

## Cible moléculaire

### Introduction

Les médicaments sont utilisés dans le but de rétablir une fonction physiologique perturbée ou lutter contre des agents infectieux, selon que la cible moléculaire des médicaments est de localisation cellulaire ou non, les médicaments sont classés en 2 catégories :

Les médicaments à action spécifique : dans ce cas les médicaments interagissent avec des cibles moléculaires de nature protéique.

Les médicaments à action non spécifique : dans ce cas les médicaments interagissent avec des cibles chimiques.

### **I. Classification générale des cibles moléculaires des médicaments**

Les protéines cellulaires représentent la quasi-totalité des cibles des médicaments à action spécifique, selon leur rôle dans la cellule, on distingue :

- ❖ Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme : dans ce cas la cible moléculaire d'un médicament est un récepteur qui peut être :
  - Localisé au niveau de la membrane cellulaire : récepteur membranaire.
  - Localisé à l'intérieure de la cellule : cytoplasmique ou nucléaire.
- ❖ Les protéines cibles assurant le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite : dans ce groupe on trouve les canaux et les pompes ioniques, qui sont dépourvue d'un rôle récepteur mais permettent le passage transmembranaire des ions.
- ❖ Les protéines cibles à rôle enzymatique : dans ce cas, la cible d'un médicament est une enzyme impliqué dans diverses voies métaboliques.

### **II. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteurs des médiateurs**

#### **II.1. Classification**

Selon leur localisation dans la cellule, ces récepteurs sont classés en 2 groupes :

- Les récepteurs membranaires : localisés au niveau de la membrane cellulaire représentés par :
  - Les récepteurs couplés à la protéine G.
  - Récepteurs enzymes.
  - Récepteurs canaux.
- Les récepteurs intracellulaires : intracytoplasmique ou intra nucléaire.

## II.2. Les récepteurs membranaires

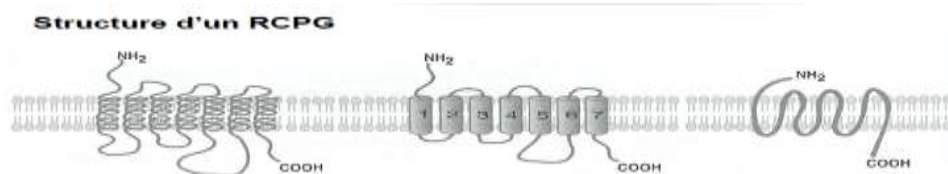
### II.2.1. Les récepteurs couplés à la protéine G

Ils sont activés par des neuromédiateurs, des hormones peptidiques, des médiateurs lipidiques....etc.

La transmission de l'information du milieu extracellulaire vers le cytoplasme est assurée par la triade **récepteur membranaire-protéine G-effecteur**

#### a. Le récepteur

C'est une glycoprotéine de 350-800 acides aminés organisés en 7 segments transmembranaires avec des extrémités NH<sub>2</sub> terminal extracellulaire et COOH intra cytoplasmique.



#### b. Protéine G

##### ❖ Structure

- Dénommée ainsi parce qu'elle fixe et hydrolyse le GTP au cours de son fonctionnement.
- Cette protéine est un hétéro-trimère constitué de 3 sous unités  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ .
- Les sous unités  $\beta$  et  $\gamma$  sont semblables pour toutes les protéines G par contre la sous unité  $\alpha$  présente une grande diversité structurale.
- Chaque type de sous unité  $\alpha$  interagit avec un groupe de récepteur et active un effecteur donné.

Les protéines G sont classées en fonction du type de la sous unité  $\alpha$  :

On distingue :

- ✓ La protéine G<sub>s</sub> : (S : stimulante) avec  $\alpha_s$  (la plupart des tissus)
- ✓ La protéine G<sub>i</sub> : (i : inhibitrice).
- ✓ La protéine G<sub>t</sub> : (transducine) : phototransduction (cellules à cônes et à bâtonnets de la rétine).
- ✓ La protéine G<sub>o</sub> : (other : système nerveux central).
- ✓ La protéine G<sub>q</sub> : répartition large.

