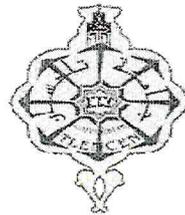


Cours de Pharmacologie

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



Plan:

I. Introduction

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

II.1. Généralité

II.2. Les récepteurs membranaires

1. Récepteurs transmembranaires couplés à la protéine G

2. Récepteurs transmembranaires à activité enzymatique

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

II.3. Les récepteurs nucléaires

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

III.1. Les canaux ioniques

1. Les canaux sodiques

2. Les canaux potassiques

3. Les canaux calciques.

III.2. Les pompes ioniques

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

I. Introduction :

La pharmacodynamie est l'étude des effets biochimiques et physiologiques des principes actifs et de leur mécanisme d'action.

Les médicaments agissent en général par fixation dans l'organisme. Cette fixation est spécifique du médicament. Elle dépend étroitement de sa structure et de ses propriétés chimiques.

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

Exemple :-Les antiacides neutralisants (sels d'Aluminium et de magnésium) exercent leur effet tonique au niveau de l'estomac en fixant les ions H⁺.

- 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 (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 :

Les récepteurs 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.

Étroite : Présence dans un seul type de tissu.

II.2. 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 : intracytoplasmiques ou intra nucléaire.

A. Les récepteurs membranaires

A.1. Les récepteurs couplés à la protéine G

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 organisés en 7 segments transmembranaires avec des extrémités NH₂ terminal extracellulaire et COOH intra cytoplasmique.

b. Protéine G

❖ Structure

- C'est un hétéro-trimère constitué de 3 sous unités α , β , γ .
- Les sous unités β et γ sont semblables pour toutes les protéines G par contre la sous unité α présente une grande diversité structurale.

Les protéines G sont classées en fonction du type de la sous unité α :

On distingue :

- ✓ La protéine G_s : (S : stimulante) avec α_s (la plupart des tissus)
- ✓ La protéine G_i : (i : inhibitrice).
- ✓ La protéine G_t : (transducine)
- ✓ La protéine G_o : (other : système nerveux central).
- ✓ La protéine G_q : répartition large.

❖ Rôle

Les protéines G assurent le couplage stimulus action c'est à dire 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 α , β , γ 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 α -GTP(dissociation de la sous unité α du dimère $\beta \gamma$).

La sous unité α -GTP représente la forme active de la $pr^- G$ 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 sous unité α 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_c à partir d'ATP. L' AMP_c active la protéine kinase A.
- La phosphodiesterase : (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
- ✓ **Les seconds messagers ; les protéines kinases :**

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 enzymatiques		
AC	PLC	PLA2
SECOND MESSENGER		
AMPC	IP3 et DAG	Acide arachidonique
Entraîne la phosphorylation des protéines kinases A (PK A) ou activation des canaux ioniques.	IP3 : il agit sur les canaux calcique se trouvant sur le réticulum endoplasmique et entraîne la libération du Ca^{+2} intracellulaire. DAG : Il active la protéine kinase C (PKC) .	Il active la protéine kinase C (PKC) .

Protéines kinases	
PKA	PKC
catalyse la phosphorylation des enzymes cellulaires (inhibition ou activation). <input type="checkbox"/> Enzymes métaboliques <input type="checkbox"/> Canaux ioniques <input type="checkbox"/> protéines contractiles	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.

Les principaux récepteurs couplés à la protéine G :

- Les récepteurs histaminiques H₁ et H₂.
- Les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine.
- Les récepteurs α et β adrénergiques.
- Les récepteurs de la dopamine.
- Les récepteurs de la sérotonine 5 HT.
- Les récepteurs morphiniques.
- Les récepteurs β de l'acide γ aminobutyrique (GABA).

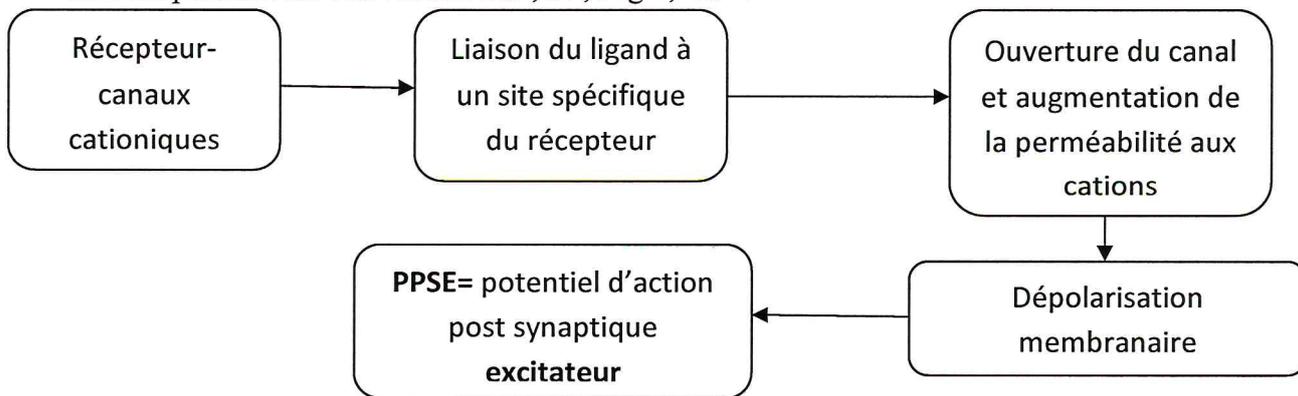
A.2 . Les récepteurs membranaires assurant la fonction d'un canal ionique

-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.

a. Les récepteurs à activité cationique dits excitateurs

-Ils sont perméables aux cations Na⁺, K⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺.



