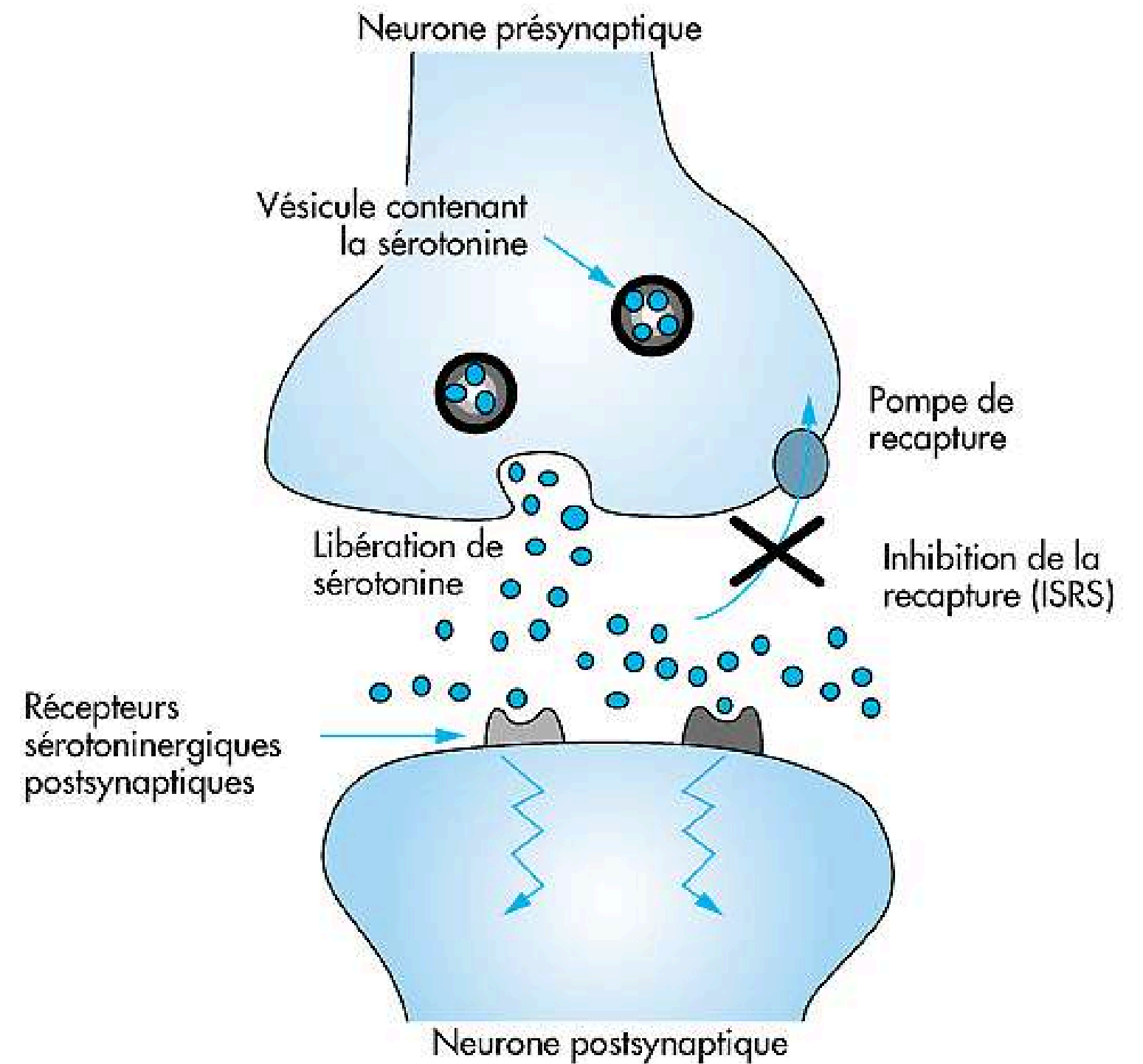
Les systèmes de recapture =SNC=
régule le processus de
neurotransmission :