### ❖ 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 dans un premier temps à la formation d'un second messenger et dans un deuxième temps à l'activation des protéines cibles.

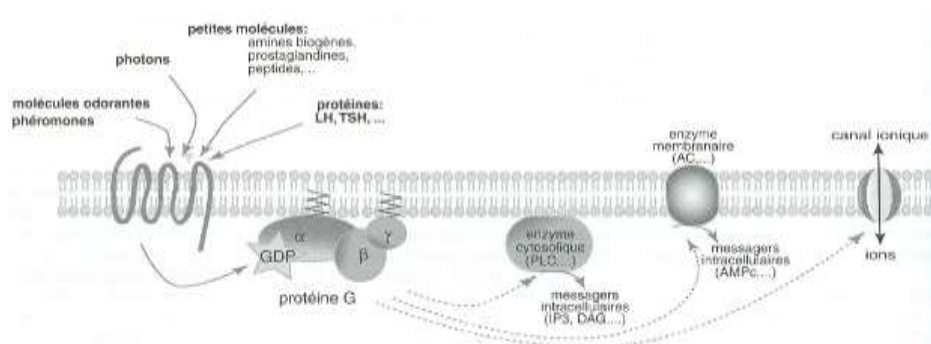
### ❖ Cycle fonctionnel des récepteurs couplés à la protéine G

Lorsque le site est occupé par le GDP les s/unités  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  demeurent associées **C'est la forme inactive de la protéine G.**

La liaison du ligand sur le récepteur entraîne la phosphorylation du GDP en GTP et la formation du complexe  $\alpha$ -GTP(dissociation de la sous unité  $\alpha$  du dimère  $\beta \gamma$ ).

La sous unité  $\alpha$ -GTP représente la forme active de la pr<sup>e</sup> G qui interagit avec un effecteur et module son activité.

La dissociation de l'agoniste de son récepteur provoque l'hydrolyse du GTP en GDP, ce qui permet à la La sous unité  $\alpha$  de se recombinaire de nouveau au dimère  $\beta \gamma$ . Le cycle peut recommencer.



### c. Effecteur

Il peut être une enzyme ou un canal.

#### Effecteurs enzymes :

- L'adénylcyclase : **Fonction** : formation d'AMP<sub>c</sub> à partir d'ATP. L'AMP<sub>c</sub> active la protéine kinase A.
- La phosphodiésterase : (dégrade AMP et GMP cycliques).
- La phospholipase : PLC (formation de DAG et IP3) et PLA2 (stimule PKA et PKC).

#### Effecteurs canaux :

- Canaux potassiques

- Canaux calciques

**Tableau:** La spécificité d'action des effecteurs des récepteurs couplés à la protéine

Protéines G	Sous unités $\alpha$	Effecteurs	Effets
Gs	$\alpha_s$	Adenylcyclase Canaux calciques	Stimulation Stimulation(ouverture)
Gi	$\alpha_i1$	Adenylcyclase	inhibition
	$\alpha_i2$	Canaux potassique PhospholipaseA2 PhospholipaseC	Stimulation(ouverture) Stimulation Stimulation
	$\alpha_i3$	PhospholipaseA2 PhospholipaseC	Stimulation Stimulation
Gt	$\alpha_t$	Phosphodiesterase GMPC	Stimulation
Gq	$\alpha_q$	Phospholipase C	Stimulation
Go	$\alpha_o$	Non élucidée	Non élucidée

Les principaux récepteurs couplés à la protéine G :

- Les récepteurs histaminiques H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>.
- Les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine.
- Les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques.
- Les récepteurs de la dopamine.
- Les récepteurs de la sérotonine 5 HT.
- Les récepteurs morphiniques.
- Les récepteurs  $\beta$  de l'acide  $\gamma$  aminobutyrique (GABA).

