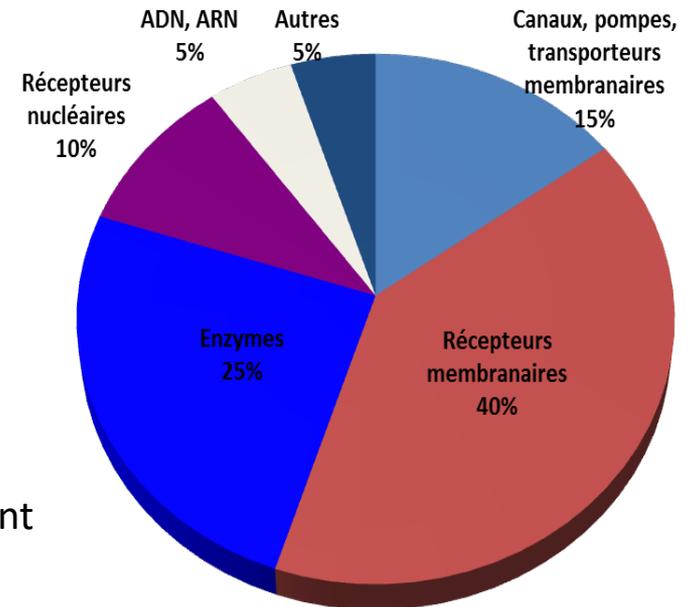


Cibles des médicaments

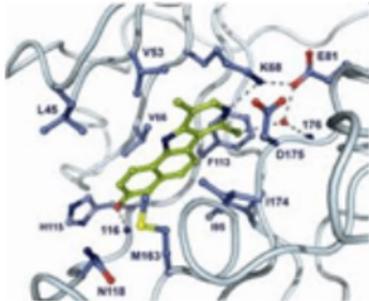
Dr Edouard-Jules Laforgue – Service de pharmacologie clinique

Introduction

- Pour **produire un effet**, une molécule d'un médicament doit **interagir avec un constituant** de la cellule
- Les protéines qui sont des cibles des médicaments dans les cellules de mammifères peuvent être divisés en **4 catégories** :
 - **Cx ioniques**
 - **Récepteurs**
 - **Enzymes**
 - **Transporteurs**
- **Problème parfois de terminologie – taxonomie** : recouvrement enzyme, protéine canal-récepteur, ...
- **Exceptions** : les **non-protéiniques** et les autres (colchicine qui cible la tubuline, anticorps thérapeutiques, immunosuppresseurs, agents anti-infectieux, ...)



Introduction



MEDICAMENT = MOLECULE

↓
CIBLE

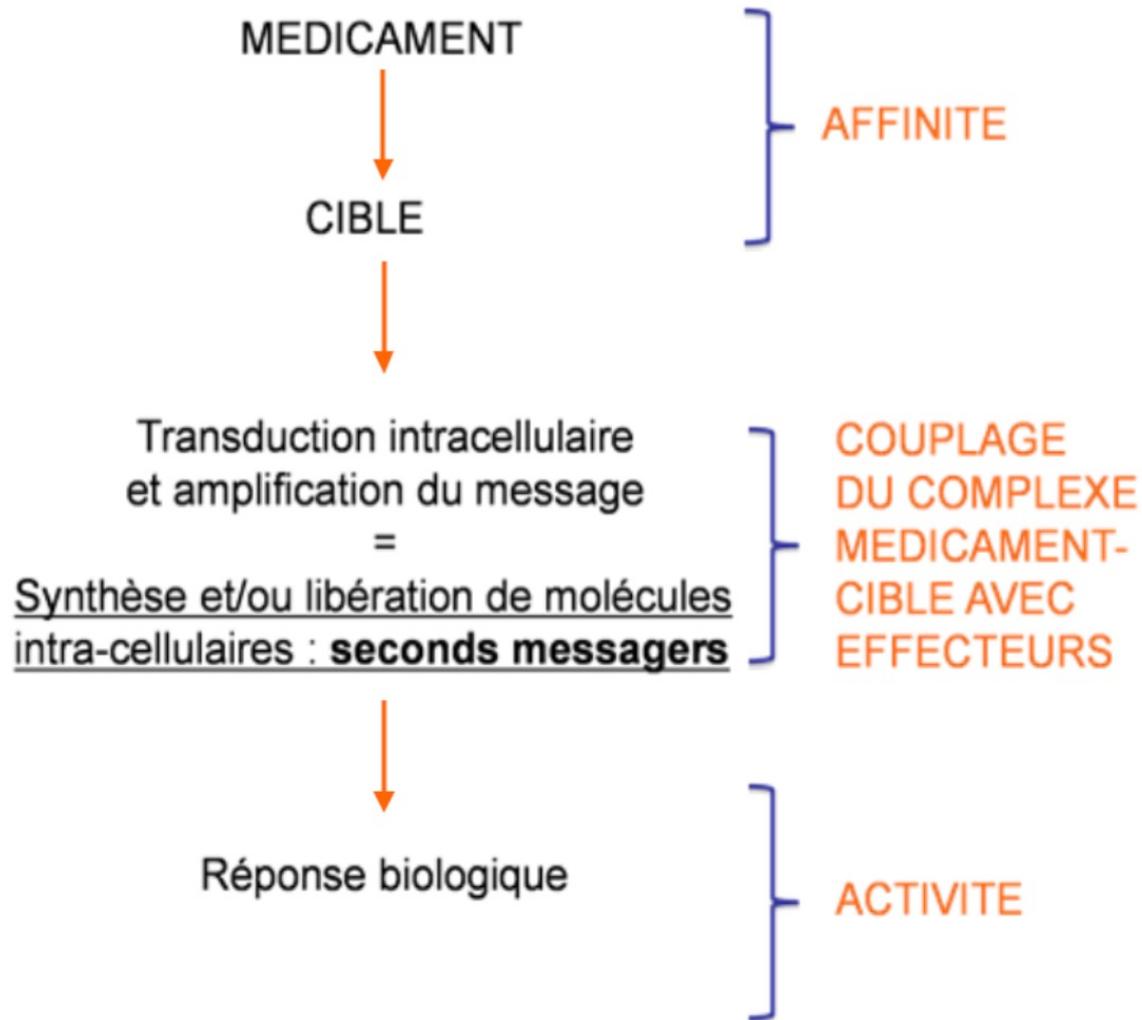
↓
Déclenchement d'une cascade
d'évènements cellulaires

↓
Effet pharmacologique =
Modification du fonctionnement : de la cellule → de l'organe → de l'organisme

↙
FAVORABLE =
Effet thérapeutique

↘
DEFAVORABLE =
Effet secondaire, effet toxique

Introduction



Introduction



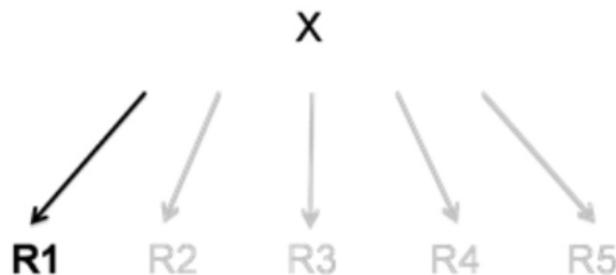
ATTENTION :

SEULE LA RECONNAISSANCE
EST SPECIFIQUE

AUCUN MEDICAMENT N'EST
SPECIFIQUE D'UNE CIBLE
(sauf exception.....)

IL EST LE PLUS SOUVENT
SELECTIF D'UNE CIBLE
A UNE DOSE DONNEE

AFFINITE DIFFERENTIELLE DE X POUR LES RECEPTEURS



FAIBLE DOSE



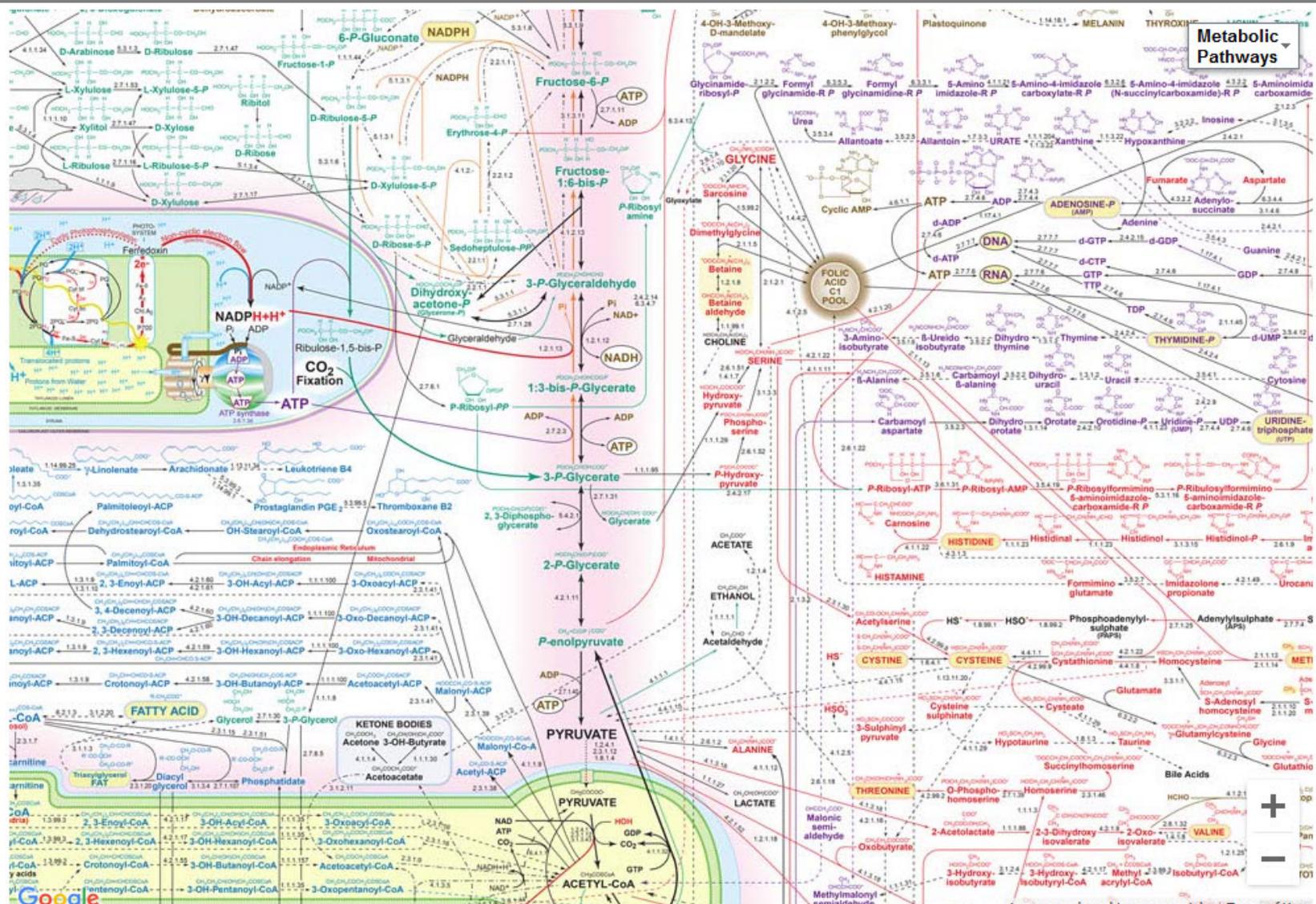
FORTE DOSE

Apparition d'autres effets :
Bénéfiques, délétères

Plan et problèmes

Récepteurs	Canaux ioniques	Enzymes	Systemes de transport	Non protéiniques
Généralités	Généralités	Généralités	Généralités	
1. Récepteur protéine-canal	1. Cx voltage-dépendants	1. Enzyme-récepteurs	ABC	
2. R. couplé à prot. G	2. Récepteur protéine-canal	2. Enzymes cibles	SLC	
3. R. lié à prot. Kinase	3. Cx libérateurs de Ca	3. Promédicaments		
4. R. nucléaires	4. Cx « SOC »	4. Enzymes médicaments		
Contrôle expression R				
R et pathologies				

