



Classification des cibles moléculaires des médicaments:

- ❖ Protéines cibles jouant le rôle de récepteurs des médiateurs :
 - Les récepteurs membranaires :
 - Les récepteurs couplés à la protéine G (RCPG)
 - Les récepteurs enzymes.
 - Les récepteurs canaux.
 - Les récepteurs nucléaires.
- ❖ Protéines cibles assurant le passage transmembranaire des ions et des médiateurs.
- ❖ Protéines cibles à rôle essentiellement enzymatique.

I. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteurs des médiateurs

I.1. Définitions :

- **Récepteur** : macromolécules de nature généralement protéique ayant pour fonction de permettre la liaison spécifique d'un médiateur endogène (hormone, facteur de croissance) ou exogène (médicament) et d'assurer la transmission du signal vers l'intérieur de la cellule cible.
La répartition des récepteurs peut être large ou étroite.
- **Ligand** : toute substance capable de se lier au récepteur d'un médiateur ou à toute macromolécule de l'organisme.

L'interaction ligand-récepteur est une interaction dynamique car des modifications spatiales de conformation entraînent l'activation du récepteur puis déclenche une série de phénomènes qui **peut se traduire ou non par l'apparition d'un effet physiologique.**

- En cas de déficit de ce médiateur : on substitue ce dernier par un médicament qui se lie au récepteur et joue le rôle du médicament => le médicament est dit **agoniste**.
- En cas d'excès en médiateur on va concevoir un **antagoniste**, qui est une molécule qui :

*se lie au récepteur sans le stimuler (**antagoniste compétitif**).

*se lie au récepteur sans empêcher la liaison du médiateur mais en inhibant l'action consécutive à cette liaison (antagoniste non compétitif).

I.2. Caractéristiques de la liaison ligand-récepteur

- ❖ **L'affinité**: elle détermine la puissance de l'interaction (L-R).

- ❖ **La réversibilité:** la liaison ligand-récepteur doit être **réversible**, elle est **déplaçable** par des ligands de structure chimique voisine mais d'affinité supérieure.
Le ligand se fixe quand sa concentration augmente aux environs du récepteur et dès que sa concentration diminue, il se dissocie du récepteur ce qui interrompt rapidement son effet.
- ❖ **La spécificité :** est due à l'existence sur le récepteur d'un site spécifique qui reconnaît le ligand où il y a une **complémentarité** entre la surface du site et celle du ligand.
Aucun médicament n'est spécifique d'une cible biologique ; lorsque sa dose augmente il se lie à d'autres cibles de l'organisme et on aura apparition d'effets secondaires voire toxiques.
- ❖ **La sélectivité :** lorsqu'il existe des sous-types d'un récepteur le médicament ne peut interagir qu'avec un seul de ces sous types auquel on dira qu'il est sélectif. Exp : β -bloquants sélectifs des récepteurs β_1 adrénergique.
Certains récepteurs possèdent un haut degré de stéréosélectivité.
Exp : Adrenaline-L (un seul isomère actif), Quinidine-L : antipaludique et quinidine-D : antiarythmique (deux isomères possédant chacun des effets principaux différents).

I.3. Relation dose-réponse : l'intensité de la réponse pharmacologique est proportionnelle à la concentration des récepteurs occupés par le ligand.

A. Les récepteurs membranaires

Principaux ligands : hormones polypeptidiques, cytokines, facteurs de croissance.

1. Les récepteurs couplés à la protéine G (RCPG) :

3 composants interviennent dans la transmission de l'information : le récepteur, la protéine G, l'effecteur.

- ❖ **Le récepteur:** glycoprotéines composée de plusieurs acides aminés organisés en 7 hélices transmembranaires qui sont étroitement accolées définissant une poche hydrophobe où va se fixer le ligand. L'extrémité intracellulaire fixe la protéine G.

Exemple de récepteurs couplés à la protéine G :

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Les récepteurs histaminiques H_1 et H_2. - Les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine. - Les récepteur B de l'acide γ aminobutyrique GABA - Les récepteurs α et β adrénergiques. | <ul style="list-style-type: none"> - Les récepteurs de la sérotonine - Les récepteurs de la morphine. - Les récepteurs de la dopamine |
|---|--|

- ❖ **La protéine G :**
 - Localisée sur la face cytoplasmique interne de la membrane
 - Assure la transduction du signal suite à l'interaction « L-R » ; fixe et hydrolyse le GTP.
 - Constituée de 3 s/unités: α , β , γ .
 - Les pr- G se diffèrent par leurs s/u α :
 - Chaque type α interagit avec un groupe de récepteur et active un effecteur donné.
 - La sous unité α possède :
 - Un site de liaison au récepteur.
 - Un site de liaison à l'effecteur.
 - Un site de liaison au GDP ou GTP.
 - Une structure d'encrage à la membrane.
 - Selon les sous-types α ; on distingue plusieurs types de protéines G :
 - **Pro Gs** (Stimulante) : contient la sous-unité α_s .
 - **Pro Gi** (Inhibitrice) : contient les sous-unités α_{i1} ou α_{i2} ou α_{i3} .