### II.2.2 . Les récepteurs membranaires assurant la fonction d'un canal ionique

- Ils sont activés par liaison des médiateurs (hormones, neuromédiateurs, facteur de croissance)

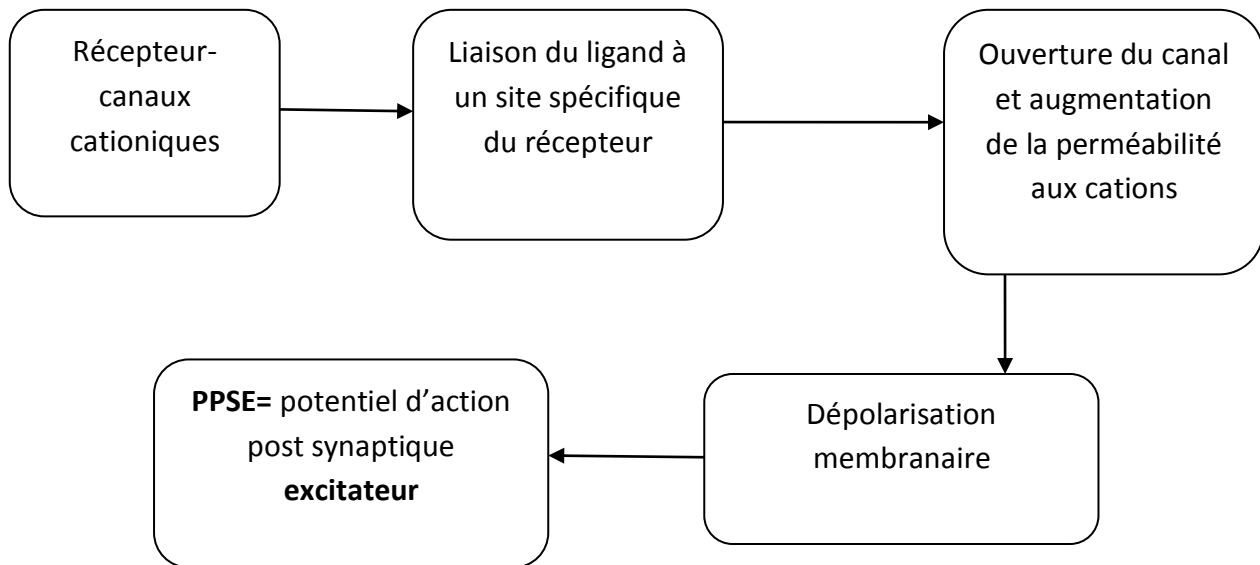
-Ils n'agissent pas par l'intermédiaire d'un second messenger.

-Ils comportent tous une protéine transmembranaire composée de sous unités qui délimitent un canal ionique central dont l'ouverture dépend directement du ligand.

- La perméabilité ionique associée aux récepteurs-canaux peut être anionique ou cationique

### a. Les récepteurs à activité cationique dits excitateurs

-Ils sont perméables aux cations  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$ .