Plan et problèmes

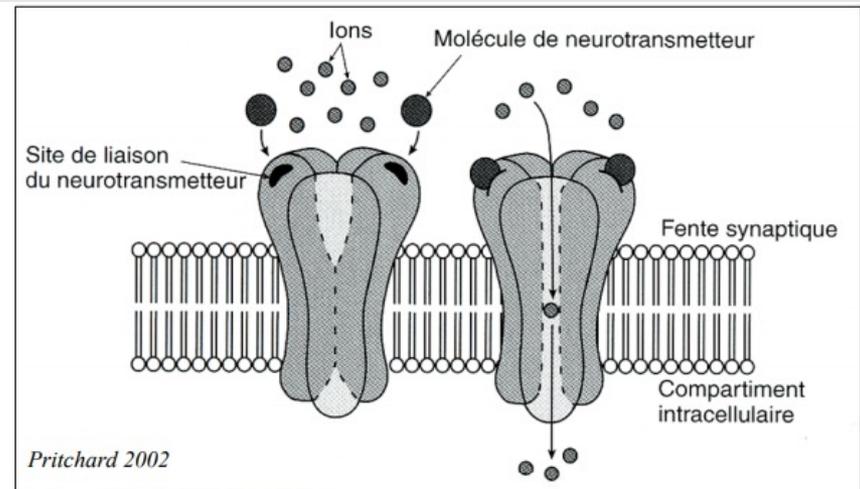
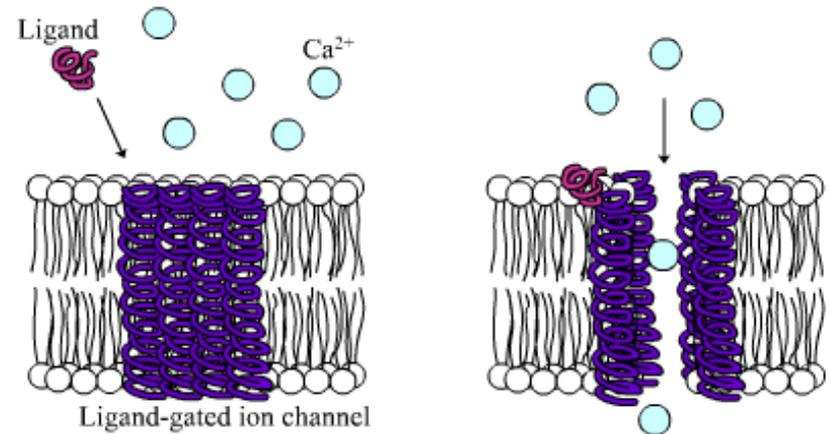


Récepteurs

1. Récepteurs protéine-canal (ionotropes)
2. Récepteurs couplés aux protéines G (métabotropes)
3. Récepteur avec protéines kinase
4. Récepteurs nucléaires

Canaux ioniques : récepteurs protéine-canal

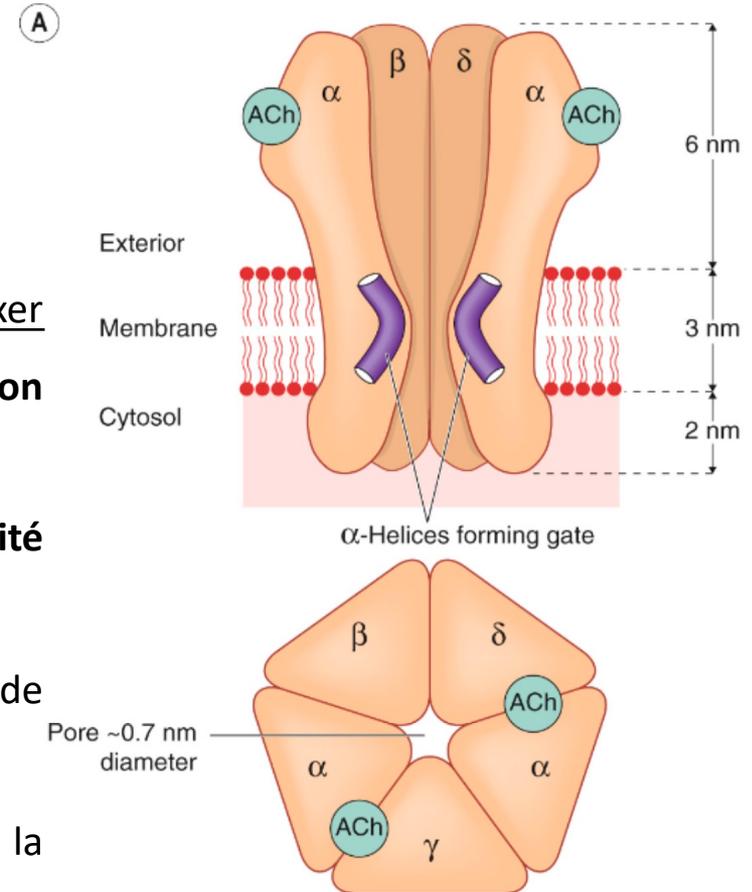
- Nécessitent la **fixation d'un ligand** sur la **partie EC** pour l'ouverture du canal
- Classés en fonction de leur ligand naturel qui est un neurotransmetteur à **action rapide** : Glu, ACh, GABA, 5-HT, ATP, ...
- Parfois se déclenchent en fonction de **l'environnement extérieur** : pH, chaleur, contrainte mécanique, ... → récepteurs des neurones sensitifs (douleur)
- Présence de nombreux sites modulateurs



Canaux ioniques : récepteurs protéine-canal

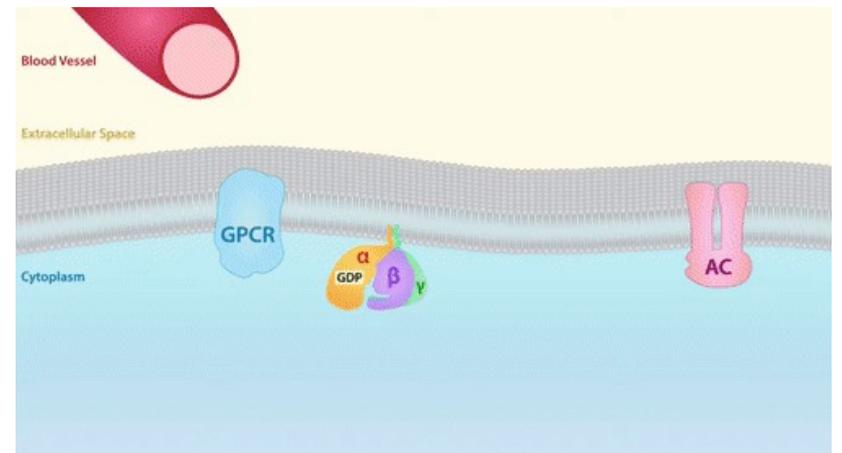
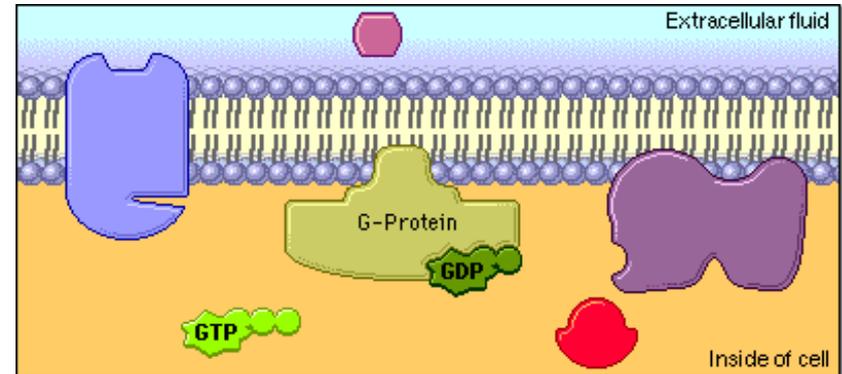
Exemple du récepteur nicotinique à l'ACh

- Présent à la **jonction neuromusculaire, SNC, Σ et para Σ**
- Assemblage **pentamériques** de 4 types de SU
- Chaque SU = **4** hélices trans-membranaires (**HTM**)
- **2** sites EC de **fixation** à l'ACh, les deux sites doivent fixer pour que le canal s'active = changement de **conformation** membranaire = **ouverture** canal
- A l'intérieur du canal : résidus anioniques = **perméabilité sélective aux cations** (Na^+ +++, K^+ +++, Ca^{2+} +)
- **Couplage direct** → Phénomène **ultra-rapide** (fraction de millise.)
- Récepteur post-synaptique membranaire augmentant la perméabilité aux cations de la membrane → **dépolarisation** → **potentiel d'action**



Récepteurs : métabotropes

- R. liés aux protéines G aussi appelés R. métabotropes
- Famille très large (400) : R. muscariniques à l'ACh, adrénorécepteurs, R Da, 5-HT, opioïdes, purines,
- Grande variété mais **une caractéristique : 7 α HTM**
- Bcp de **neurotransmetteurs** agissent avec R. **ionotropes** (très rapides) et **métabotropes** (plus lents) ; **hormones** : R. métabotropes ou à **prot. Kinases**
- Protéines G (pour guanine de GTP/GDP) : famille de protéines dont la fonction est (i) **de reconnaître les R. métabotropes activés** et (ii) **de transmettre le message à un système effecteur** → donnera une **réponse cellulaire**



Récepteurs métabotropes

Récepteur



Transducteur

Protéine G, tyrosine-kinases, ...



Effecteur

Adénylyl cyclase, phospholipase C, ...

Récepteurs métabotropes : complexité

- Certains récepteurs sont **actifs en l'absence d'agonistes** (mutés ou natifs)
- **1 gène**, par ≠ de transduction et édition de l'ARN, peut donner > **1 protéine-récepteur**
- Un récepteur métabotrope peut **s'associer** avec un autre R. métabotrope ou d'autres protéines pour produire ≠ **récepteurs fonctionnels**
- ≠ **agonistes** peuvent **activer** un récepteur de ≠ **façons** et donc conduire à ≠ **effets**

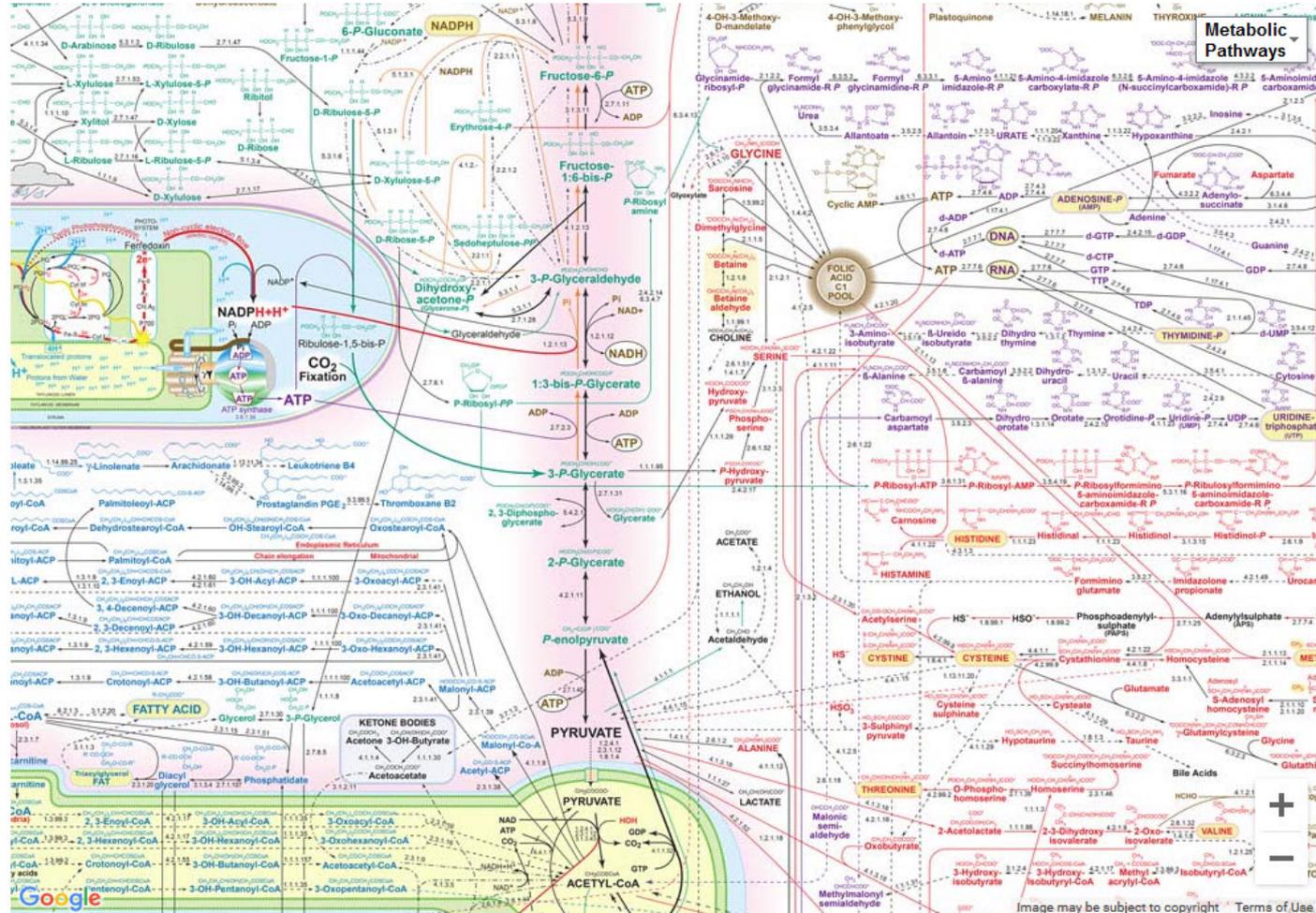
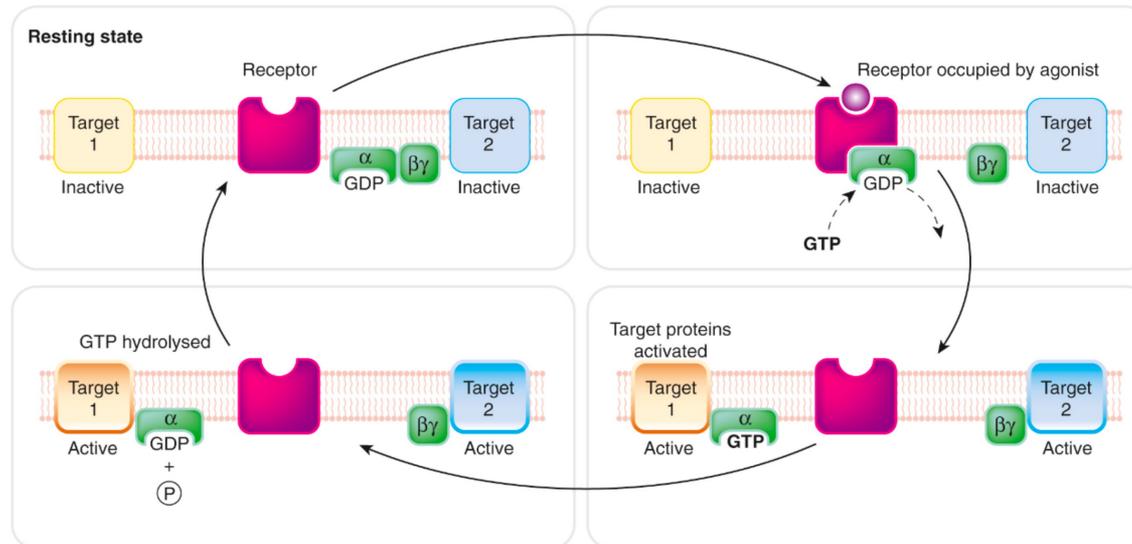


