

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

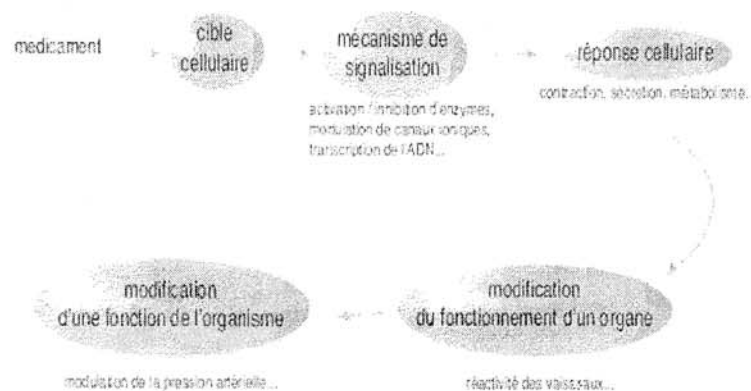
Faculté de Médecine de CONSTANTINE

Département de Médecine

PHARMACODYNAMIE II: LES CIBLES PHARMACOLOGIQUES

Introduction :

L'effet de la plupart des médicaments résulte de leur interaction avec une cible cellulaire, cette interaction déclenche des mécanismes de signalisation (amplification du signal) qui aboutissent à une réponse cellulaire, cette dernière va engendrer une modification du fonctionnement d'un organe puis d'une fonction de l'organisme (idéalement une fonction altérée par une pathologie).



Il existe plusieurs catégories de cibles pharmacologiques qui peuvent être classées comme suit :

1. Les récepteurs
2. Les canaux ioniques
3. Les enzymes
4. Les systèmes de transport et de recapture
5. Autres

1. Les récepteurs :

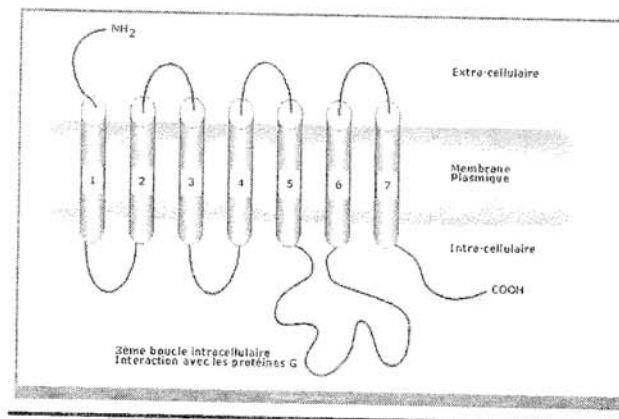
Macromolécules dont la fonction est de lier un ligand (ici le médicament) et de convertir cette interaction en un effet (modification du fonctionnement cellulaire).

Pour cela, ces récepteurs peuvent être couplés avec des enzymes ou des canaux ioniques.

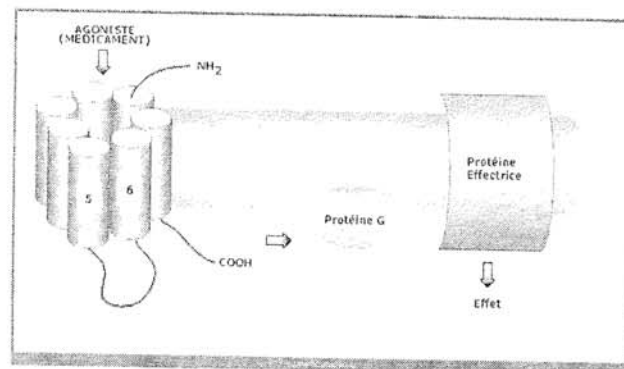
Il en existe quatre types:

- Récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G.
- Récepteurs transmembranaires à activité enzymatique (Récepteurs-enzymes).
- Les récepteurs transmembranaires assurant la fonction de canal ionique (Récepteurs-canaux).
- Les récepteurs nucléaires (intracellulaires).

a) Les récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G :



L'association du ligand à ce type de récepteur engendre un changement de conformation du récepteur qui lui permet d'entrer en contact avec une protéine G (protéine liant les nucléotides guanyliques) qui va moduler l'activité d'une enzyme ou d'un canal ionique.