#### Exemple : Etude du récepteur nicotinique de l'acétylcholine

##### ▪ **Structure :**

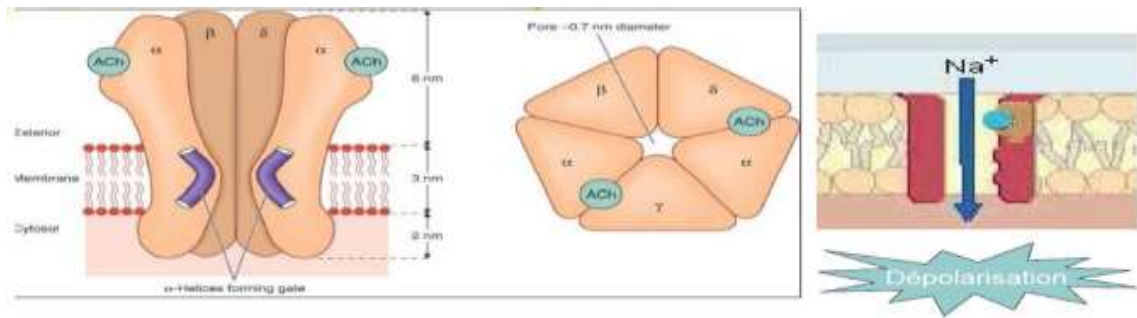
- Situé au niveau du SNC, des synapses ganglionnaires et des muscles striées, il est constitué de cinq sous unités protéiques :  $\alpha$   $\beta$   $\gamma$   $\delta$   $\epsilon$  qui délimitent un canal central.
- Extrémité N terminale : dirigée vers la fente synaptique, glycosylée. Elle renferme deux sites de fixation de l'acétylcholine. L'ouverture du canal nécessite l'occupation des 2 sites par l'Acétyl choline
- Extrémité C terminale : extracellulaire (synaptique).

##### ▪ **Fonctionnement :**

-La fixation de l'acétyl choline entraîne l'ouverture du canal centrale, le canal ainsi ouvert, permet le passage du sodium et du calcium avec apparition d'un phénomène de dépolarisation, puis ouverture aux ions potassium, entraînant une hyperpolarisation.

##### • **Effets :**

- Au niveau de la plaque motrice : Stimulation => ouverture du canal  $\text{Na}^+$  => entrée de  $\text{Na}^+$  dans la cellule et dépolarisation => potentiel d'action qui se propage.

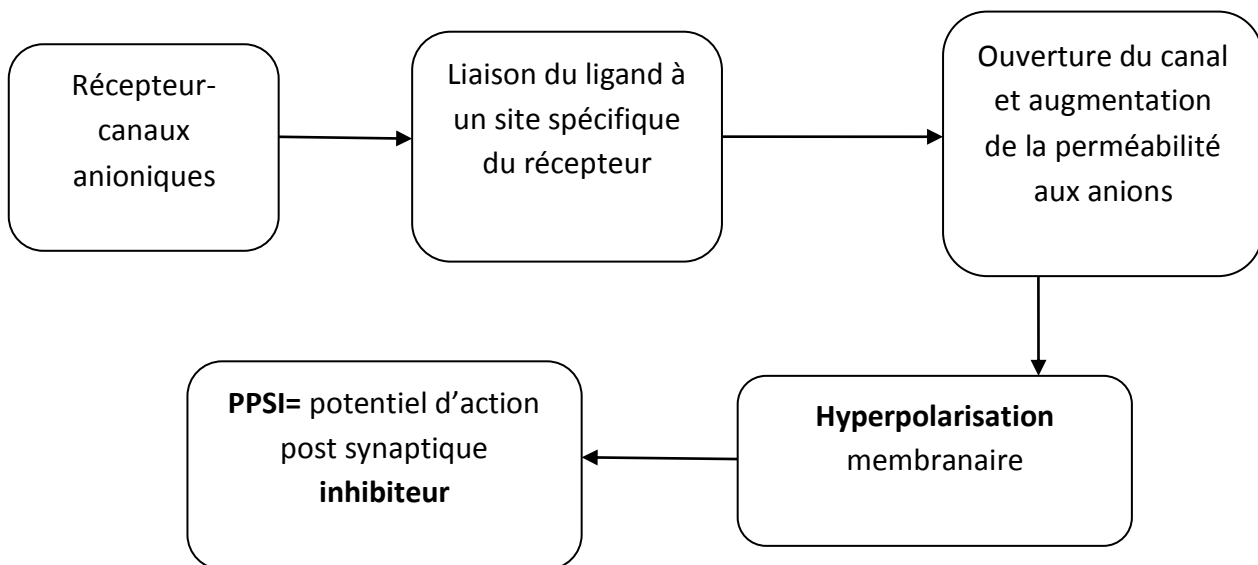


- Récepteur de l'acétylcholine -

**b. Récepteurs à perméabilité anionique dits inhibiteurs**

-Ils sont perméables aux ions  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ .

-Leur stimulation provoque une hyperpolarisation (PPSI) qui diminue l'excitabilité de la cellule.



Exemple : Les récepteurs du GABA-A

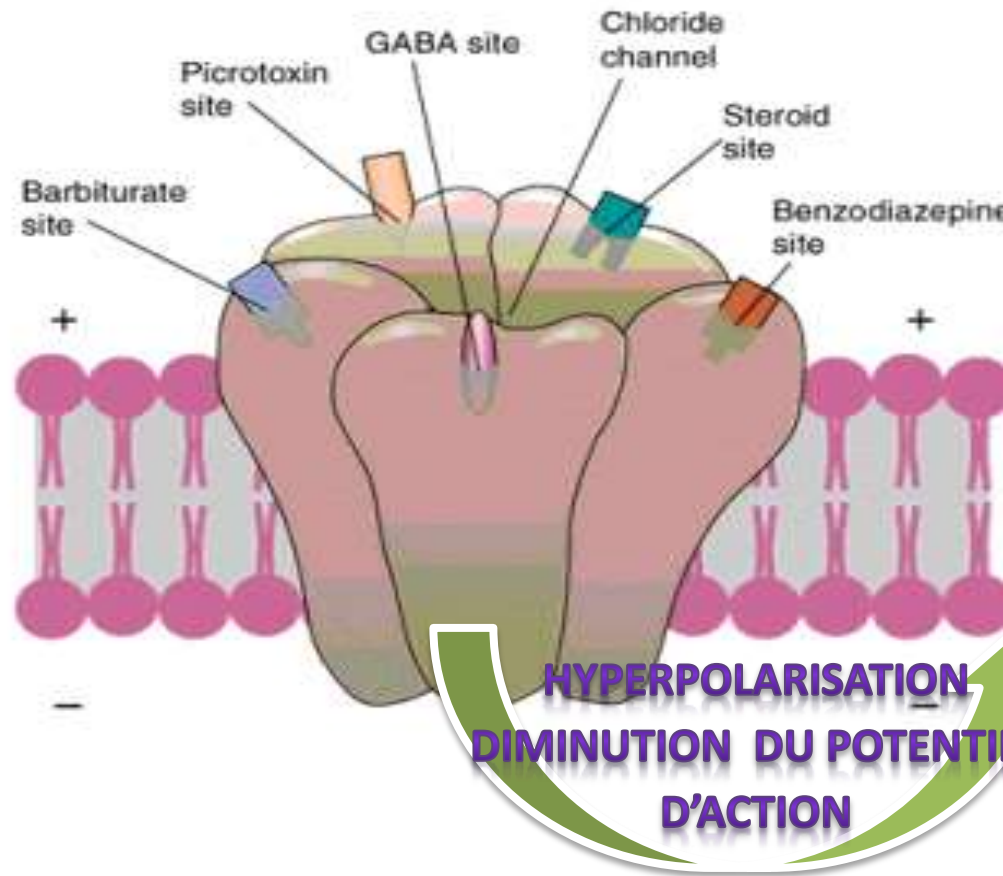
-Ce sont des hétéro-pentamères  $\alpha_2 \beta \gamma_2$  ou  $\alpha_2 \beta_2 \gamma$ .

-Les extrémités N et C terminales sont extracellulaires.

-Le site de liaison du GABA est sur l'extrémité  $\text{NH}_2$  terminale de la sous unité  $\beta$ .

\*la fixation du ligand entraîne l'ouverture du récepteur  $\longrightarrow$  entrée du  $\text{Cl}^-$   $\longrightarrow$  hyperpolarisation  $\longrightarrow$  diminution du potentiel d'action.

