

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

## I. Introduction :

Les médicaments sont classés selon leur action en 2 catégories :

- **Médicaments à action non spécifique :**
- **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.

Selon le rôle de ces cibles moléculaires dans la cellule, on distingue :

- Les protéines cibles jouant le rôle de **récepteurs** des médiateurs de l'organisme.
- Les protéines cibles assurant le **passage transmembranaire** d'un ion ou d'un métabolite.
- Les protéines cibles à rôle **enzymatique** dans une voie métabolique.

## 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 ou d'un médiateur venant de l'extérieur (médicament) provoque un stimulus qui est à l'origine de l'effet pharmacodynamique.

#### 2. 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).

#### 3. Caractéristiques de la liaison récepteur- ligand :

- **L'affinité** (puissance d'interaction)
- **La réversibilité**
- **La spécificité** (site spécifique de fixation)
- **La sélectivité** (existence de sous types pour certains récepteurs).

#### 4. Classification des récepteurs :

On distingue :

- ✚ **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 :

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>.</li> <li>- Les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine.</li> <li>- Les récepteur B de l'acide <math>\gamma</math> aminobutyrique GABA</li> <li>- Les récepteurs <math>\alpha</math> et <math>\beta</math> adrénérgiques.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les récepteurs de la sérotonine</li> <li>- Les récepteurs de la morphine.</li> <li>- Les récepteurs de la dopamine</li> </ul> |
|---|--|

#### 1.2. La protéine G :

- Elle est localisée à la face interne de la membrane plasmique, et constituée de 3 sous unités  **$\alpha$  ;  $\beta$  ;  $\gamma$** .
- Les protéines G se distinguent entre elles par la **sous-unité  $\alpha$**
- Les sous- unités  $\beta$  ;  $\gamma$  sont identiques à toutes les protéines G
- Chaque type de  **$\alpha$**  interagit avec un groupe de récepteur et active un effecteur donné.
- La sous unité  **$\alpha$**  possède :
  - Site de liaison au récepteur.
  - Site de liaison à l'effecteur.
  - Site de liaison au GDP et GTP.
  - Structure d'encrage à la membrane.
- Selon les sous- types  **$\alpha$**  ; on distingue plusieurs types de protéines G :

- ✚ **Pro G<sub>s</sub>** (Stimulante) : la sous-unité  $\alpha_s$
- ✚ **Pro G<sub>i</sub>** (Inhibitrice) : dont les sous-unités  $\alpha$  sont :  $\alpha_{i1}$  ;  $\alpha_{i2}$  ;  $\alpha_{i3}$ .
- ✚ **Pro G<sub>t</sub>** (Transducine) : la sous-unité  $\alpha_t$ . elle est représentée dans les cellules en bâtonnets et en cône de la rétine.
- ✚ **Pro G<sub>o</sub>** (Other) : la sous-unité  $\alpha_o$  ; elle est largement représentée dans le système nerveux central.
- ✚ **Pro G<sub>q</sub>** : la sous-unité  $\alpha_q$  ; elle est largement répartie dans l'organisme.

**Cycle fonctionnel des récepteurs couplés à la pro G :**

- ✓ Au repos, le site catalytique de la sous unité  $\alpha$  est occupé par une molécule de GDP.
- ✓ La liaison d'un ligand au récepteur induit l'activation des protéines G concrétisées par une diminution de l'affinité de la sous unité  $\alpha$  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  $\alpha$  du complexe  $\beta$  ;  $\gamma$  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  $\alpha$  se trouve occupé par le GDP donc elle va perdre son affinité pour l'effecteur et récupère son affinité pour  $\beta$  ;  $\gamma$  et se ré-associe avec eux pour reformer le trimère à nouveau disponible pour un nouveau cycle d'activation.

**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.

**1.2. Les effecteurs ; les seconds messagers ; les protéines kinases :**

Les principaux effecteurs modulés par interaction avec les sous-unités  $\alpha$  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 des canaux ioniques.