Les protéines G sont situées sur la face interne de la membrane plasmique, formées de 3 sous-unités (α , β , γ).

Différentes protéines G qui se différencient essentiellement par la structure de la sous-unité α
 → Différents types de protéines G: Gs, Gi, Gp, Go (other ou autre Ex: Gk, GCa...).

Aussi il existe plusieurs effecteurs : 3 types à distinguer

- ✓ Système Adénylcyclase/AMP cyclique
- ✓ Système phospholipase C/inositol phosphate
- ✓ Canaux ioniques

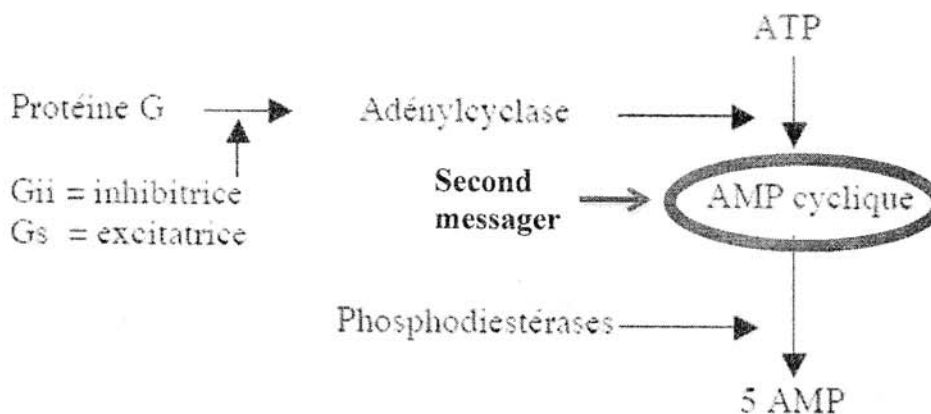
L'interaction des différentes protéines G avec les différents effecteurs se fait comme suit :

Famille	Effecteur
Gs	Adénylate cyclase (+)
Gi	Adénylate cyclase (-) Canaux potassique (-) Phospholipase C (-)
Gp	Phospholipase C (+)
Go	Courant calcique (-)