► Schematic Illustration of a GABA<sub>A</sub> Receptor, with Its Binding Sites



**II.2.3 . Les récepteurs membranaires à activité enzymatique**

Les récepteurs doués d'activité enzymatique comportent 3 domaines :

- un domaine N-terminal extracellulaire fixant le ligand,
- Un domaine transmembranaire,
- et un ou plusieurs domaines intra-cytoplasmiques doués d'activité enzymatique.

Les principales activités enzymatiques observées sur ces récepteurs sont :

\*Guanylyl-cyclase.

\*Tyrosyl-Kinase.

\*Tyrosyl-phosphatase.

➤ Les récepteurs à activité tyrosyl kinase

**Ligands** : insuline, EGF, éphrines (protéines des surfaces cellulaires).

Exemple : Récepteur de l'insuline

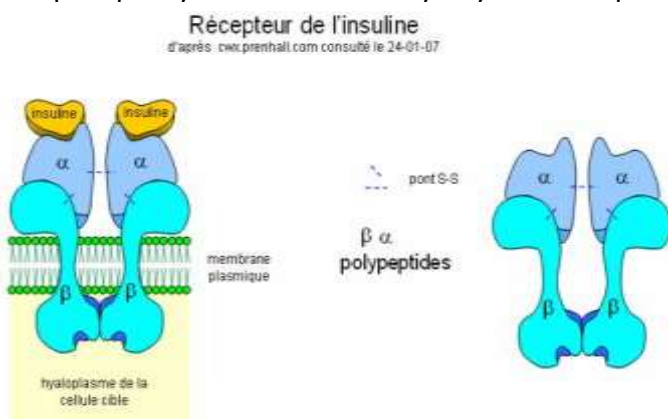
- Constitué de 4 S /U :

Deux sous unités  $\alpha$  extracellulaires. }  
 Deux chaînes  $\beta$  transmembranaires. } Reliées par des ponts disulfures.

-les sous unités  $\alpha$  sont extracellulaires et porte le site de liaison de l'insuline (chaque chaîne  $\alpha$  porte un site de liaison de l'insuline).

-Les 2 chaînes  $\beta$  sont transmembranaires et intracytoplasmiques, comportent chacune un domaine tyrosyl-Kinase.

-La fixation de l'insuline sur son récepteur provoque la dimérisation puis une autophosphorylation du résidu tyrosyls du récepteur et des autres protéines substrats.



### II.3. Les récepteurs intracellulaires

#### a. Localisation

- Cytoplasmique : récepteur des glucocorticoïdes
- Nucléaire : Les hormones stéroïdes (androgènes, progestérones, œstrogènes), la vitamine D, les hormones thyroïdiennes, la vitamine A et la dioxine.

#### b. Structure

Leur structure est classiquement représentée par enchaînement de domaines : A, B, C, D, E, et F.

-Le domaine N-terminal A/B de longueur et structure très variable d'un type à l'autre.

-Le domaine E assure la liaison des médiateurs, et impliqué aussi dans la dimérisation des récepteurs.



-Le domaine C de liaison à l'ADN.

**c. Action**

Les interactions entre les récepteurs nucléaires et l'ADN se font selon 2 modalités très différentes :

Types de Récepteurs nucléaires	<i>Les récepteurs des stéroïdes ou dioxine</i>	<i>Les récepteurs des hormones thyroïdiennes, de la vitamine D et A</i>
<b>Absence de ligand</b>	Ils sont fixés à des protéines Hsp sous forme de dimère inactif	Les récepteurs sont liés à leur site HRE, sous cette forme exercent un effet répresseur
<b>Présence de ligand</b>	Le Rc fixe le ligand, se dissocie du hsp et se dimérise pour se lier à l'ADN et exerce un effet activateur ou répresseur de la transcription.	Le récepteur fixe le ligand et active la transcription du gène.

