

Les cibles moléculaires des médicaments et mécanismes d'élaboration de la réponse pharmacologique

I. Introduction :

La pharmacodynamie est l'étude des effets biochimiques et physiologiques des principes actifs et de leur mécanisme d'action. (cible - réact - mécanisme).

Les médicaments sont classés selon leur action en 2 catégories :

- Médicaments à action non spécifique :

Certains médicaments n'interagissent pas strictement avec les macromolécules des cellules ; par exemple :

- ⊕ Les antiacides neutralisants (sels d'Aluminium et de magnésium) exercent leur effet tonique au niveau de l'estomac en fixant les ions H^+ .
- ⊕ Les laxatifs osmotiques qui entraînent une hydratation du bol fécal et facilitent ainsi son évacuation.

- Médicaments à action spécifique :

L'effet du médicament est initié en général par sa liaison à une macromolécule de l'organisme ou **cible moléculaire** (généralement une protéine cellulaire ; L'ADN ou l'ARN) il en résulte une réaction ou réponse de la cellule.

II. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteurs des médiateurs de l'organisme :

II.1. Généralité :

1. Définition des récepteurs :

On appelle « récepteur pharmacologique », une structure chimique fonctionnelle sur laquelle la fixation **spécifique** d'un médiateur endogène (hormone, facteurs de croissance ; neuromédiateurs...) ou d'un médiateur venant de l'extérieur (médicament) provoque un stimulus qui est à l'origine de l'effet pharmacodynamique.

2. Caractéristiques des récepteurs :

a. **La nature des récepteurs** : ce sont généralement des macromolécules : Protéiques ; des glycoprotéines ; des polysaccharides ; des complexe proteophospholipidiques ; des acides nucléiques.

b. **Répartition des récepteurs** :

Large : Présence dans de nombreux tissus.

Etroite : Présence dans un seul type de tissu.

NB : un même organe peut contenir plusieurs types de récepteurs à la fois.

3. Le ligands ou médiateurs :

Toute substance capable de se lier au récepteur ou à toute macromolécule de l'organisme (sans préjuger des conséquences de cette fixation).

4. Caractéristiques et nature de la liaison récepteur- ligand :

- La liaison récepteur- ligand est due à des forces de faible intensité. (Liaison hydrogène, liaison ionique, liaison de VAN DER WALLS).
- La liaison covalente n'est pas désirable en pharmacologie parce qu'elle entraîne une liaison irréversible.
- La liaison du ligand se fait au niveau d'une partie particulière du récepteur : le « **site actif** ».
- Elle est assimilée à un modèle **clef-serrure**.

- La liaison récepteur-ligand est régie par la loi d'action de masse.



- La fixation du ligand sur le récepteur répond à plusieurs critères :
 - **L'affinité** (puissance d'interaction)
 - **La réversibilité**
 - **La spécificité** (site spécifique de fixation)
 - **La sélectivité** (existence de sous types pour certains récepteurs).

5. Classification des récepteurs :

- ‡ **Les récepteurs membranaires** : regroupant :

- Récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G
- Récepteurs à activité enzymatique
- Récepteurs canaux

- ‡ **Les récepteurs nucléaires.**

II.2. Les récepteurs membranaires :

1. Récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G :

1.1. Le récepteur transmembranaire :

C'est une glycoprotéine organisée en 7 traversées (hélices). L'extrémité intracellulaire fixe la protéine G.

Exemple de récepteurs couplés à la protéine G :

- 1 ➤ Les récepteurs histaminiques H₁ et H₂.
- 2 ➤ Les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine.
- 3 ➤ Les récepteurs α et β adrénergiques.
- 4 ➤ Les récepteurs de la dopamine.
- 5 ➤ les récepteurs de la sérotonine.
- 6 ➤ les récepteurs de la morphine.
- 7 ➤ Les récepteur B de l'acide γ aminobutyrique GABA.