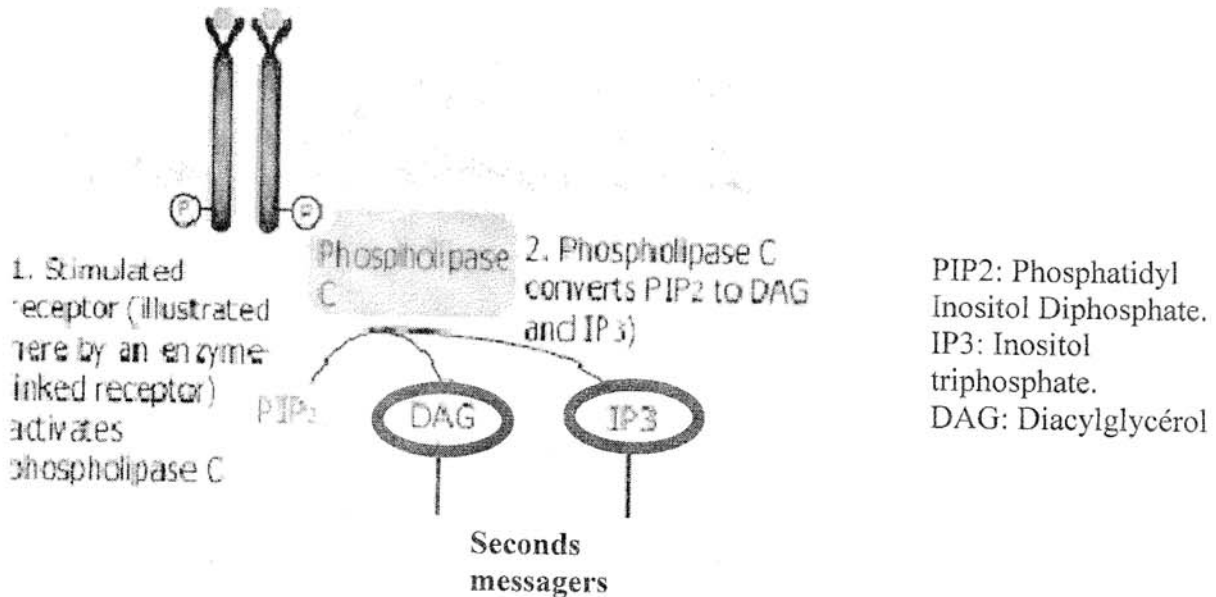
(+) : Stimulation

(-) : Inhibition

➤ **Le système Adénylcyclase/AMP cyclique:**



➤ Le système phospholipase C/inositol phosphate:

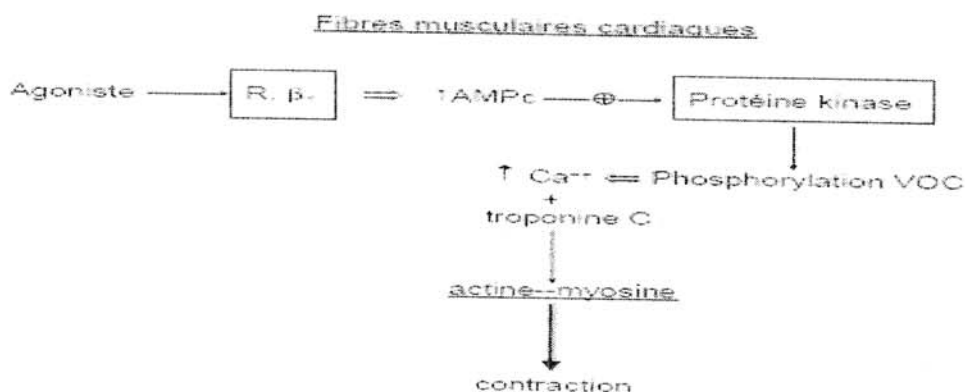


➤ Le système des canaux ioniques :

Dans ce cas, la protéine G agit directement, sur un canal ionique, sans l'intermédiaire d'un second messenger.

La protéine G_{Ca} → l'ouverture de canaux calciques, la protéine G_k celle de canaux potassiques, aboutissant dans les deux cas à l'hyperpolarisation de la cellule.

Exemple : Conséquences de la stimulation d'un récepteur β₁-adrénergique (récepteur couplé à la protéine G situé au niveau du cœur).



b) Les récepteurs-canaux:

Comportent tous une protéine trans-membranaire composée de sous unités qui délimitent un canal ionique central dont l'ouverture dépend directement du ligand.

Les canaux sont spécifiques d'ions: Na⁺, Ca²⁺, K⁺, Cl⁻.

Activés par : Hormones, Neuromédiateurs, facteurs de croissance.

Ils sont nommés en fonction de leur ligand naturel.

Il en existe deux types :

➤ **Récepteurs cationiques excitateurs (Na^+ , K^+ , Mg^{++} , Ca^{++})**

Liaison du ligand → ouverture du canal → Dépolarisation de la membrane → Potentiel d'action.

Exemple: Récepteurs nicotiques de l'Acétylcholine.

➤ **Récepteurs anioniques inhibiteurs (Cl^- , CH_3COO^- , PO_4^{3-})**

Liaison du ligand → ouverture du canal → Réduction de l'excitabilité cellulaire (PPSI : Potentiel post-synaptique inhibiteur).