=>recapture de neuromédiateurs en excès
dans la fente synaptique

=>affinité pour un neuromédiateur
particulier



Il existe des systèmes de recapture pour la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine et
toute une variété d'acides aminés





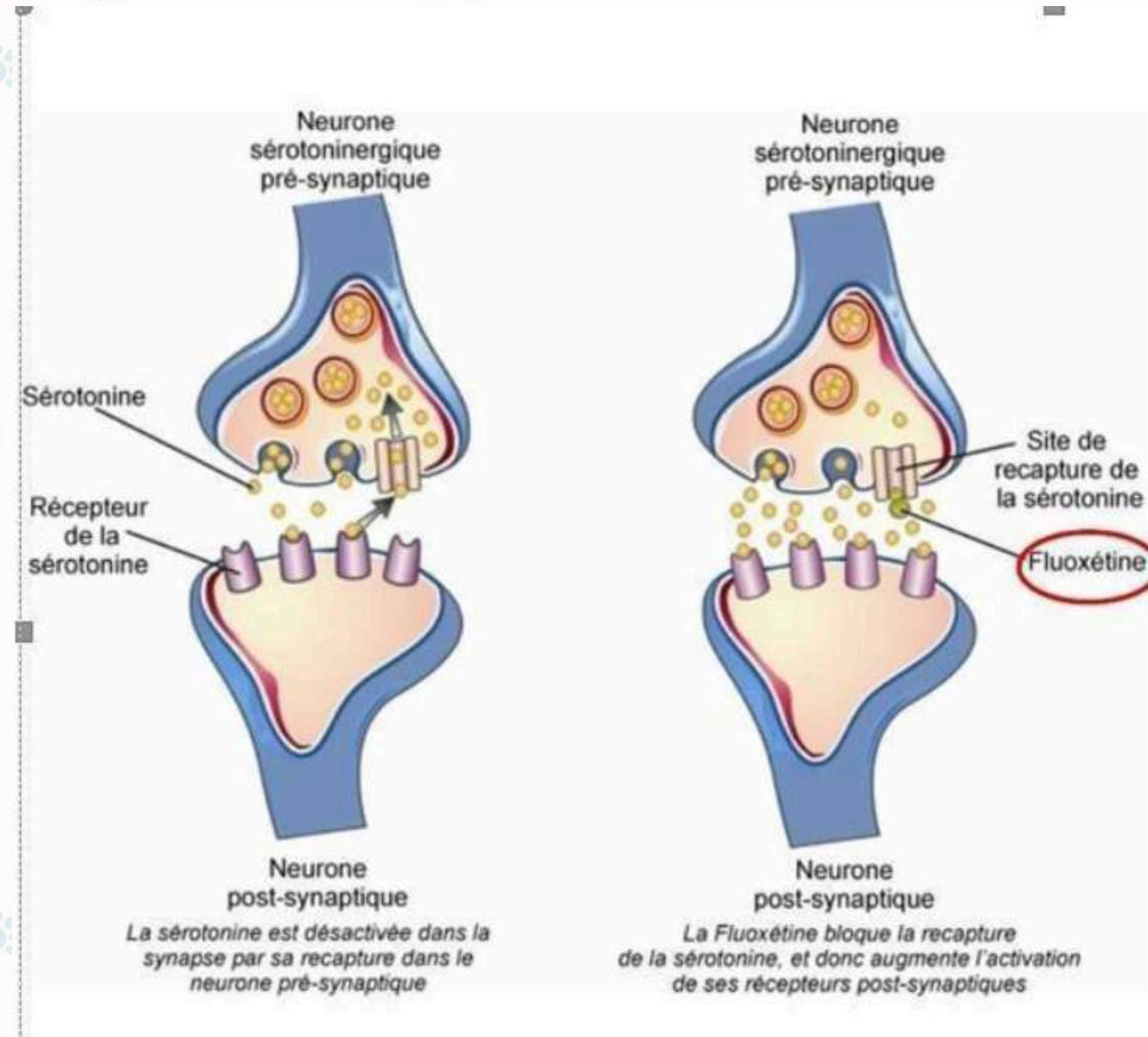
Les inhibiteurs de la recapture des neuromédiateurs : les antidépresseurs