1.2. La protéine G :

- Elle est localisée à la face interne de la membrane plasmique
- Elle est constituée de 3 sous unités **α ; β ; γ**.
- Les protéines G se distinguent entre elles par la **sous-unité α**
- Les sous- unités β ; γ sont identiques à toutes les protéines G
- Selon les sous- types **α** ; on distingue plusieurs types de protéines G :
 - ‡ **Pro G_s** (Stimulante) : la sous-unité **α_s**
 - ‡ **Pro G_i** (Inhibitrice) : dont les sous-unités α sont : **α_{i1} ; α_{i2} ; α_{i3}**.
 - ‡ **Pro G_t** (Transducine) : la sous-unité **α_t**. elle est représentée dans les cellules en bâtonnets et en cône de la rétine.
 - ‡ **Pro G_o** (Other) : la sous-unité **α_o** ; elle est largement représentée dans le système nerveux central.
 - ‡ **Pro G_q** : la sous-unité **α_q** ; elle est largement répartie dans l'organisme.
- **Rôle** : Les protéines G assurent le couplage stimulus-action ; c.à.d. le couplage entre les récepteurs de surface et le système d'amplification enzymatique qui aboutit à l'apparition de la réponse de la cellule cible.

Cycle fonctionnel des récepteurs couplés à la pro G :

- ✓ Au repos, le site catalytique de la sous unité α est occupé par une molécule de GDP.
- ✓ La liaison d'un ligand au récepteur induit l'activation des protéine G concrétisées par une diminution de l'affinité de la sous unité α pour le GDP et augmentation de son affinité pour le GTP.
- ✓ Il se produit un échange entre le GDP préalablement fixé et le GTP cytosolique.
- ✓ La fixation du GTP induit la dissociation de la sous-unité α du complexe β ; γ et qui va interagir avec un effecteur ; enzyme ou canal ionique pour générer des messagers intracellulaires.
- ✓ Cependant, le GTP est rapidement hydrolysé en GDP et la sous-unité α se trouve occupé par le GDP donc elle va perdre son affinité pour l'effecteur et récupère son affinité pour β ; γ et se ré-associe avec eux pour reformer le trimère à nouveau disponible pour un nouveau cycle d'activation.

1.3. Les effecteurs ; les seconds messagers ; les protéines kinases :

Les principaux effecteurs modulés par interaction avec les sous-unités α des protéines G sont des systèmes enzymatiques générant des médiateurs intracellulaires ; ou des canaux ioniques.

L'activation des effecteurs génère des messagers intracellulaires appelés « **seconds messagers** » qui ont pour rôle la phosphorylation des protéines kinases ou interaction avec des canaux ioniques.

	Effecteurs enzymatiques			Effecteurs canaux
	L'Adénylate -cyclase	Phospholipase		
Effecteurs	<p>- C'est une enzyme membranaire.</p> <p>- Elle peut être activée par α_s ; et inhibée par α_i.</p> <p>- L'Adénylate-cyclase catalyse la formation de l'AMP-cyclique « second messenger », à partir de l'ATP.</p>	<p>La Phospholipase C : Elle est activée par α_{i2}, α_{i3} et α_q; elle catalyse la dégradation du phosphatidyl inositol diphosphate (PIP2) membranaire en inositol triphosphate IP3 cytosolique ; et diacyl glycérol DAG membranaire.</p>	<p>La phospholipase A2 : Catalyse la formation de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. Elle est activée par les protéine G α_{i2} et α_{i3}.</p>	<p>-Canaux sodiques ; calciques et potassique...</p> <p>-Les canaux calciques sont stimulés par la protéine G α_s entraînant leur ouverture.</p>
Seconds messagers	AMP_c	IP3 et DAG	Acide Arachidonique	Dans ce cas, la protéine G agit directement, sur un canal ionique, sans l'intermédiaire d'un second messenger.
	<p>-La synthèse de l'AMP_c et augmentée par l'activation de l'Adénylate-cyclase (α_s) et diminuée par son inhibition (α_i).</p> <p>-L'AMP_c entraîne la phosphorylation des protéines kinases A (PK A) ou activation des canaux ioniques.</p>	<p>IP3 : médiateur hydrosoluble cytosolique ; il agit sur les canaux calciques se trouvant sur le réticulum endoplasmique et entraînant la libération du Ca^{+2} intracellulaire.</p> <p>DAG : est fortement lipophile et reste liée à la membrane. Il active la protéine kinase C (PKC).</p>	Il active une protéine kinase C (PKC) .	
Protéines kinases	Protéine kinase A	Protéine kinase C		
	<p>régule la fonction de diverses protéines cellulaires en catalysant la phosphorylation des enzymes cellulaires.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Enzymes métaboliques ➤ Canaux ioniques ➤ protéines contractiles ➤ Protéine de divisions cellulaires 	Monomère activé par le DAG et l'acide arachidonique.		