Image may be subject to copyright Terms of Use

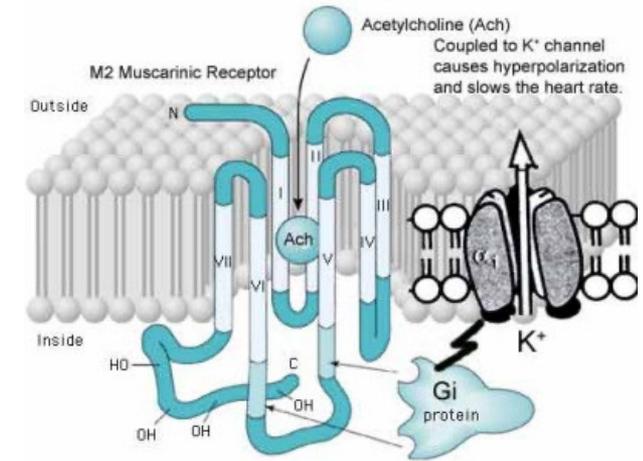
Récepteurs métabotropes

- Protéine G : protéine membranaire avec SU $\alpha\beta\gamma$, quand R. activé α se fixe au **GTP** (50 millise.) → se dissocie de $\beta\gamma$ pour aller activer l'effecteur (**2nd messenger**)
- Rôle de $\beta\gamma$ moins connu mais peut aussi activer effecteurs
- **Phénomène d'amplification** : un R. avec ligand va activer **plusieurs** prot. G.
- Quand GTP hydrolysé → fin de l'activation → recombinaison α -GDP avec $\beta\gamma$ → retour à l'état initial
- ≠ récepteurs interagissent avec **≠ types de prot. G** agissant sur **≠ effecteurs**
- Par ex.: **Gs stimule** *adenylyl cyclase*, **Gi inhibe** *adenylyl cyclase*, **Gq - active** *phospholipase C.*, **Go inhibe** *courant calcique*

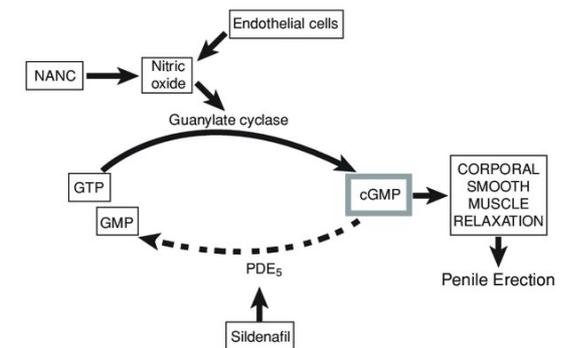


Récepteurs métabotropes : adenylylcyclase / AMPc

- La découverte de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) a introduit le concept de **second messenger**
- ATP → AMPc par **enzyme** membranaire : **adénylylcyclase**
- **AMPc régule** : métabolisme énergétique, division et différenciation cellulaire, transport ionique, cx ionique et protéine contractile dans muscle lisse
- AMPc hydrolysé par enzymes **phosphodiesterases**
- Exemple de l'implication thérapeutique sur cible enzymatique : **sildenafil = inhibiteur** des 5 phosphodiesterases : **maintien de l'effet vasodilatateur** médié par la prot G. correspondante



Exemple : récepteur muscarinique cardiaque

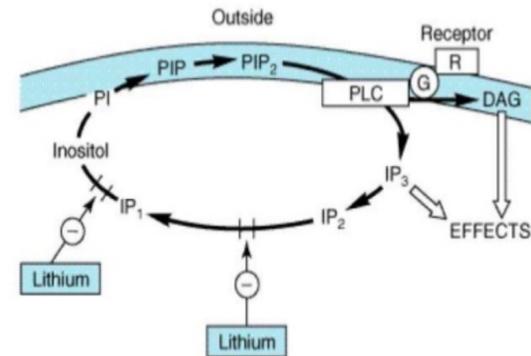


NANC = Non-adrenergic, noncholinergic nerve endings; GTP = guanylate triphosphate; cGMP = guanylate monophosphate; PDE₅ = phosphodiesterase

Exemple : sildénafil

Récepteurs métabotropes : phospholipase C / inositol phosphate

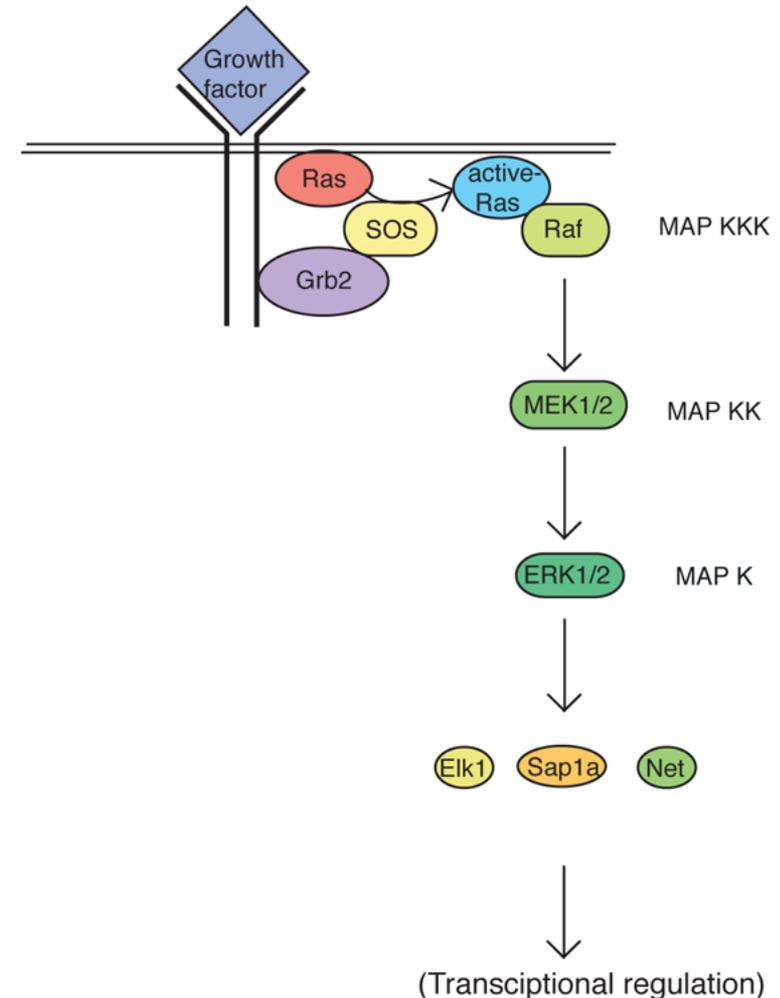
- Phospholipase C : **enzyme** qui catalyse la formation d'inositol triphosphate (**IP₃**) et de diacylglycerol (**DAG**)
- **IP₃** : ↗ Ca^{2+} libre cytosolique depuis compartiments *IC* → contraction, sécrétion, activation enzymatique et hyperpolarisation membranaire
- **DAG** : active prot. kinase C (**PKC**) → **phosphorylation** de protéines
- Exemple de cible thérapeutique : le lithium bloque la voie de recyclage de l'inositol phosphate



Effect of lithium on the IP₃ and DAG second-messenger system. The schematic diagram shows the synaptic membrane of a neuron. (PIP₂, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate; PLC, phospholipase-C; G, coupling protein; EFFECTS, activation of protein kinase C, mobilization of intracellular Ca²⁺, etc.) Lithium, by inhibiting the recycling of inositol substrates, may cause depletion of the second-messenger source PIP₂ and therefore reduce the release of IP₃ and DAG. Lithium may also act by other mechanisms.

Récepteurs métabotropes : autres effecteurs

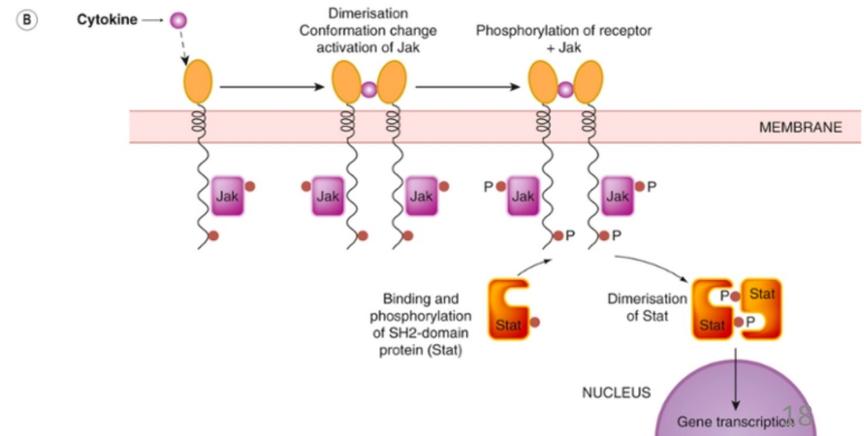
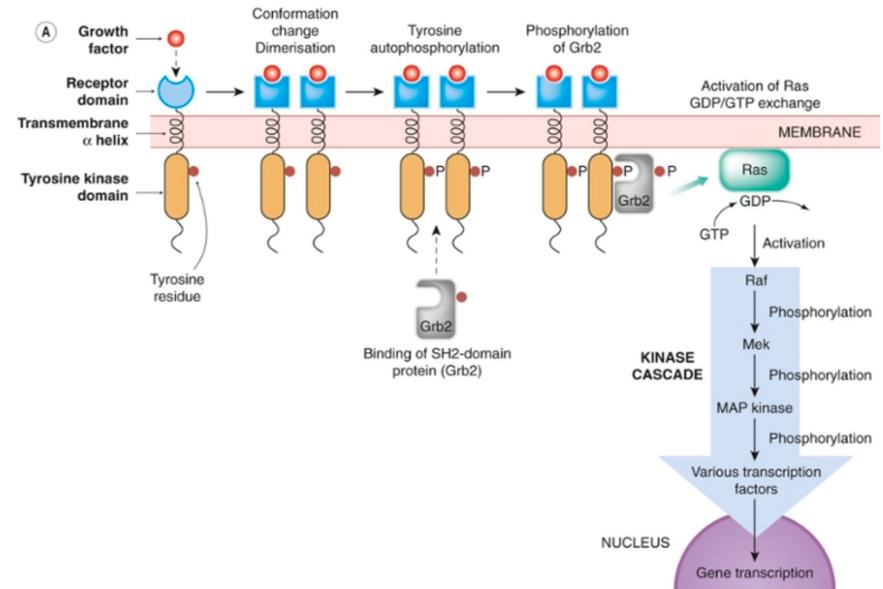
- Cx ioniques : rôle de régulation des Cx par une prot. G sans l'intermédiaire de l'AMPC
 - Ouvre Cx K⁺ → hyperpolarisation membranaire
 - Ferme Cx Ca²⁺ → réduction neurotransmission
- Rho/Rho A kinase : Rho activée en Rho-kinase par G-prot → phosphoryle nb substrats → régule activité de signalisation intracellulaire, croissance et prolifération cellulaire, contraction muscle lisse, angiogenèse, remodelage synaptique, ...
- Mitogen-activated protein (MAP) kinase :
 - fonctions cellulaires régulées, notamment division, apoptose, ...
 - Couplage à β -arrestine