Effecteurs	Effecteurs enzymatiques		Effecteurs canaux
	L'Adénylate –cyclase	Phospholipase	
- Enzyme membranaire. - Activée par $\alpha_s$ ; et inhibée par $\alpha_i$ . - catalyse la formation de l'AMP-cyclique« second messenger », à partir de l'ATP.	<b>La phospholipase C :</b> activée par $\alpha_{i2}$ ; $\alpha_{i3}$ et $\alpha_q$ : elle catalyse la dégradation du phosphatidyl inositol diphosphate (PIP2) membranaire en <b>inositol triphosphate IP3</b> cytosolique ; et <b>diacyl glycérol DAG</b> membranaire.	<b>La phospholipase A2 :</b> Catalyse la formation de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. Elle est activée par les protéine G $\alpha_{i2}$ et $\alpha_{i3}$ .	-Canaux sodiques ; calciques et potassique... -Les canaux calciques sont stimulés par la protéine G $\alpha_s$ entraînant leur ouverture.
<b>Seconds messagers</b> -La synthèse de l'AMPc et augmentée par l'activation de l'Adénylate-cyclase ( $\alpha_s$ ) et diminuée par son inhibition ( $\alpha_i$ ). - entraîne la phosphorylation des protéines kinases A ( <b>PK A</b> ) ou activation des canaux ioniques.	<b>IP3</b> :médiateur hydrosoluble cytosolique ; il agit sur les canaux calcique se trouvant sur le réticulum endoplasmique et entraînant la libération du $Ca^{+2}$ intracellulaire. <b>DAG</b> : est fortement lipophile et reste liée à la membrane. Il active la <b>protéine kinase C (PKC)</b> .	<b>Acide Arachidonique</b> Il active une <b>protéine kinase C (PKC)</b> .	Dans ce cas, la protéine G agit directement, sur un canal ionique, sans l'intermédiaire d'un second messenger.
<b>Protéines kinases</b> Tétramère qui régule la fonction de diverses protéines cellulaires en catalysant la phosphorylation des enzymes cellulaires (inhibition ou activation). ➤ Enzymes métaboliques ➤ Canaux ioniques ➤ protéines contractiles ➤ Protéine de divisions cellulaires	<b>Protéine kinase A</b> Monomère activé par le DAG et l'acide arachidonique.		
	<b>Protéine kinase C</b>		

## 2. Récepteurs transmembranaires à activité enzymatique :

### Les récepteurs à activité Tyrosine-kinase :

L'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  $\alpha$  extracellulaires fixant l'insuline et 2 sous-unité  $\beta$  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) :

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

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

- Ils sont composés de 5 sous unités délimitant un canal ionique.
- 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  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$  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) :

- Ce sont des hétéro-pentamères délimitant un canal sélectif de l'ion  $\text{Cl}^-$ .
- 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  $\text{Cl}^-$ , avec apparition d'hyperpolarisation et un potentiel d'action inhibiteur.

## II.3. Les récepteurs nucléaires :

- ❖ Ils constituent une famille de protéine, se liant à la région promotrice des gènes pour augmenter ou réprimer leur transcription en  $\text{ARN}_m$  (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), la vitamine D et A; 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 :

On distingue dans ce groupe les divers canaux ioniques dépourvus de rôle récepteur d'un médiateur, et les pompes ioniques.

### 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 Inhibants les canaux  $\text{Na}^+$  :** Cocaïne/ Procaine (Anesthésiques locaux), Quinidine (Anti arythmique cardiaque).

#### 2. Les canaux potassiques :

L'activation des canaux potassique (ouverture entraîne un efflux de l'ion  $\text{K}^+$  qui assure la repolarisation de la membrane cytoplasmique.

La diversité structurale des canaux  $\text{K}^+$  est associée à une diversité fonctionnelle.

- ✓ Les canaux potassiques dépendants du voltage
- ✓ Les canaux potassiques régulés via la concentration cytosolique du  $\text{Ca}^{2+}$  : activés par l'augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  cytosolique.

**Les médicaments Inhibants les récepteurs potassiques :** Amiodarone (Anti arythmique).

#### 3. Les canaux calciques :

- L'ouverture des canaux calciques entraîne un influx de  $\text{Ca}^{2+}$ .
- L'activation des canaux calcique déclenche:
  - La sécrétion des neuromédiateurs au niveau des extrémités axonales
  - Des phénomènes contractiles.

➤ Des phénomènes métaboliques.

**Exemple de médicaments** bloqueurs des canaux  $Ca^{2+}$  : Nifédipine; Nicardipine, Verapamil (antihypertenseurs)

### 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.

On distingue :

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

##### $H^+$ / $K^+$ ATPase de la cellule gastrique :

Localisé au niveau des cellules pariétales des microvillosités de l'estomac. Elle transporte les ions  $H^+$  vers la lumière de l'estomac contre les ions  $K^+$  en utilisant l'ATP comme source d'énergie.

Ex : L'Oméprazole est un inhibiteur spécifique de cette pompe ; il en résulte une diminution de l'acidité gastrique qui crée une situation favorable à la guérison des lésions ulcéreuses.

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

##### Co-transporteur $Na^+/K^+/Cl^-$

Complexe protéique localisé sur le pôle luminal des cellules épithéliales de l'anse de Henlé où il assure la réabsorption tubulaire des 3 ions :  $1Na^+/1K^+/2Cl^-$ .

Ex : Les diurétiques (furosémide) inhibent ce complexe.

### 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
Méthotrexate	Anti cancéreux	Dihydrofolate réductase	Réversible
Sélegiline	antiparkinsonien	Mono amino oxydase B	Réversible
Toloxatone	Anti dépresseur	Mono amino oxydase A	Réversibles