Les principales propriétés régulatrices des récepteurs membranaires couplés à la protéine G :

- ❖ Augmentation de la lipolyse (activation d'une lipase)
- ❖ Réduction de la synthèse de glycogène (inactivation du glycogène synthétase)
- ❖ Sécrétion de l'amylase.
- ❖ Contraction des fibres cardiaques et des fibres musculaires lisses.

2. Récepteurs transmembranaires à activité enzymatique :

Ce sont des protéines transmembranaires qui comportent une extrémité extracellulaire fixant le ligand et une extrémité intra cytoplasmique douée d'activité enzymatique

2.2. Les récepteurs à activité Guanylyl-cyclase :

Ces récepteurs sont activés par des médiateurs peptidiques: l'**ANP** = **ANF** (atrium natriuretic peptide) et **BNP** (B-type natriuretic peptide) tous les deux retrouvés en grandes quantité au niveau du cœur ; **CNP** (C- type natriuretic peptide) détecté essentiellement au niveau du système nerveux central.

L'extrémité intra cytoplasmique contient un site catalytique « **Guanylyl-cyclase** » responsable de la formation du **GMPc** à partir du **GTP**, et l'initiation de cascades de réactions par la liaison du **GMPc** aux **protéines kinases** = activation de la **protéine-kinase G (PK G)**, ou des **canaux ioniques**, ou **Phosphodiesterase**.

Les effets physiologiques générés sont:

- ✓ Augmentation de la natriurèse et la diurèse
- ✓ Relaxation des muscles lisses vasculaire avec diminution de la pression sanguine.
- ✓ Contrôle la vision.

2.3. Les récepteurs à activité Tyrosine-kinase :

Ils sont caractérisés par un domaine extracellulaire qui comporte le site de liaison du médiateur et une extrémité cytoplasmique qui porte l'activité enzymatique « **tyrosine-kinase** ».

La stimulation de ces récepteurs provoque une **autophosphorylation** du récepteur lui même (phosphorylation des résidus tyrosyl) et **phosphorylation** des autres **protéines cytosolique**.

On trouve dans cette famille : le récepteur de l'**insuline** (constitué de 2 sous-unités α extracellulaires fixant l'insuline et 2 sous- unité β intracellulaires à activité tyrosyl-kinase); et les récepteurs des **facteurs de croissance** (facteur de croissance épidermique ; des plaquettes ; des fibroblastes...).

3. Les récepteurs membranaires assurant la fonction du canal ionique (Récepteurs canaux) :

- ✓ Ils comportent tous une protéine transmembranaire composé de sous-unités délimitant un canal ionique central.
- ✓ Ils sont activés par **liaison des médiateurs**.
- ✓ Les ligands sont généralement des hormones; neuromédiateurs et des **facteurs de croissances**.
- ✓ Les canaux sont spécifiques des ions **Na⁺**, **Ca²⁺**; **K⁺**; **Cl⁻**.
- ✓ Ils n'agissent pas par l'intermédiaire de second messenger.

a. Les récepteurs canaux à activité cationique (excitateur) :

Exemple : Récepteur nicotinique de l'acétyl choline (ACH):

- Ils sont localisés au niveau du système nerveux central (synapse ganglionnaire et la plaque motrice).
- Le domaine extracellulaire contient des sites de fixation de l'ACH (2 molécules).
- la fixation de L'ACH sur le récepteur provoque l'ouverture du canal aux ions Na⁺ et Ca²⁺ avec apparition du phénomène de dépolarisation ; cette dernière provoque la propagation de l'influx nerveux (**potentiel d'action excitateur**).

b. Les récepteurs canaux à activité anionique (inhibiteurs) :

Exemple : Récepteur A du GABA (Récepteur GABA-A) :

- Ils sont localisés au niveau du système nerveux central.
- Ce récepteur fixe 2 molécules du GABA à la fois.
- La fixation du GABA entraîne l'ouverture du canal et l'entrée de l'ion Cl⁻, avec apparition d'hyperpolarisation et un potentiel d'action inhibiteur.

II.3. Les récepteurs nucléaires :

- ❖ Ils constituent une famille de protéine, se liant à des gènes pour augmenter ou réprimer leur transcription en ARN_m (Modification de la synthèse de protéines).