**III. Protéines cibles assurant le passage transmembranaire des ions ou des médiateurs**

On distingue 2 types :

- > Canaux ioniques dépourvus du rôle de récepteurs.
- > Pompes ioniques.

**III.1. Canaux ioniques**

Les canaux sont des protéines transmembranaires permettant le passage sélectif de certains ions (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Cl<sup>-</sup>) suivant le gradient électrochimique. Ils peuvent être ouverts ou fermés. Leur ouverture peut être provoquée par un ligand (excitation) ou par un potentiel d'action.

a) **Les canaux sodiques voltage dépendant ou VOC (voltage operated channels)**

➤ Localisation

Neurones, cellules striées squelettiques et cardiaques.

➤ Rôle

L'activation des canaux sodiques (ouverture) par dépolarisation, assure la conduction du potentiel d'action au niveau des neurones et des cellules striées squelettiques et cardiaques.

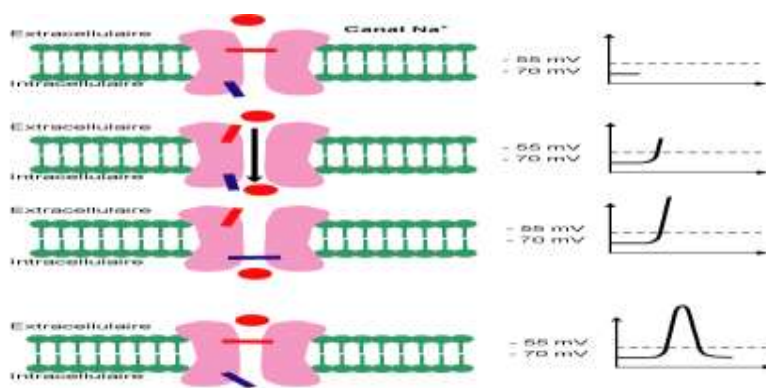


Tableau : Médicaments agissant sur les récepteurs sodiques VOC

Classe pharmacologique	Molécules	Mode d'action	Usages thérapeutiques
<b>Anesthésiques locaux</b>	Cocaïne Procaïne	Inhibition des canaux sodiques	Anesthésie locale
<b>antiarythmisants</b>	Quinidine Phénytoïne	Inhibition des canaux sodiques	Arythmie cardiaque

### b)- Les canaux potassiques

3 types :

#### b-1) Voltage dépendant

Structure : ils sont multimériques avec quatre sous unités  $\alpha$  identiques délimitant le canal potassiques + des sous unité régulatrices transmembranaires ou cytosoliques.

Action : ils sont activés par dépolarisation membranaire, et interviennent dans la repolarisation membranaire ou la prolongation du potentiel d'action.

Ces récepteurs sont **inhibés par le tétraéthylammonium, les aminopyridines, l'ion césium, l'ion baryum et l'ion zinc.**

#### b-2) les canaux potassiques activés par le calcium

L'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium stimule ces canaux au niveau des neurones, des muscles lisses et squelettiques. Une fois activés, ils provoquent la repolarisation.

#### b-3) les canaux potassiques spécifiques

Sensibles aux nucléotides cycliques et à l'ATP.

Les cellules bêta des îlots de Langerhans (pancréas) sont pourvues de récepteurs potassiques sensibles à l'ATP. L'accumulation d'ATP (hyperglycémie) entraîne la désactivation du canal potassique (qui maintient le potentiel de repos), et une dépolarisation membranaire.