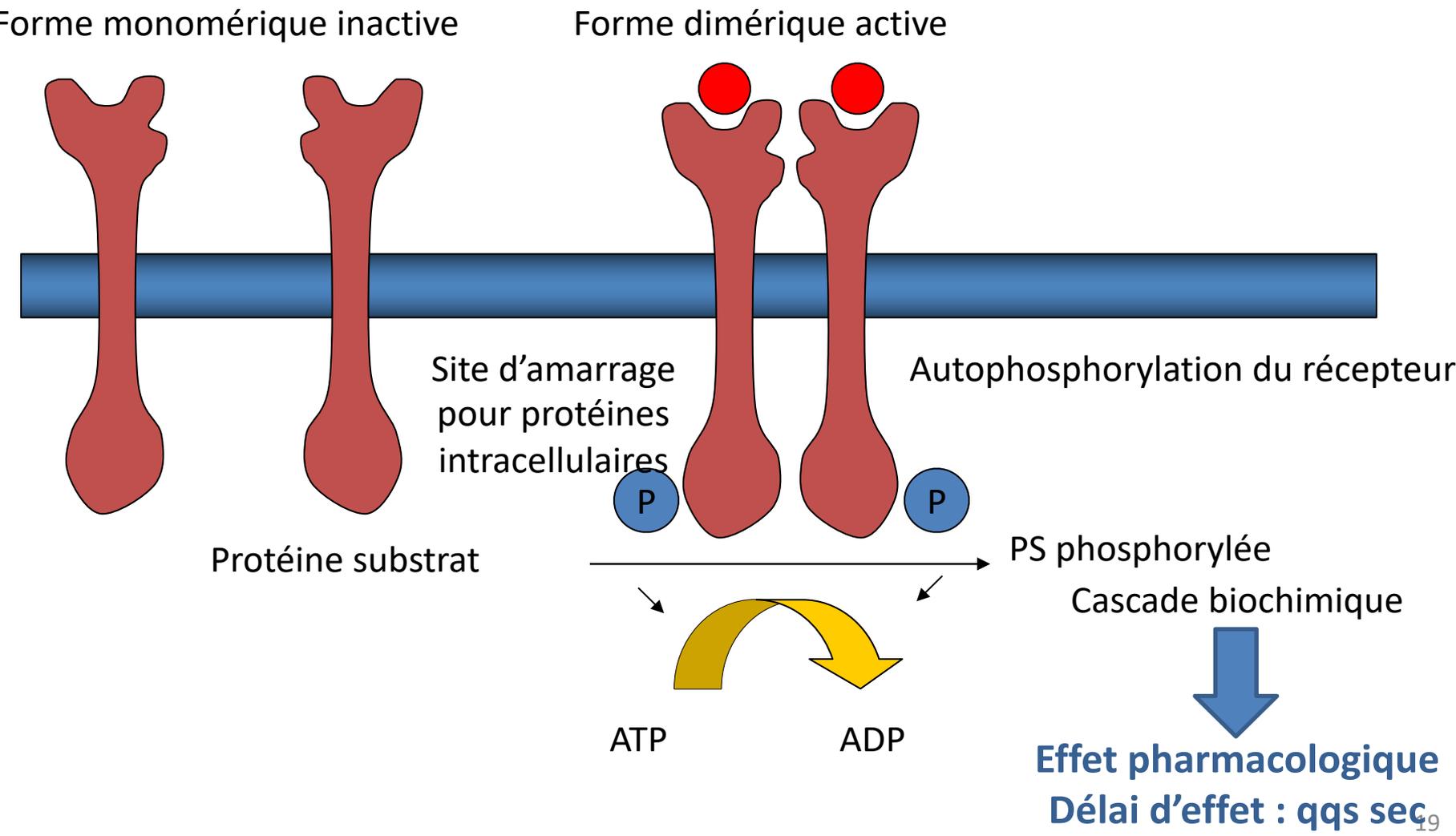
Summary of Map kinase pathway

Récepteurs: liés à prot. kinase

- Activés par une variété de protéines médiatrices
 - **Facteurs de croissances, cytokines**
 - **Hormones** (insuline, leptine, ...)
- Large partie EC de fixation et **1 seule HTM**
- 100^{aine} de variétés de répertoriées
- **Rôle** dans division **cellulaire, croissance, différenciation, inflammation, réparation cellulaire, réponse immunitaire, apoptose, ...**
- **La transduction du signal** implique généralement une **dimérisation** du récepteur puis une **auto-phosphorylation** des résidus de tyrosine
- 2 voies effectrices :
 - **Ras/Raf/mitogen-activated protein (MAP) kinase**
: division cellulaire / croissance / différenciation - activée par **facteurs de croissance**
 - **Jak/Stat** : synthèse et relargage de facteurs inflammatoires – activée par **cytokines**



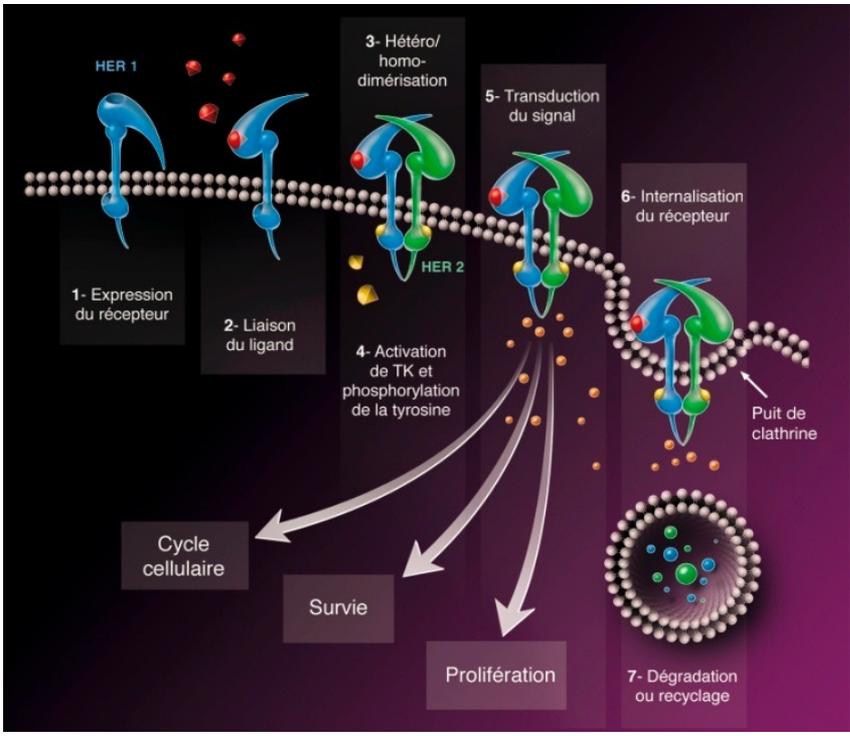
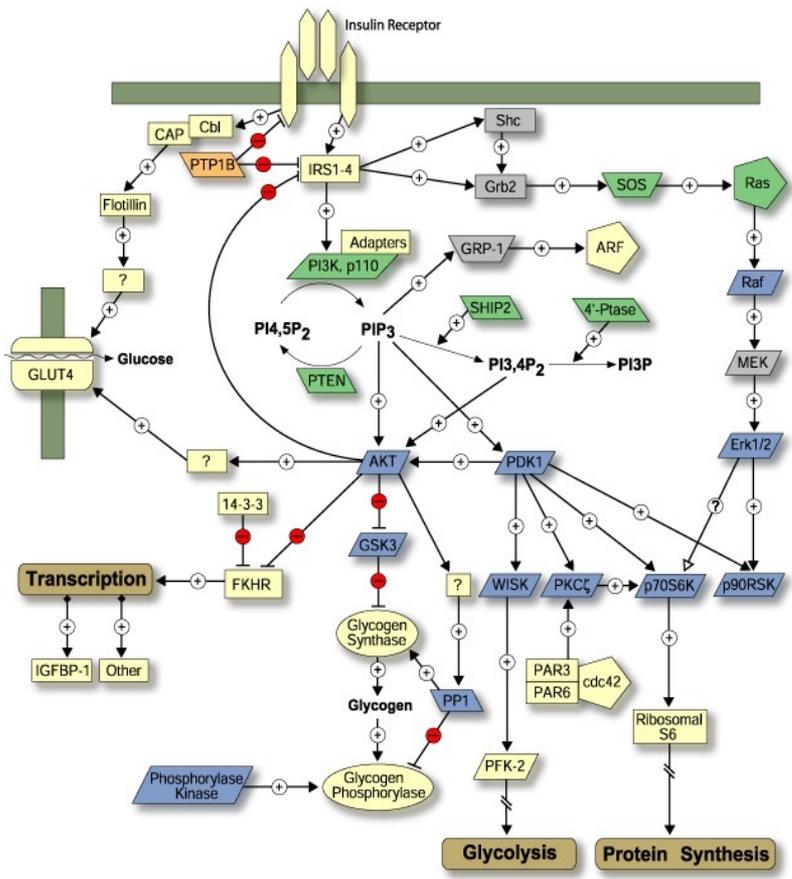
Récepteurs: liés à prot. kinase



Effet pharmacologique
Délai d'effet : qqs sec

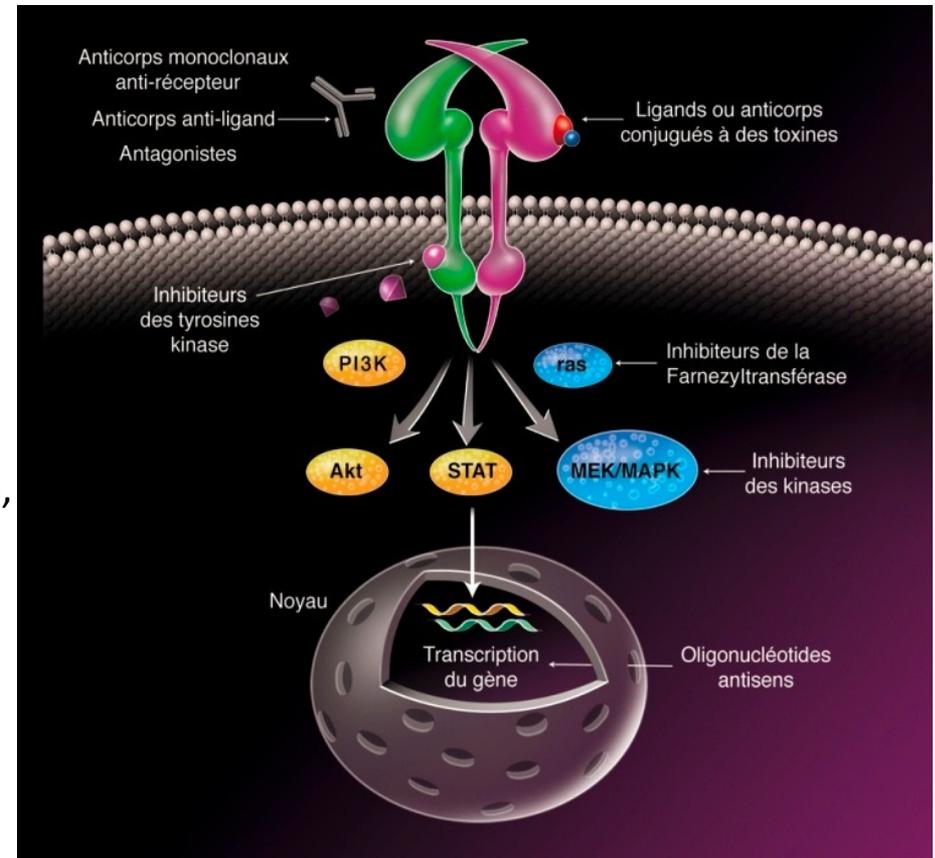
Récepteurs: liés à prot. kinase

Implication de de la diabétologie ... à la cancérologie



Récepteurs: liés à prot. kinase

- Implication des tyrosines kinases (TK) dans la genèse et la croissance des cancers
- **Chromosome de Philadelphie** dans les LMC : translocation 9 – 22 → **activation anormale d'une TK → facteurs de croissances excessifs**
- Intérêt des **inhibiteurs de TK** comme thérapeutique des cancers (limiter la prolifération, l'angiogénèse (VEGF, ...), ...)
- Possibilité d'une **thérapie ciblée** sur un ou + évènement cellulaire
- Deux voies thérapeutiques :
 - **Blocage du ligand EC** par un Ac monoclonal « mab »
 - **Blocage compétitif IC** du site kinase-ATP par un inhibiteur de TK « tinib »