- ❖ Les ligands des récepteurs nucléaire sont souvent de nature lipidiques : hormones stéroïdes (progestérone, œstrogène, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes...), hormones thyroïdiennes T3 et T4), l'acide rétinoïque et la vitamine D; Prostaglandine et prostacycline.
- ❖ Tous les récepteurs des ligands cités ci-dessus sont à localisation nucléaire à l'exception des récepteurs des corticostéroïdes (cortisol) sont cytosolique.

III. Les protéines cibles assurant le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite :

III.1. Les canaux ioniques :

1. Les canaux sodiques :

- ✦ Ce sont des glycoprotéines localisées au niveau des neurones, cellules striées squelettiques et cardiaque.
- ✦ Ce sont des canaux dépendant du potentiel (voltage dépendant).
- ✦ L'activation des canaux sodiques (ouverture) est responsable de la phase de dépolarisation assurent la conduction du potentiel d'action.

Médicaments agissant sur les canaux Na⁺

Molécules	Mode d'action	Usage thérapeutique
Cocaïne/ Procaine	Inhibition des canaux Na ⁺	Anesthésique local

2. Les canaux potassiques :

L'activation des canaux potassique (ouverture entraine un efflux de l'ion K⁺ qui assure la repolarisation de la membrane cytoplasmique.

La diversité structurale des canaux K⁺ est associée à une diversité fonctionnelle.

- ✓ Les canaux potassiques dépendants du voltage
- ✓ Les canaux potassiques régulés via la concentration cytosolique du Ca²⁺ : activés par l'augmentation du Ca²⁺ cytosolique.
- ✓ Les canaux potassiques intervenant comme effecteur lors de la stimulation des récepteurs couplés à la protéine G

Les médicaments agissant sur les récepteurs potassiques

Classe pharmacologique	Molécule	Mécanisme d'action	Usage thérapeutique
Anti arythmique	Amidarone	Inhibition des canaux K ⁺	En cas d'arythmie

3. Les canaux calciques :

- L'ouverture des canaux calciques entraine un influx de Ca²⁺.
- L'activation des canaux calcique déclenche:
 - La sécrétion des neuromédiateurs au niveau des extrémités axonales
 - Des phénomènes contractiles.
 - Des phénomènes métaboliques.

Exemple de médicaments agissant sur les canaux calciques

Classification	Molécule	Usage thérapeutique
Médicaments bloqueurs des canaux Ca ²⁺	Nifédipine; Nicardipine	Angine de poitrine
	Verapamil	Arythmie cardiaque Hypertension artérielle

4. Mécanisme d'action des médicaments interagissant avec les canaux ioniques voltage-dépendants :

L'accès et l'affinité apparente du médicament pour son site de reconnaissance dépend de l'état fonctionnel du canal ionique.

Certains médicaments modulateurs des canaux ioniques sont responsables:

- ❖ Une diminution de l'ouverture des canaux :
- ❖ D'une augmentation de l'ouverture des canaux par fixation sur le site de reconnaissance lorsque le canal est activé et maintenu dans cet état.

III.2. Les pompes ioniques :

Ce sont des systèmes actifs capables de transporter des ions de part et d'autres de la membrane cellulaire contre un gradient de concentration en impliquant une source d'énergie.

Elles permettent de maintenir un gradient ionique (potentiel transmembranaire), de garantir l'équilibre biologique (maintenir l'homéostasie), et d'intervenir dans des fonctions spécifiques (sécrétion d' H^+).

On distingue :

1. Les systèmes dépendants de l'hydrolyse de l'ATP:

a) Na^+/K^+ ATPase :

b) H^+/K^+ ATPase de la cellule gastrique :

2. Les systèmes dépendants d'un mouvement d'ion :

a) Co-transporteur $Na^+/K^+/Cl^-$

b) Co-transporteur Na^+/H^+

IV. Les protéines cibles à rôle enzymatique dans une voie métabolique :

Médicaments	Utilisation thérapeutique	Enzyme inhibée	Type d'inhibition
Acide acétyl salicylique/Indométacine	Anti inflammatoire	Cyclo oxygénase	Irréversible
Allopurinol	Antigoutteux	Xanthine oxydase	Réversible
Captopril	Anti hypertenseur	Enzyme de conversion	Réversible