Par exemple :

🐼 Fluoxétine (Prozac) inhibe la recapture de la sérotonine

🐼 Imipramine inhibe la recapture de la noradrénaline

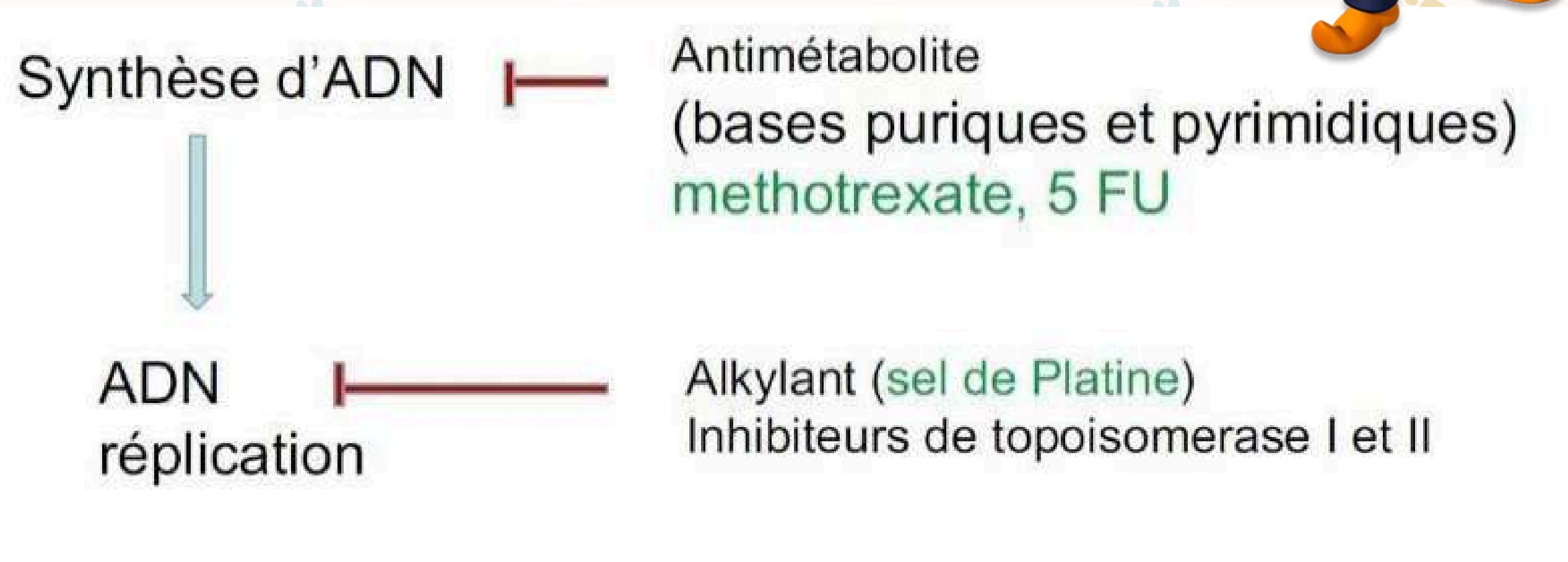
🐼 Venlafaxine inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline



Les acides nucléiques:

Les acides nucléiques (ARN et ADN) sont la cible de :