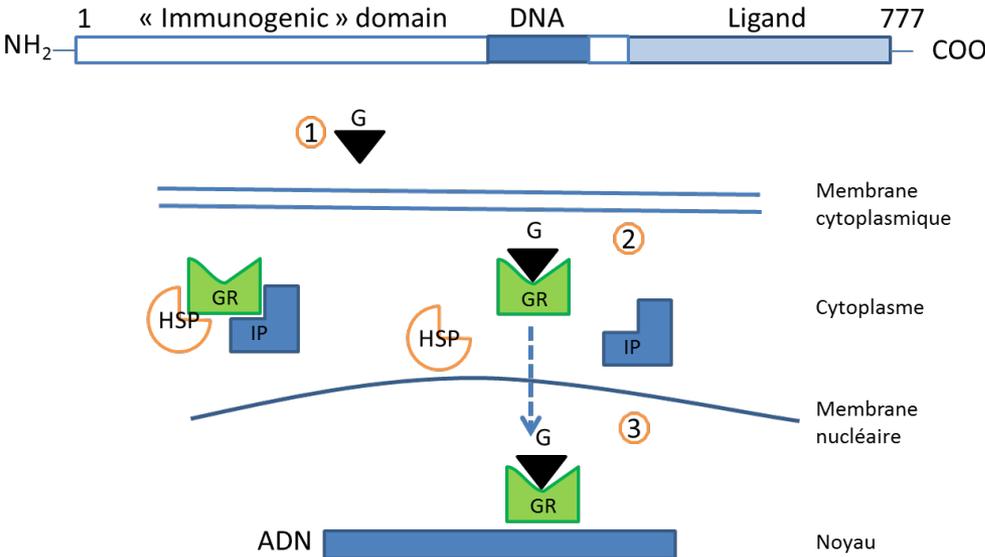
Récepteurs : R. nucléaires

- Famille de 48 protéines solubles, présentes **dans le cytoplasme** de la cellule
- **Ligands** : hormones (oestrogènes, glucocorticoïdes, stéroïdes, ...) hormones thyroïdiennes, vitamines A et D, lipides, xénobiotiques. Molécules **hydrophobes** pouvant traverser les membranes
- **Parfois ligands inconnus** « orphans » : pas encore découvert ou absence réelle ?
- **Interaction directe avec l'ADN**, soit R. présent dans le noyau, soit le ligand active le déplacement du complexe dans le noyau → **modulation directe de la transcription protéique**
- Classe I : **cytoplasmiques**, ligands = **stéroïdes endocrines** : généralement feedback négatifs aux phénomènes biologiques, quand activés : **transactivation ou transrepression** de gènes (sur la partie HRE : hormone response element) + **recrutement autres protéines pour promouvoir la transcription de multiples gènes.**
- Classe II : **nucléaires** et forment un hétérodimère avec le **réтиноïde X récepteur (RXR)**, ligands = **lipides** (ac. gras +++)

Récepteurs : R. nucléaires

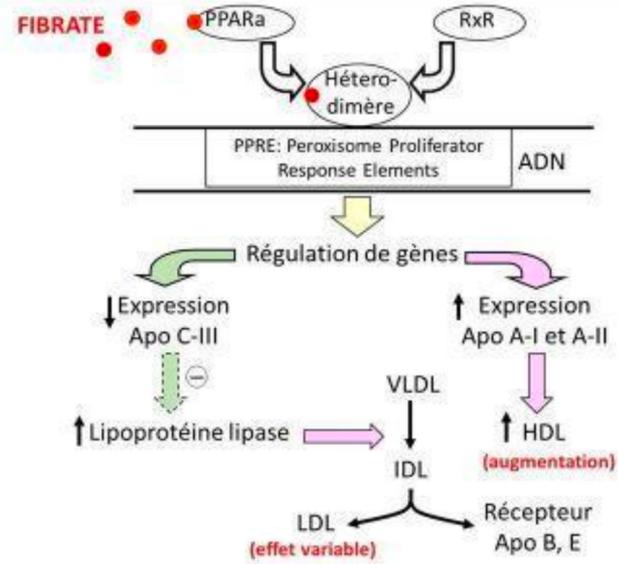
ex : **Glucocorticoïdes** (classe I)

La fixation d'un glucocorticoïde à son récepteur va le dissocier de l'heat shock protein (HSP) et de l'immunophiline, sous forme libre migre du cytosol au noyau et interagit avec l'ADN.



ex : **Fibrates** (classe II)

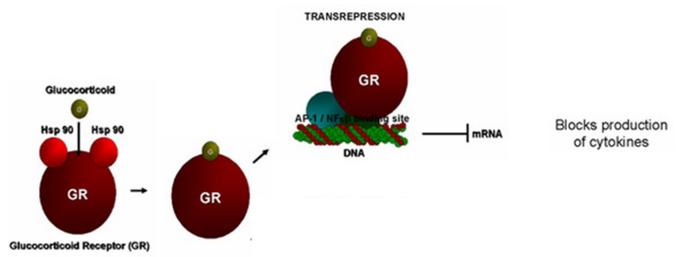
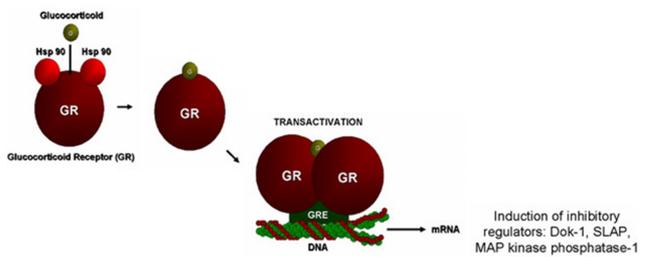
Les PPARα activés par les fibrates s'associent avec un RXR. Le complexe PPAR/RXR activé se lie à des PPRE présents dans les promoteurs de nombreux gènes codant pour des protéines qui régulent le métabolisme des acides gras et stimulent leur transcription.



PPAR: peroxisome proliferator activating receptors
Rxx: récepteur Xaux rétinoïdes

Récepteurs : R. nucléaires

Glucocorticoïdes (classe I)



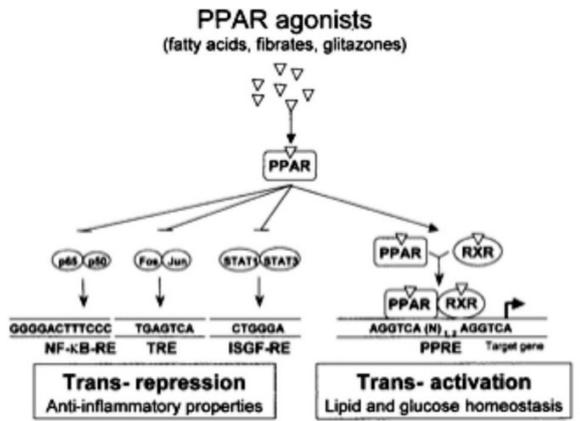
Transactivation :

- Dimérisation
- Liaison à l'acide nucléique (HRE)
- Activation des facteurs de transcription par stabilisation du complexe de pré-initiation, réarrangement de la structure de la chromatine
- Activation de la transcription

Trans répression :

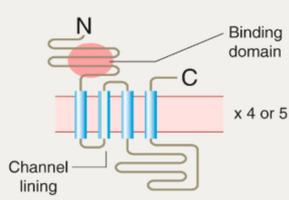
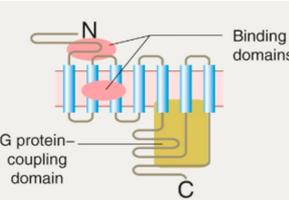
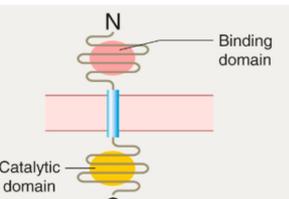
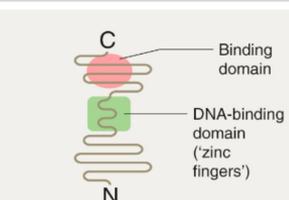
- Les complexes HR monomériques lient des facteurs de transcription et inhibent leur liaison à l'ADN ou leur activité transcriptionnelle

Fibrates (classe II)



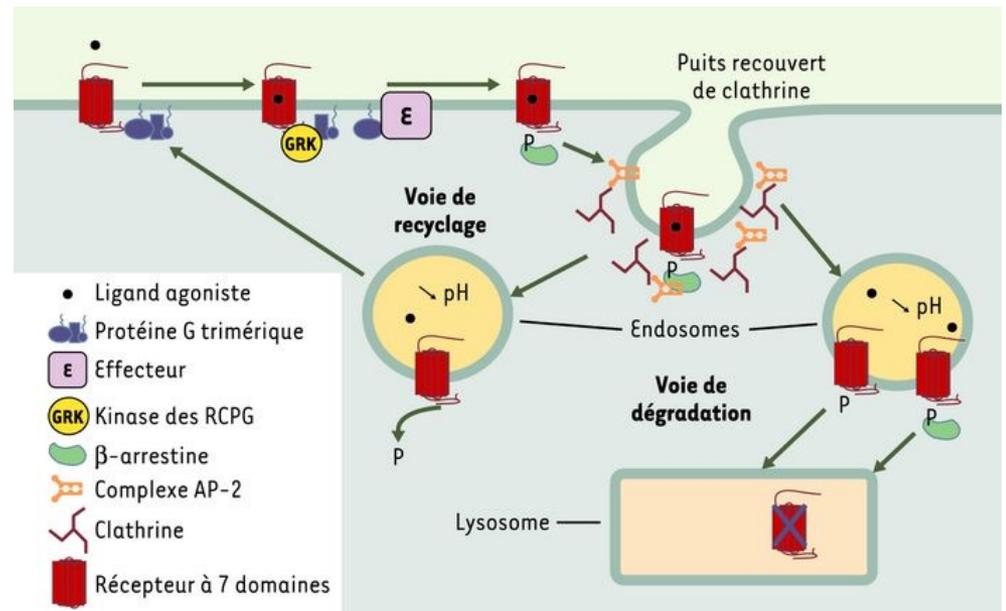
Les glucocorticoïdes transactivent la S. de facteurs anti-inflammatoires et trans-repriment la S. de facteurs pro-inflammatoires

Récepteurs : synthèse

	localisation	Effecteur	Couplage	Structure	Exemple
<p>(A)</p> <p>Type 1 Ligand-gated ion channels (ionotropic receptors)</p> 	membranaire	Cx ionique	Couplage direct	4 HTM	R. Nicotinique à l'Ach, R. Gaba
<p>(B)</p> <p>Type 2 G protein-coupled receptors (metabotropic receptors)</p> 	membranaire	Enzyme ou canal	Via protéine G	7 HTM	R. Muscarinique à l'Ach, adnorécepteurs
<p>(C)</p> <p>Type 3 Kinase-linked receptors</p> 	membranaire	Protéine kinase	Couplage direct	1 HTM	IGF, r. cytokiniques
<p>(D)</p> <p>Type 4 Nuclear receptors</p> 	intracellulaire	Transcription de gènes	Via ADN	Structure monomérique avec récepteur et site de liaison ADN	R. stéroïdes

Récepteurs : contrôle expression

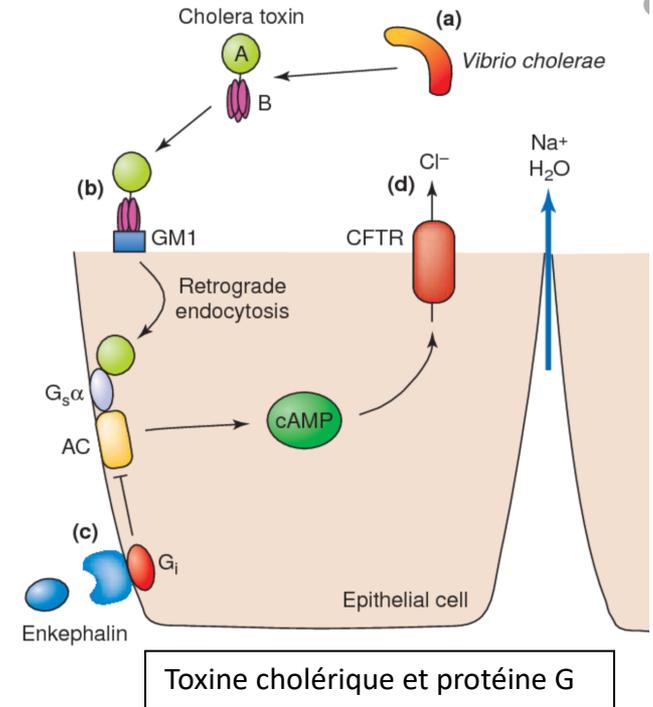
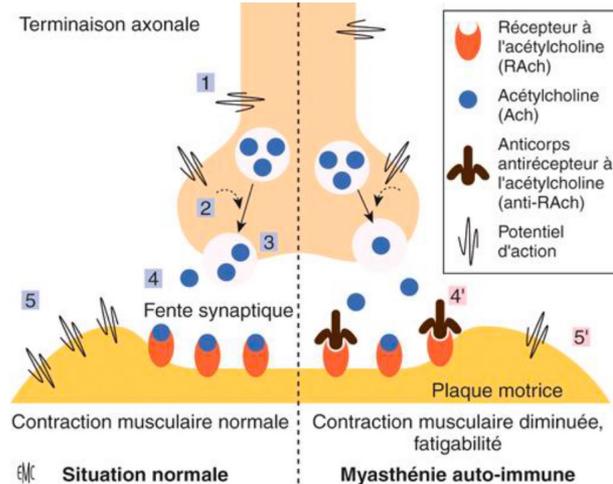
- Régulation des récepteurs à court terme = Désensibilisation :
 - Phosphorylation du récepteur
 - Internalisation (endocytose – β *arrestine*)
- Régulation des récepteurs à long terme :
 - **augmentation ou diminution** de l'expression des récepteurs
 - exemples : prolifération des R. post-synaptiques après dénervation / tolérance aux opiacés après traitement au long cours



Récepteurs : pathologies

Mauvais fonctionnement des récepteurs :

- **auto anticorps dirigés** contre récepteurs (ex : **myasthénie** – Ac inactivant les R. ACh nicotiques de la JNM)
- Mutations de gènes codant pour récepteurs → **polymorphismes** expliquant mauvaise réponse au traitement ou pronostic grave de pathologies (récepteur β et asthme, insuffisance cardiaque, ...)