Exemple : Etude du récepteur nicotinique de l'acétylcholine

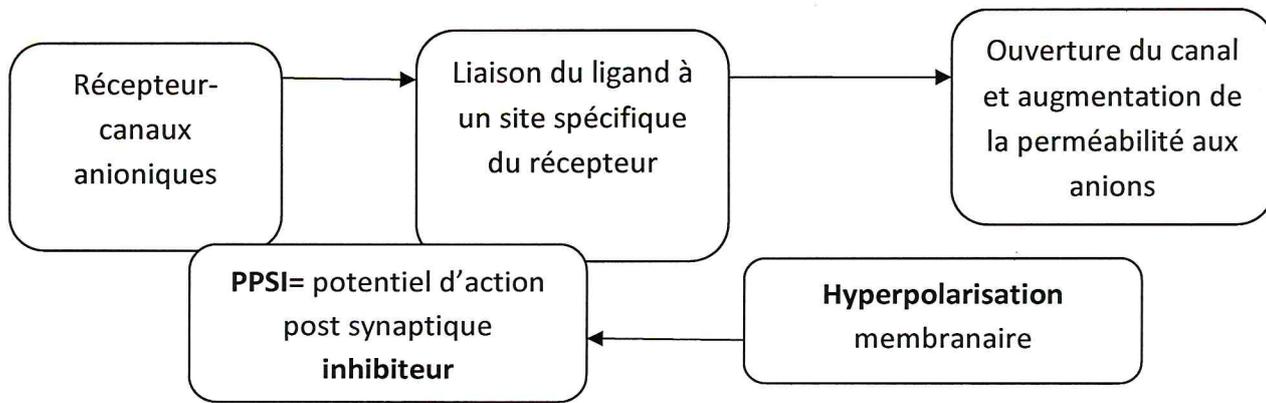
▪ **Structure :**

- Situé au niveau du SNC, des synapses ganglionnaires et des muscles striées, il est constitué de cinq sous unités protéiques : α β γ δ ε qui délimitent un canal central.
- L'ouverture du canal nécessite l'occupation des 2 sites par l'Acétylcholine

b. Récepteurs à perméabilité anionique dits inhibiteurs

-Ils sont perméables aux ions Cl⁻, CH₃COO⁻, PO₄³⁻.

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



Exemple : Les récepteurs du GABA-A

-Les extrémités N et C terminales sont extracellulaires.

-Le site de liaison du GABA est sur l'extrémité NH₂ terminale de la sous unité β.

A.3 . Les récepteurs membranaires à activité enzymatique

Les principales activités enzymatiques observées sur ces récepteurs sont :

*Guanylyl-cyclase.

*Tyrosyl-Kinase.

✓ Les récepteurs à activité Guanylyl-cyclase :

Ces récepteurs sont activés par des médiateurs peptidiques: l'ANP (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 synthèse 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.

✓ Les récepteurs à activité tyrosyl 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...).

B. Les récepteurs intracellulaires (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 nucléaire sont souvent de nature lipidiques : hormones stéroïdes (progestérone, oestrogène, glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes...), hormones thyroïdiennes T3 et T4), l'acide rétinoïque et la vitamine D; Prostaglandine et prostacycline.

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⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻) 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.

Classe pharmacologique	Molécules	Mode d'action	Usages thérapeutiques
Anesthésiques locaux	Cocaïne	Inhibition des canaux sodiques	Anesthésie locale
antiarythmiques	Quinidine	Inhibition des canaux sodiques	Arythmie cardiaque

Tableau : Médicaments agissant sur les récepteurs sodiques VOC

b)- Les canaux potassiques : 3 types :

b-1) Voltage dépendant

Structure : ils ont quatre sous unités α 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.

b-2) les canaux potassiques activés par le calcium

L'augmentation de la concentration intracellulaire en calcium stimule ces récepteurs 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 béta des ilots 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
Anti arythmiques	Amiodarone	Inhibition des canaux potassiques	Arythmie
Hypoglycémiant	Glibenclamide	Inhibition des canaux potassiques	DNID

c) Les canaux calciques : 2 types :

- Canaux calciques contrôlés par les récepteurs: 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
Médicaments bloqueurs des canaux calciques	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 Na^+ / K^+ ATPase
- la pompe H^+ / K^+ ATPase
- la pompe Ca^{++} ATPase
 - la pompe à protons ou pompe H^+ / 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 Na^+ / K^+

- Co transporteurs Na^+ / 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 protéines cibles à rôle enzymatique dans une voie métabolique

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
Acide acétyl salicylique	Anti inflammatoire	Cyclooxygénase	Irréversible ou lentement réversible
Allopurinol	Antigoutteux	Xanthine - oxydase.	Réversible
Captopril	Antihypertenseur	Enzyme de conversion	Réversible
Indométacine	Anti inflammatoire	Cyclooxygénase	Réversible
Pénicilline	Antibiotique	Transpeptidase de la paroi bactérienne	Irréversible