- Anticancéreux cytotoxiques
- D'Oligonucléotides antisens et ARN interfèrent



Antimétabolites : Insérés dans l'ADN lors de la synthèse

Alkylants : Forment des ponts chimiques entre 2 sites d'un même brin d'ADN / deux brins d'ADN voisins= empêchent la répllication de l'ADN

AUTRES MÉCANISMES:

1- Mécanismes immunologiques : Ac monoclonaux et les protéines de fusions



-> Des anticorps="mab" pour monoclonal antibody

Les anticorps reconnaissent de manière spécifique un antigène porté par une cellule ou un fragment antigénique d'une protéine soluble

=> inhibition

--> Les protéines de fusion = "cept"

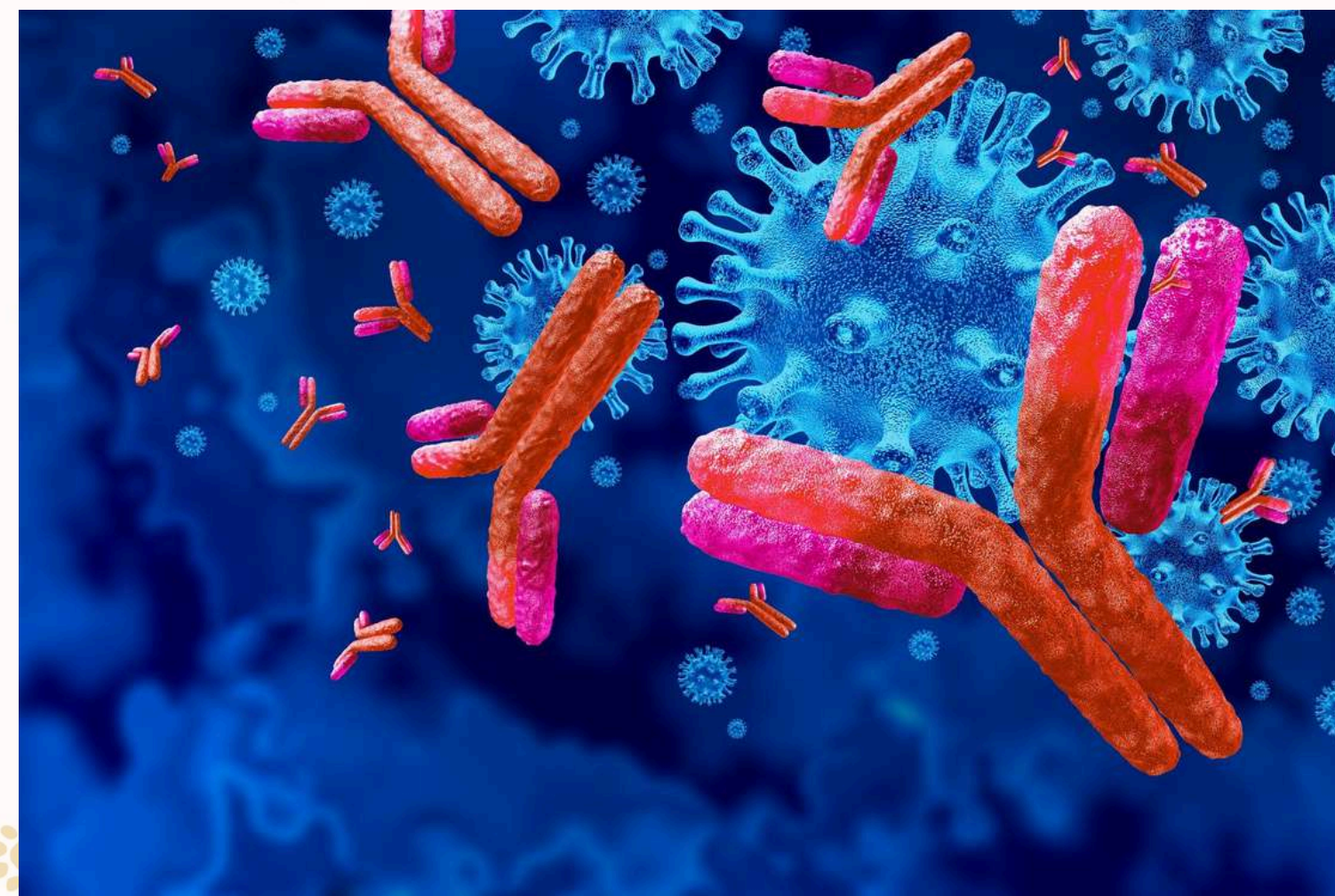
Elles reproduisent des protéines humaines (donc des ligands naturels) qui interviennent dans le contrôle de l'immunité et l'inflammation.