Plan

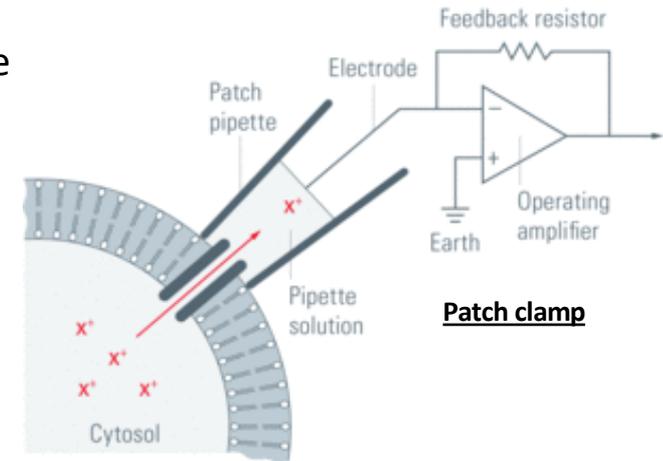
Récepteurs	Canaux ioniques	Enzymes	Systemes de transport	Non protéiniques
Généralités	Généralités	Généralités	Généralités	
1. Récepteur protéine-canal	1. Cx voltage-dépendants	1. Enzyme-récepteurs	ABC	
2. R. couplé à prot. G	2. Récepteur protéine-canal	2. Enzymes cibles	SLC	
3. R. lié à prot. Kinase	3. Cx libérateurs de Ca	3. Promédicaments		
4. R. nucléaires	4. Cx « SOC »	4. Enzymes médicaments		
Contrôle expression R				
R et pathologies				

Canaux ioniques

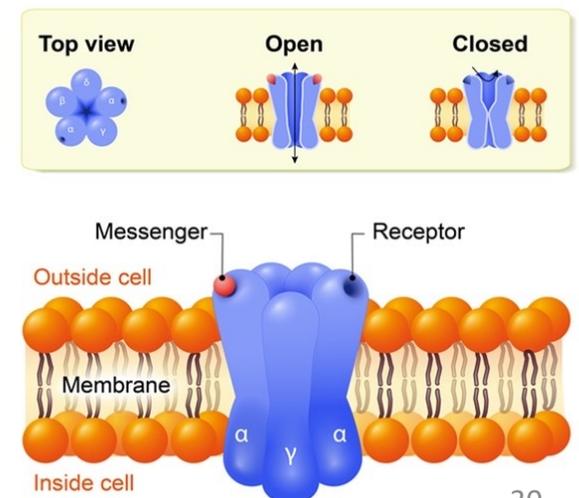
1. Canaux voltage-dépendants
2. Récepteur protéine-canal
3. Canaux libérateurs de calcium
4. Canaux « SOC »

Canaux ioniques : généralités

- Les ions sont **incapables de franchir seuls** la bicouche lipidique de la membrane cellulaire
- **Cx ioniques** : complexes protéiniques dont l'architecture forme **pore rempli d'eau à travers la membrane**
- 2 états : **ouvert / fermé**
- Le taux et la direction du mouvement ionique : **gradient électrochimique** de l'ion → dépendant de $[X]_{IC}$ et $[X]_{EC}$ ainsi que potentiel membranaire
- Les Cx ioniques sont caractérisés par
 - **Sélectivité** pour un type d'ion (taille du pore et « revêtement »)
 - Cations : Na^+ , K^+ , Ca^{2+}
 - Anions : Cl^-
 - **Propriété d'activation** (quel stimulus le fait changer d'état ?)*
 - **Architecture moléculaire**
- **Rôle** : couplage φ^r *excitation – contraction* et *excitation – sécrétion*



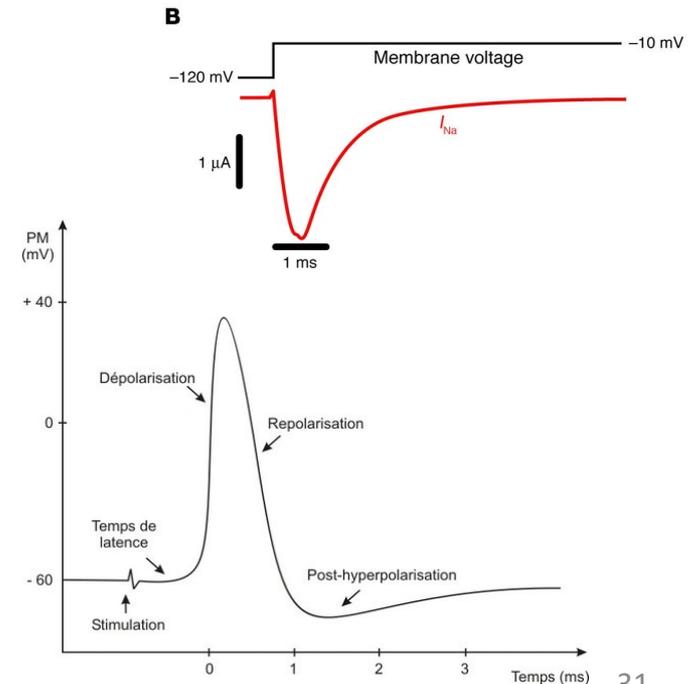
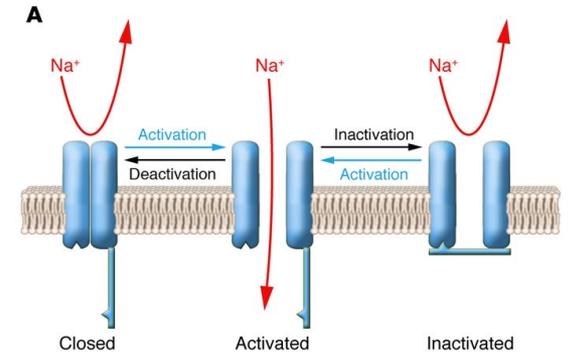
ION CHANNEL



Canaux ioniques : Cx voltage-dépendants

- Généralement ouverts quand membrane cellulaire **dépolarisée**
- Durée **d'action courte**, même si dépolarisation maintenue car processus d'inactivation automatique plus long
- A la base du mécanisme d'**excitabilité membranaire** → genèse du **potentiel d'action**
- Surtout : Na^+ (entrée), K^+ (sortie), Ca^{2+} (entrée)

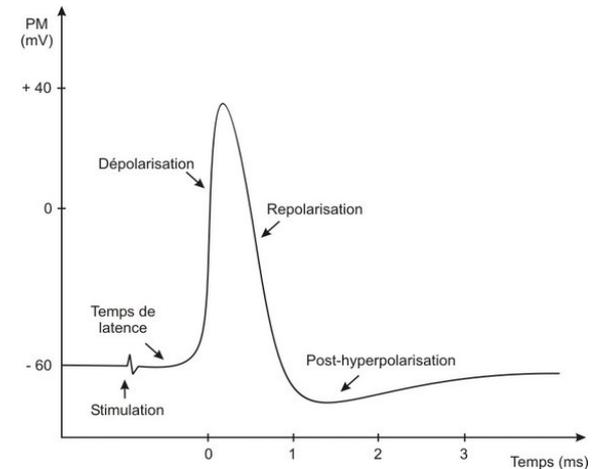
	<u>out</u>	<u>in</u>
Na^+	140 mM	14 mM
Ca^{2+}	1 mM	10^{-7}M
Cl^-	147 mM	14 mM
K^+	5 mM	140 mM



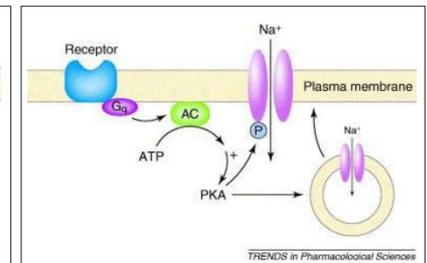
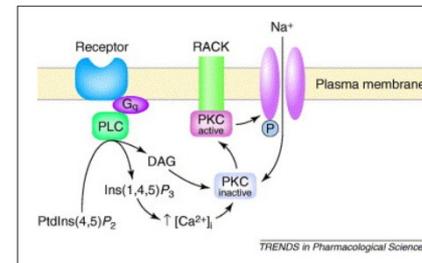
Canaux ioniques : Cx voltage-dépendants

Médicaments : bloquent ou maintiennent ouvert le canal

- **anesthésiques locaux** (lydocaïne, xylocaïne)
bloquent Cx Na-V_{dep} = ∅ passage du courant Na⁺
→ ∅ dépolarisation de mb ∅^r bloquant ainsi la
genèse ou la conduction de l'influx nerveux de la
douleur → **anesthésie**
- **Certains Antidiabétiques** : bloquent Cx K⁺ sur les
∅ β du pancréas → dépolarisation prolongée =
libération accrue d'insuline → **stockage glucose**



- **Modulation** physiologique indirecte par d'autres récepteurs comme des kinases

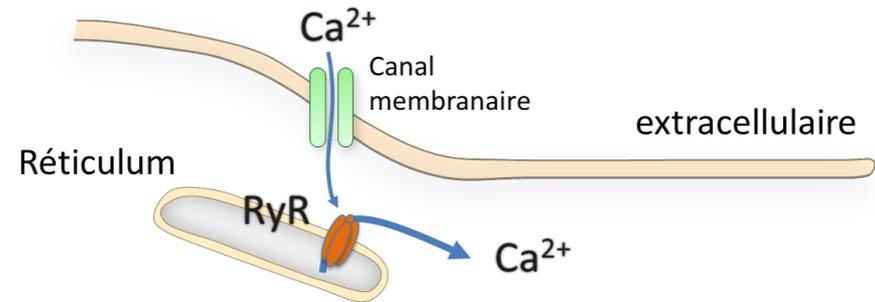


Récepteurs: protéine-canal

➤ Cf. diapositives précédentes

Canaux ioniques : Cx libérateurs de Ca

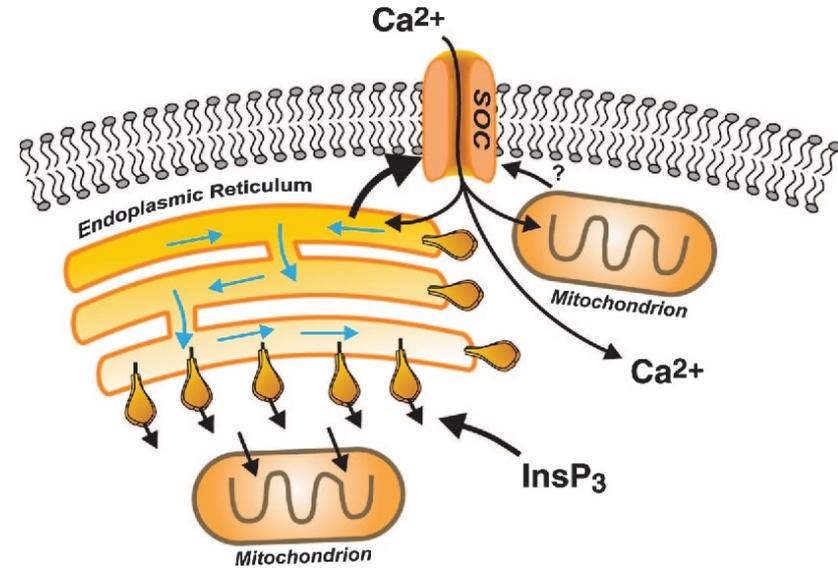
- Principaux : récepteurs à la **ryanodine** et à l'**IP₃**
- Cas particuliers de récepteur protéine-canal permettant la **libération de Ca²⁺ depuis stocks** ic
- Déclenchés par concentrations micromolaires de Ca²⁺, mais aussi par ryanodine (absente chez les animaux) et IP₃
- Présents majoritairement les **réticulums endoplasmiques et sarcoplasmiques**
- **Myocarde** (RYR et IP) ,Fibres musculaires striés et cerveau (RYR)
- Mutations décrites avec pathologies associées (myopathies congénitales, tachycardies ventriculaires, ...)