- **Pro Gt** (Transducine) : contient la sous-unité α_t . Elle est présente dans les cellules en bâtonnets et en cône de la rétine.
- **Pro Go** (Other) : contient la sous-unité α_o ; largement répartie dans le système nerveux central.
- **Pro Gq** : contient les sous-unités α_q ou α_{11} ; 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 α est occupé par une molécule de GDP.
- La liaison d'un ligand au récepteur induit l'activation des protéines G se traduisant 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 le dimère (β ; γ) et se réassocie avec eux pour reformer le trimère à nouveau disponible pour un nouveau cycle d'activation.

L'effecteur : peut être d'un système enzymatique générant des seconds messagers ou un canal ionique.

	Effecteurs enzymatiques		Effecteurs canaux	
	L'Adénylate-cyclase	Phospholipase		
Effecteurs	Enzyme membranaire. Activée par α_s ; et inhibée par α_i . catalyse la formation de l'AMP-cyclique« second messenger », à partir de l'ATP.	La phospholipase C : activée par α_2 , α_{13} et α_9 ; elle catalyse la dégradation du phosphatidyl inositol diphosphate (PIP2) membranaire en inositol triphosphate IP3 cytosolique ; et diacyl glycérol DAG membranaire.	La phospholipase A2 : Catalyse la formation de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. Elle est activée par les protéine G α_2 et α_3 .	-Canaux sodiques ; calciques et potassique... -Les canaux calciques sont stimulés par la protéine G α_s entraînant leur ouverture.
Seconds messagers	AMP_c -La synthèse de l'AMP _c et augmentée par l'activation de l'Adénylate-cyclase (α_s) et diminuée par son inhibition (α_i). - entraîne la phosphorylation des protéines kinases A (PK A) ou activation des canaux ioniques.	IP3 et DAG IP3 : médiateur hydrosoluble cytosolique ; il agit sur les canaux calciques se trouvant sur le réticulum endoplasmique et entraînant la libération du Ca^{+2} intracellulaire. DAG : est fortement lipophile et reste liée à la membrane. Il active la protéine kinase C (PKC).	Acide Arachidonique Il active une protéine kinase C (PKC).	Dans ce cas, la protéine G agit directement, sur un canal ionique, sans l'intermédiaire d'un second messenger.
Protéines kinases	Protéine kinase A 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	Protéine kinase C Monomère activé par le DAG et l'acide arachidonique.		

2. Récepteurs transmembranaires à activité enzymatique :

Réc à activité Guanylyl-Cyclase	Récepteur à activité Thyrosylkinase
GC Membranaires : GTP → GMPC: Augmentation de la natriurèse et de la diurèse Relaxation du muscle lisse vasculaire avec diminution de la pression artérielle	Exemples: Rec de l'insuline Rec de l'EGF

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

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

Ils sont perméables aux cations. Leur activation entraîne une dépolarisation membranaire et la génération d'un potentiel post-synaptique excitateur.

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

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

Exemple : Récepteur GABA-A.

B. Les récepteurs nucléaires :

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

Les ligands des récepteurs nucléaires sont souvent de nature lipidiques : hormones stéroïdes (progestérone, oestrogène, 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) qui sont aussi cytosoliques.

II. Les protéines cibles assurant le passage transmembranaire des ions ou des médiateurs :

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

II.1. Les canaux ioniques :

A. Les canaux sodiques :

Ce sont des canaux **voltage dépendant**.

L'activation des canaux sodiques (ouverture) est responsable de la phase de dépolarisation assurant la conduction du potentiel d'action.

Médicaments Inhibants les canaux Na⁺ : Cocaïne/ Procaine (Anesthésiques locaux), Quinidine (Anti arythmique cardiaque).

B. Les canaux potassiques :

L'activation des canaux potassiques (ouverture entraîne un efflux des ions 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.

- Canaux potassiques spécifiques pour l'ATP, Calcium....

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

C. Les canaux calciques :

- L'ouverture des canaux calciques entraîne un influx de Ca²⁺.

- L'activation des canaux calciques 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 (inhibiteurs calciques : antihypertenseurs)

II.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 :

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

- **Pompe Na^+/K^+ ATPase**

L'hydrolyse de l'ATP fournit l'énergie assurant la sortie de 3 Na^+ contre l'entrée de 2 K^+ .

Exp : les cardiotoniques inhibent cette pompe => ils augmentent la concentration interne du Na^+ avec un effet inotrope +.

- **H^+/K^+ ATPase :**

Localisé au niveau des cellules pariétales 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.

B. 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 ions : $1Na^+/1K^+/2Cl^-$.

Ex : Les diurétiques (furosémide) inhibent ce complexe.

- **Co-transport Na^+/H^+**

Un système indépendant de l'ATP qui maintient le pH intracellulaire dans les limites biologiques [7,4], il assure le transfert ionique type : entrée $1Na^+$ /expulsion de H^+ inhibé par l'amiloride (diurétique).

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

Dans ce cas le médicament peut être un substrat de l'enzyme (destiné à combler un déficit en substrat endogène) ou un inhibiteur de l'activité enzymatique. L'inhibition peut être réversible ou irréversible.

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
Sélégiline	antiparkinsonien	Mono amino oxydase B	Réversible
Toloxatone	Anti déresseur	Mono amino oxydase A	Réversibles