Les Anticorps antagonistes :

=> bloquent la voie de signalisation en aval du récepteur

=> mécanisme complémentaire

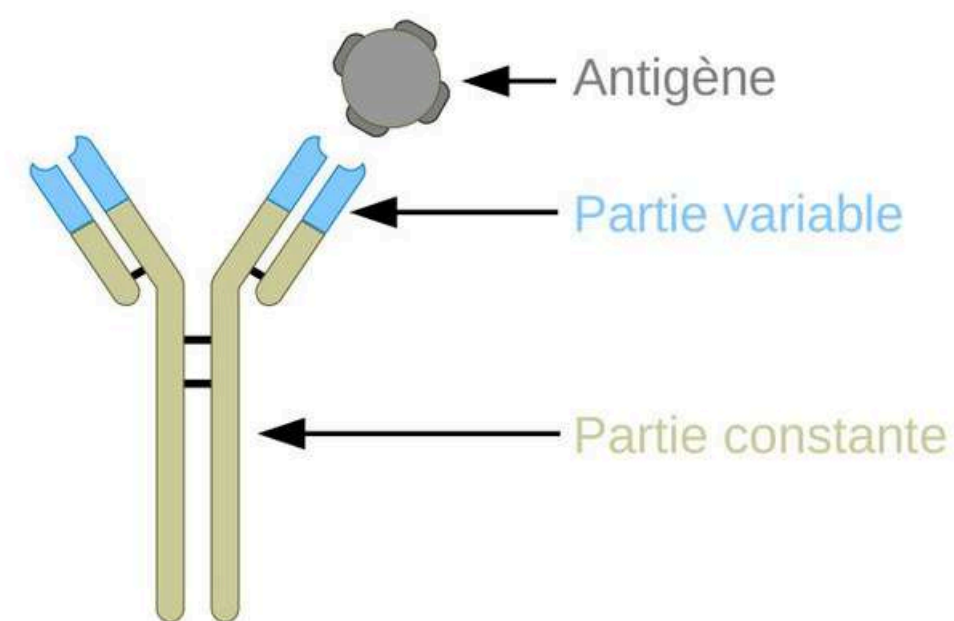


Les Anticorps Neutralisants :

Ils peuvent être dirigés contre un antigène soluble (toxine), particulaire (virus) ou bien contre des cytokines solubles

Les Anticorps cytotoxiques :

=> destruction de la cellule



2-Mécanismes à mode d'action physico-chimique:



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.)	

3-Interactions avec des structures ou des substances exogènes:



Les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu au niveau de ces organismes à l'origine de l'infection= similaires à ceux décrits avant (protéines transmembranaires, transporteurs etc....)

De cette façon, les médicaments anti-infectieux peuvent agir sur des récepteurs cellulaires, des enzymes, des transporteurs ... portés par l'agent infectieux.



**Autre approche :
la vaccination**



CONCLUSION

Les médicaments sont susceptibles d'interagir avec une **grande diversité de cibles** dont plusieurs peuvent parfois être mises en œuvre **simultanément**

Tous les jours on découvre de **nouvelles cibles thérapeutiques**, et on doit donc développer des ligands pour les cibler.