Canaux β_4 (surtout vasculaires) sont sensibles aux **dihydropiridines** (Nifédipine, Vérapamil) = relaxant vasculaires = **antihypertenseurs appelés inhibiteurs calciques.**

Canaux ioniques : Cx « SOC »

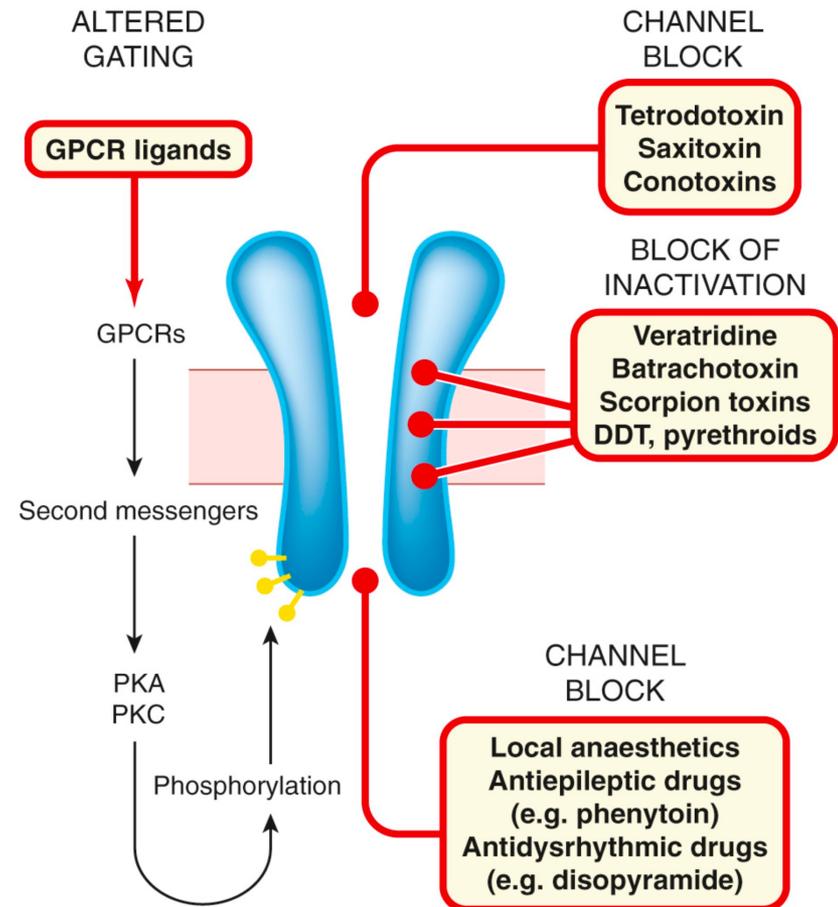
- Activés quand stocks de $\text{Ca}^{2+}_{\text{IC}}$ faibles :
ouverture des Cx Store Operated Channels (SOC), permet ainsi de conserver une $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{IC}}$ élevée même quand le $\text{Ca}^{2+}_{\text{IC}}$ est très sollicité par des protéines G.



Canaux ioniques : pharmacologie

➤ Les canaux sont la cible de beaucoup de médicaments, toxines et médiateurs naturels :

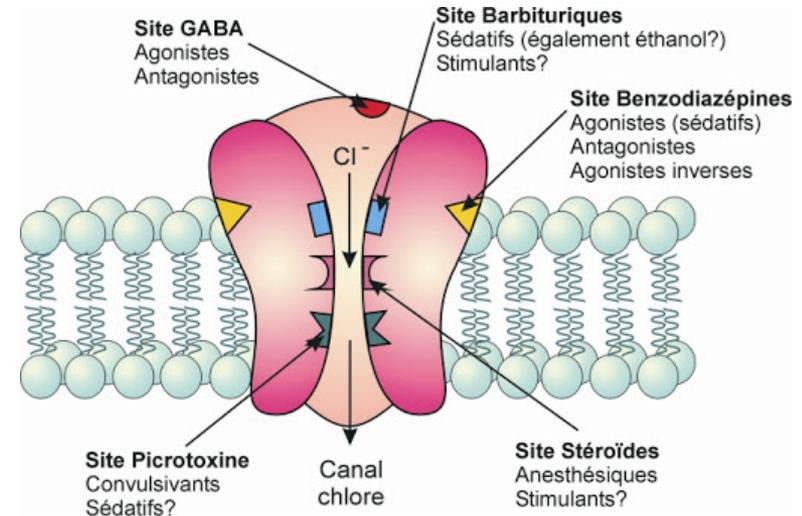
- **Ligands qui vont se lier directement** à la protéine-canal : blocage du canal ou altérer l'activation, faciliter ou inhiber l'ouverture du canal
- **Médiateurs à actions indirectes** (via une protéine G +++) : modification de la phosphorylation des AA de la partie IC du canal = faciliter ou inhiber l'ouverture du canal (2nd messenger activant protéines-kinases) **ou** **Signaux intra-cellulaires** : Ca, ATP, GTP, ...
- **Régulation de l'expression des Cx à la surface cellulaire** : Gabapentine = baisse CxCa membranaire



Canaux ioniques : pharmacologie

➤ Exemple du R-GABA_A:

- Balance **Glutamate** (excitateur) / **GABA** (inhibiteur) dans le SNC
- **Mécanisme d'action** : activation canal → perméabilité ions Cl⁻ → hyperpolarisation ♀
- **Ligands**: GABA (orthostérique) et autres comme BZD, OH (allostériques = autres sites de fixation que le ligand naturel)
- Peuvent être **agonistes** (effet similaire à celui du ligand naturel) ou **antagonistes** (blocage de l'effet)



Les BZD vont ↗ l'action du GABA, au niveau moléculaire : **hyperpolarisation** membranaire → inhibition de l'excitation de la ♀ et la transmission du PA ; effets cliniques attendus : **anxiolytique, antiépileptique, myorelaxation, amnésie, sédation**

Plan et problèmes

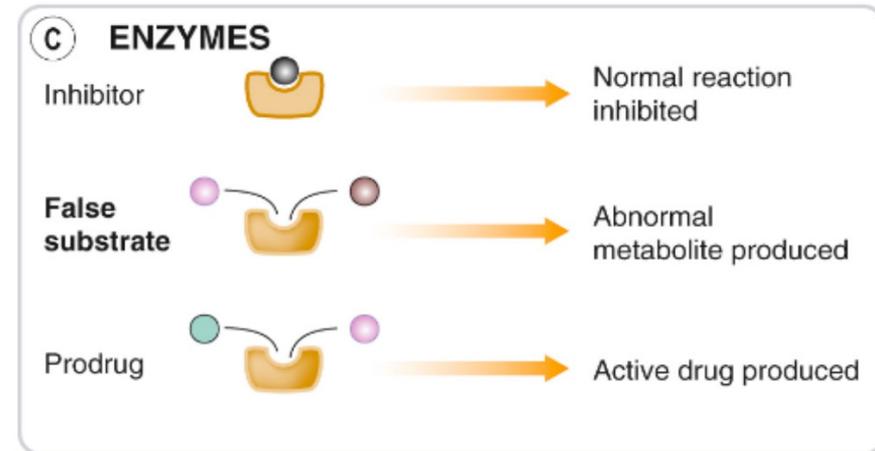
Récepteurs	Canaux ioniques	Enzymes	Systemes de transport	Non protéiniques
Généralités	Généralités	Généralités	Généralités	
1. Récepteur protéine-canal	1. Cx voltage-dépendants	1. Enzyme-récepteurs	ABC	
2. R. couplé à prot. G	2. Récepteur protéine-canal	2. Enzymes cibles	SLC	
3. R. lié à prot. Kinase	3. Cx libérateurs de Ca	3. Promédicaments		
4. R. nucléaires	4. Cx « SOC »	4. Enzymes médicaments		
Contrôle expression R				
R et pathologies				

Enzymes

1. Récepteurs
2. Cibles
3. Promédicaments
4. Enzymes-médicaments

Enzymes : généralités

- Beaucoup de médicaments ciblent des enzymes, **action directe ou indirecte sur l'activité catalytique**
- Souvent **analogue du substrat** qui va jouer le rôle **d'inhibiteur compétitif** (Inhibiteur de l'enzyme de conversion)
- Parfois, liaison est **irréversible et non-compétitive** (aspirine et cyclo-oxygénase)
- Egalement, le médicament peut être **un faux substrat** → **métabolite inactif** compromettant une voie métabolique (fluorouracil et ADN)
- Certains médicaments ont besoin d'être transformé par réaction enzymatique (**prodrug**)
- Les **effets indésirables** peuvent également être liés aux transformations enzymatique (métabolite du paracétamol et toxicité hépatique)



enzyme cible	médicament	pathologie
<i>anhydrase carbonique</i>	<i>acétazolamide</i>	<i>glaucome</i>
<i>dopa décarboxylase</i>	<i>carbidopa</i>	<i>maladie de parkinson</i>
<i>COMT</i>	<i>entacapone</i>	<i>maladie de parkinson</i>
<i>HMG-CoA réductase</i>	<i>simvastatine</i>	<i>hypercholestérolémie</i>
<i>Thymidylate synthase</i>	<i>5-FU</i>	<i>cancer</i>
<i>DHFR</i>	<i>MTX</i>	<i>cancer</i>
<i>protéases du VIH</i>	<i>lopinavir</i>	<i>HIV+, Sida</i>
<i>transcriptase inverse du VIH</i>	<i>zidovudine</i>	<i>HIV+, Sida</i>
<i>transpeptidase PLP</i>	<i>bêta-lactamines</i>	<i>infection bactériennes</i>

Enzymes : récepteurs

Cf. diapo

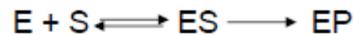
- Différence d'avec les suivantes = partie **réceptrice** et effectrice dans la membrane
- Ex: tyrosine-kinase / guanylate cyclase / ...

Enzymes : cibles

- L'action peut être une activation ou une inhibition (pas de partie réceptrice)

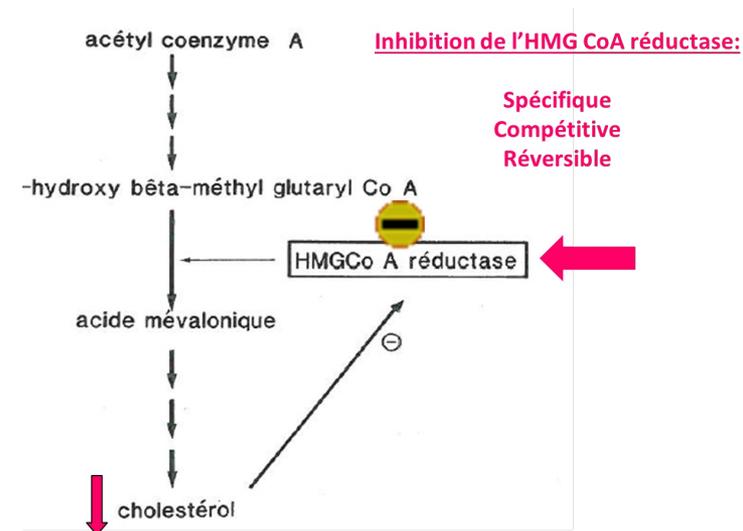
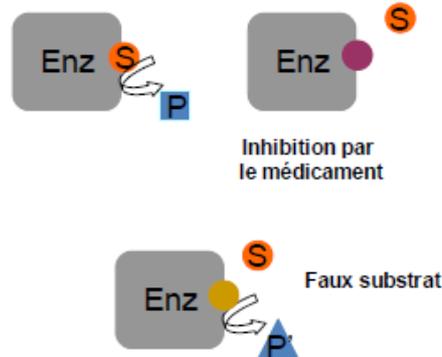
Étape de reconnaissance du substrat