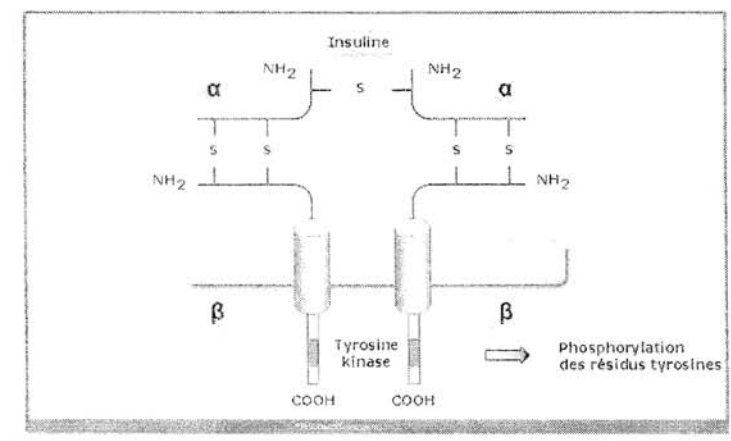
Exemple: Récepteurs A du GABA.

c) Les récepteurs-enzymes:

Associent sur une même protéine de la membrane plasmique les fonctions réceptrice (liaison du médiateur) et effectrice (activité enzymatique à l'origine de la transduction intracellulaire du message) = Récepteurs catalytiques

L'activité enzymatique peut être de plusieurs types: Tyrosine-kinase, Tyrosine-phosphatase et guanylate cyclase.

Exemple: récepteurs de l'insuline.



d) Les récepteurs intra-cellulaires:

Certains médicaments sont capables de franchir les membranes et de se lier à des récepteurs intracellulaires qui sont nucléaires ou cytoplasmiques (ligands lipophiles).

Leur stimulation peut être suivie de la transcription de gènes, donc de la synthèse de protéines, de leur modulation ou de leur inhibition.

Exemples: hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes, acide rétinoïque, vitamine D...

2. Les canaux ioniques :

Ce sont des protéines transmembranaires permettant le passage sélectif de certains ions (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- , ...) suivant les gradients électrochimiques.

Elles jouent un rôle essentiel dans l'excitabilité cellulaire, le déclenchement et la propagation du potentiel d'action.

On distingue 3 grandes familles de canaux ioniques directement activés par les médicaments:

- Le récepteur protéine-canal (voir partie 1. récepteurs).
- Les canaux voltage-dépendants ou «voltage-operated channels» (VOC)
- Les canaux ioniques dont l'ouverture est déclenchée par une variation de la concentration intracellulaire de messagers intracellulaires

➤ **Les canaux voltage-dépendants ou «voltage-operated channels» (VOC)**

Leur ouverture est activée par la modification de la polarité membranaire (dépolariation de la membrane cellulaire).

Spécifiques d'ion (Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- , ...).

Ils peuvent être bloqués par des antagonistes (exemples : canaux Ca^{2+} et anticalciques, canaux Na^+ et anesthésiques locaux).

➤ **Les canaux ioniques dont l'ouverture est déclenchée par une variation de la concentration intracellulaire de messagers intracellulaires :**

Ce sont des canaux potassiques ATP-dépendants (K_{ATP}) ou canaux potassiques Ca^{2+} -dépendants (K_{Ca})

Leur ouverture entraîne une dépolariation ou une hyperpolarisation de la membrane.

Elle peut être provoquée par des agonistes (exemple : **Nicorandil** ou ouvreur des canaux potassiques, impliqués dans la relaxation du muscle lisse vasculaire).

Bloquée par des antagonistes (exemple : **Sulfamides hypoglycémiants**).

3. Les enzymes :

L'ensemble de l'organisme contient une grande variété d'enzymes qui sont des cibles potentielles pour des médicaments qui vont, directement ou indirectement, stimuler ou inhiber l'activité de l'enzyme.