Tableau : Médicaments agissant sur les récepteurs potassiques

Classe pharmacologique	Molécules	Mécanisme d'action	Usages thérapeutiques
<b>Anti arythmiques</b>	Brétylium Amiodarone Sotalol	Inhibition des canaux potassiques	Arythmie
<b>Hypoglycémiants</b>	Tolbutamide Glibenclamide	Inhibition des canaux potassiques	DNID

### c) Les canaux calciques

2 types :

- *Canaux calciques contrôlés par les récepteurs*

Se sont des effecteurs de certains récepteurs couplé à la protéine G

- *Canaux calciques activés par dépolarisation*

Rôle physiologique

L'activation des canaux calciques déclenche la sécrétion de neuromédiateurs au niveau des extrémités axonales, des phénomènes contractiles, et une repolarisation de la membrane cellulaire par activation (ouverture) des canaux potassiques activés par le calcium intracellulaire.

Classification	Molécules	Usages thérapeutiques
<b>Médicaments bloqueurs des canaux calciques</b>	Antiangoreux	Angine de poitrine
	Antiarythmiques	Arythmies cardiaques
	antihypertenseurs	HTA

### III.2. Les pompes ioniques

Sont des protéines qui font passer les ions et les petites molécules physiologiques à travers les membranes cellulaires. On distingue :

- des transports passifs : symporteurs
- des transports actifs, avec dépense d'énergie.

### III.2.1. Les systèmes dépendants de l'hydrolyse de l'ATP

#### ❖ Rôle physiologique

- Conservation de l'équilibre ionique de part et d'autre de la membrane,
- Assuré la stabilité du potentiel membranaire,
- Conserver l'homéostasie dans les milieux de composition ionique variable

#### ❖ Exemples

- la pompe  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  ATPase
- la pompe  $\text{H}^+ / \text{K}^+$  ATPase
- la pompe  $\text{Ca}^{++}$  ATPase

- la pompe  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$  ATPase

L'hydrolyse d'une molécule d'ATP fournit de l'énergie, on assiste à la sortie de 3  $\text{Na}^+$  contre l'entrée de 2  $\text{K}^+$  permettant le maintien de leurs gradients électrochimiques respectifs.

Site d'action des digitaliques **cardiotoniques**.

- la pompe à protons ou pompe  $\text{H}^+ / \text{K}^+$  ATPase

- localisé au niveau des cellules pariétales de l'estomac (face luminale), en présence de magnésium, il y a échange du potassium luminal contre des protons. Il en résulte un pH acide de l'estomac.
- L'omeprazole inhibe cette pompe, il y a diminution de la sécrétion acide. Cette propriété est exploitée pour le traitement de l'ulcère en association avec un antibiotique anti hélicobacter pylori.

### III.2.2 Les systèmes dépendants d'un mouvement d'ions

#### Exemples

- Co transporteurs  $\text{Na}^+ / \text{K}^+$
- Co transporteurs  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$
- Co transporteur  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{Cl}^-$

#### ❖ Co transporteur $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / \text{Cl}^-$

Localisé au niveau des néphrons (pôle luminal des cellules épithéliales de l'hanse de Henlé), ce co transporteur permet la réabsorption des trois ions dans les cellules (co transport) : entrée de deux ions chlorures, d'un ion sodium et d'un ion potassium.

Ce co transport constitue la cible de plusieurs médicaments diurétiques appelés « **diurétiques de l'hanse** » « **furosémide**. »

#### IV. **LES CIBLES A ROLE ENZYMATIQUE**

Le médicament constitue un analogue structural du substrat naturel de l'enzyme, ou un inhibiteur de l'activité enzymatique.

L'inhibition peut être réversible ou non réversible.

Médicaments	Utilisation thérapeutiques	Enzyme inhibée	Type d'inhibition
<b>Acide acétyl salicylique</b>	Anti inflammatoire	Cyclooxygénase	Irréversible ou lentement réversible
<b>Allopurinol</b>	Antigoutteux	Xanthine - oxydase	Réversible
<b>Captopril</b>	Antihypertenseur	Enzyme de conversion	Réversible
<b>Indométacine</b>	Anti inflammatoire	Cyclooxygénase	Réversible
<b>Pénicilline</b>	Antibiotique	Transpeptidase de la paroi bactérienne	Irréversible