Il en existe deux types:

- ✓ Récepteurs-enzymes (voir partie 1. récepteurs)
- ✓ Les enzymes non couplés à un récepteur

➤ Les enzymes non couplés à un récepteur :

De nombreux médicaments agissent directement sur des enzymes, sans passer par un système de récepteurs.

Dans la plupart des cas il s'agit d'une inhibition.

Par un mécanisme compétitif ou non compétitif.

Exemples :

Médicament	Enzyme
Aspirine	Cyclo-oxygénase
Allopurinol	Xanthine oxidase
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Enzyme de conversion de l'angiotensine
Sélégiline	MAO-B

4. Les systèmes de transport et de recapture :

a) Les systèmes de transport :

Le transport des ions et des petites molécules à travers les membranes cellulaires nécessite généralement une protéine de transport.

Les vecteurs qui ne nécessitent pas d'énergie pour leur fonctionnement sont des **transporteurs**, des **symporteurs** ou des **antiporteurs**.

Les vecteurs nécessitant de l'énergie pour leur fonctionnement sont appelés "**pompes**" et sont des enzymes spécifiques.

Ces molécules vectrices peuvent ainsi être activées ou inactivées par les médicaments

Responsables du transport du glucose et des acides aminés à l'intérieur des cellules, le transport des ions et de nombreuses molécules organiques par le tubule rénal, le transport des ions sodium et des ions calcium en dehors des cellules.

Exemple: les digitaliques inhibent la pompe Na^+/K^+ ATPase du cardiomyocyte, l'Oméprazole inhibe la pompe à proton (H^+/K^+ ATPase).

b) Les systèmes de recapture :

Au cours de la neurotransmission, plusieurs systèmes participent simultanément à la régulation de la transmission synaptique.

Ainsi il existe un processus de recapture du neurotransmetteur libéré dans la fente synaptique qui est localisé au niveau présynaptique.

Neurotransmetteurs: Adrénaline, Noradrénaline, dopamine, la sérotonine et autres acides aminés.

Ces systèmes de recapture peuvent être la cible de médicaments spécifiques, Exemple **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS)**, utilisés dans le traitement de la dépression

5. Autres :

a) Cibles non humaines:

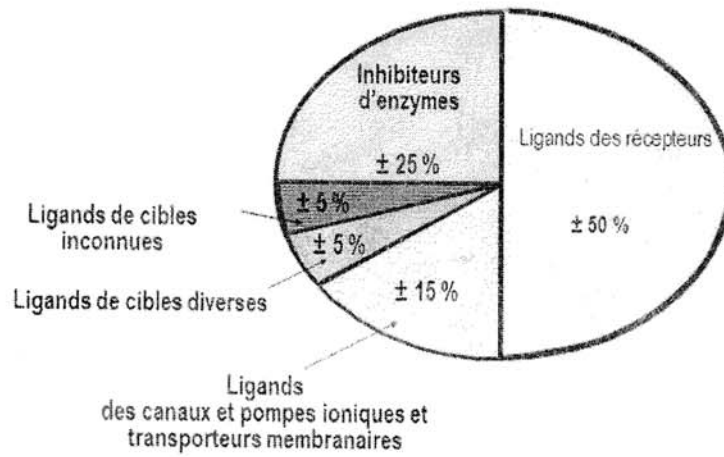
Bactéries, virus, champignons et parasites constituent des cibles non humaines pour les médicaments.

b) Médicaments à action non spécifique:

Un certain nombre de médicaments ne se lient pas à des récepteurs, des enzymes ou des canaux ioniques et leur mécanisme d'action se résume le plus souvent en termes d'interactions physiques et/ou chimiques.

Ex: Agents de modification du pH (sanguin ou gastrique); Laxatifs (osmotiques et de lest); Cholestyramine; Agents de chélation...

Conclusion :



Répartition des médicaments en fonction de leurs cibles moléculaires