Étape catalytique



- Médicament

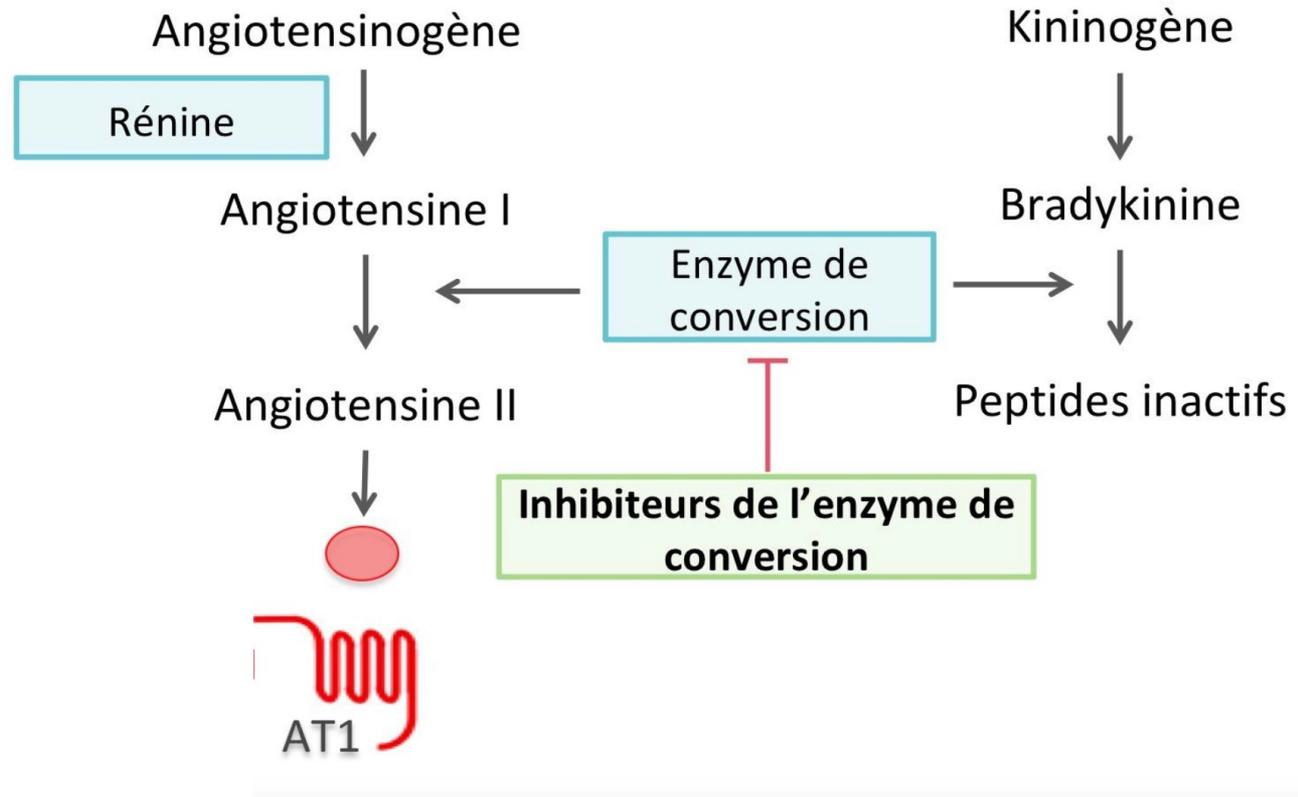
- **Inhibiteur** : compétitif, non compétitif, réversible, irréversible
 - L'effet découle de \uparrow de S ou de \downarrow de P
- **Faux substrat** : production d'un métabolite anormal n'ayant pas le même effet que P



- Exemples : inhibiteurs de dégradations de la dopamine dans la mal. de Pk, HMG CoA réductase dans l'hypercholestérolémie, inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 et diabète, IEC et HTA, ...

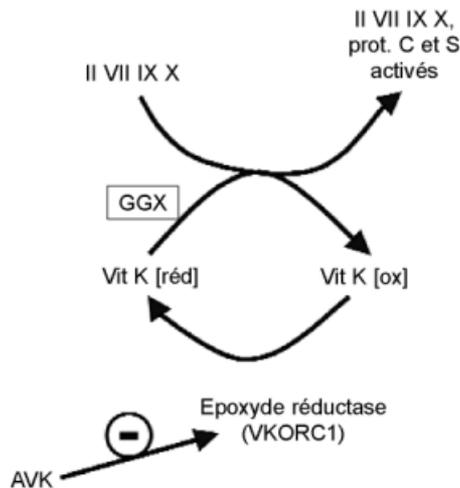
Baisse du $[Cholesterol]_{IC}$ = augmentation des récepteurs aux LDL -> captation LDL athérogènes

Enzymes : cibles



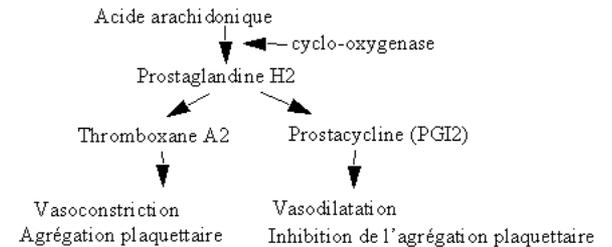
Enzymes : cibles

Anti-vitamines K :



- **Vitamine K** : nécessaire à l'activation de plusieurs facteurs de la cascade de la coagulation
- Donc **AVK** : diminue formation Vit K. fonctionnelle -> diminution f. coagulation -> anticoagulation

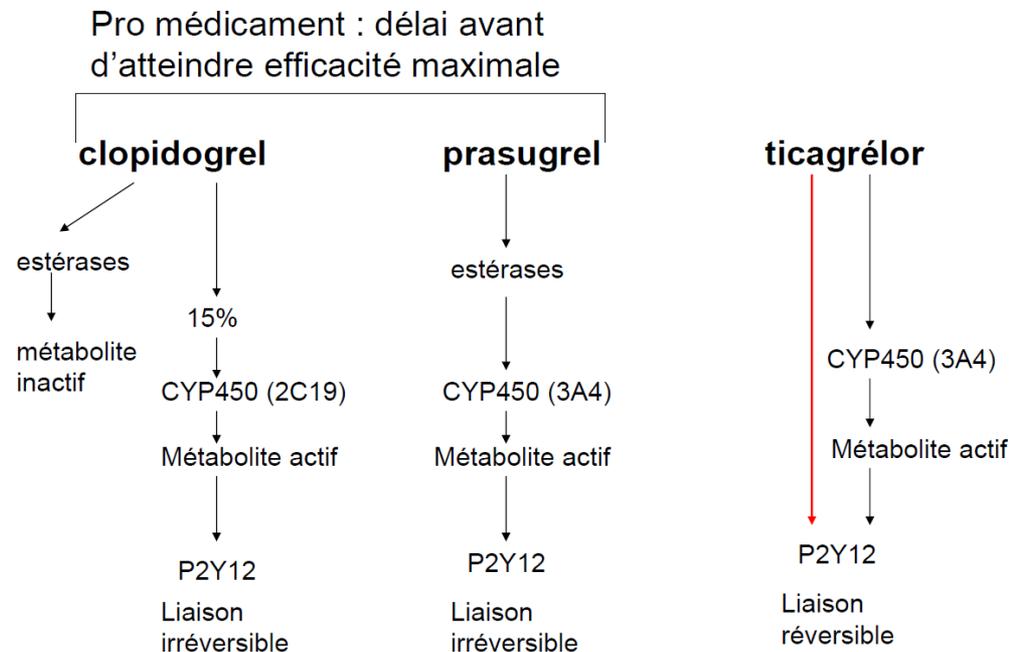
Aspirine :



- **Aspirine** : inhibition irréversible par acétylation de la COX-1
- Baisse **Tx A2** : diminue agrégation plaquettaire (faibles doses)
- Baisse **PG** : antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire mais aussi baisse vasoconstriction a. rénale, baisse production mucus gastrique

Enzymes : promédicaments

- Molécules inactives devant être transformées → **métabolite actif (activation par biotransformation)**

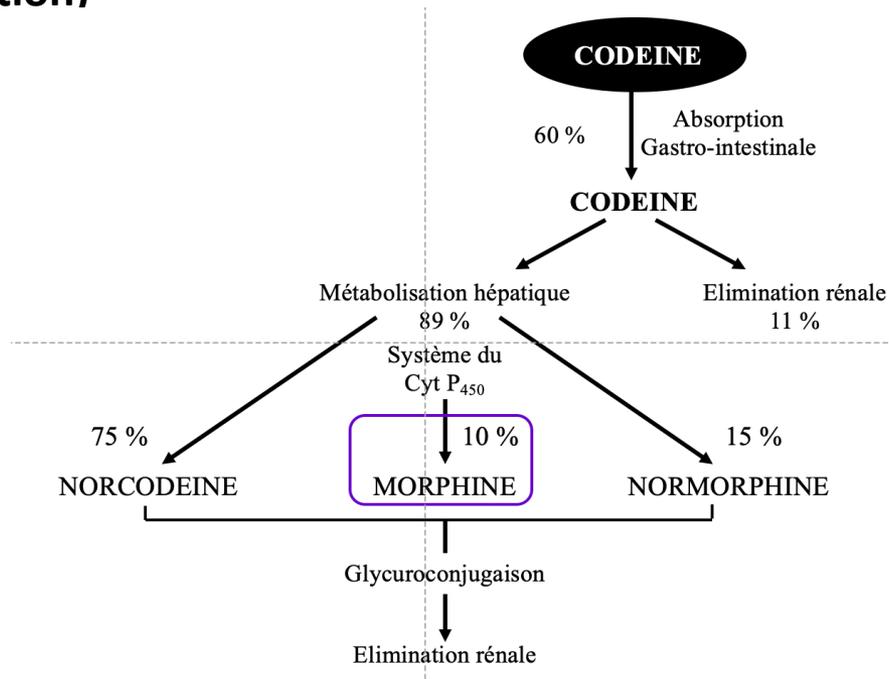


⇒ contre indication en cas d'insuffisance hépatique sévère

Problèmes : délai - variations interindividuelles possibles des cytochromes (métabolisent ± rapidement).

Enzymes : promédicaments

- Molécules inactives devant être transformées → **métabolite actif (activation par biotransformation)**



Problèmes : la codéine de base n'a que peu d'effet antalgique.
Métabolisme faible du CYP 2D6 (constitutif ou par interactions médicamenteuse) = pas de transformation en morphine → pas d'effet
Métabolisme ultra-rapide du 2D6 = transformation rapide et massive en morphine → tableau de surdosage en opiacés

Enzymes : médicaments

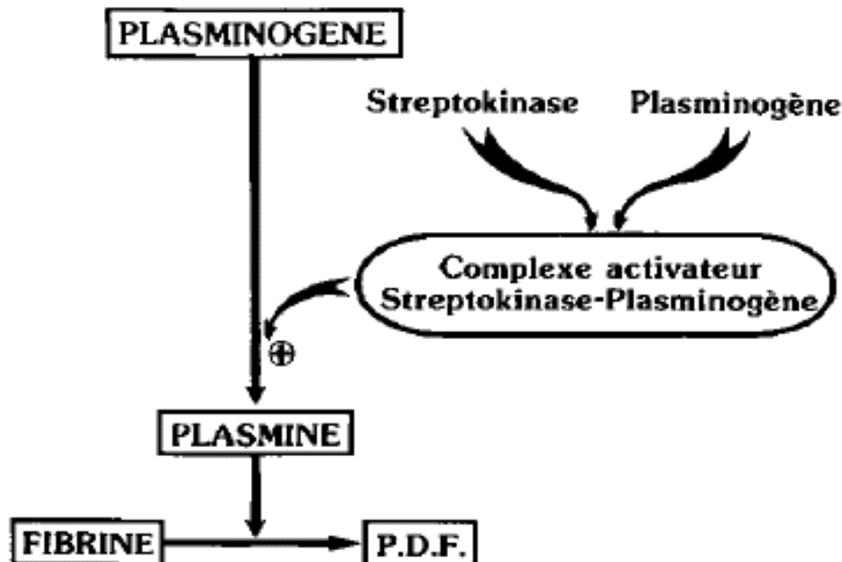
Administration d'un traitement qui va augmenter/accélérer ou remplacer une réaction physiologique

Exemple : Streptokinase

Fibrinolytique

Protéine extraite de cultures de streptocoques beta-hémolytiques

Pb: forte antigénicité / risque de réaction allergique ou d'inactivation par AC



Exemple : pancréatine

Enzymothérapie substitutive

Traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte et de l'enfant au cours (mucoviscidose, pancréatite chronique, résection pancréatique)

Plan et problèmes

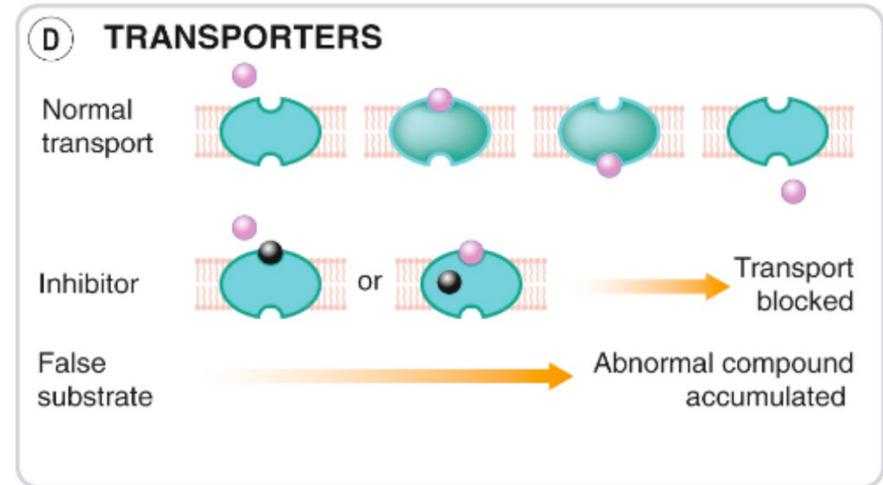
Récepteurs	Canaux ioniques	Enzymes	Systemes de transport	Non protéiniques
Généralités	Généralités	Généralités	Généralités	
1. Récepteur protéine-canal	1. Cx voltage-dépendants	1. Enzyme-récepteurs	ABC	
2. R. couplé à prot. G	2. Récepteur protéine-canal	2. Enzymes cibles	SLC	
3. R. lié à prot. Kinase	3. Cx libérateurs de Ca	3. Promédicaments		
4. R. nucléaires	4. Cx « SOC »	4. Enzymes médicaments		
Contrôle expression R				
R et pathologies				

Systemes de transport

1. Transports actifs (famille ABC)
2. Transports facilités (famille SLC)

Systemes de transport : généralités

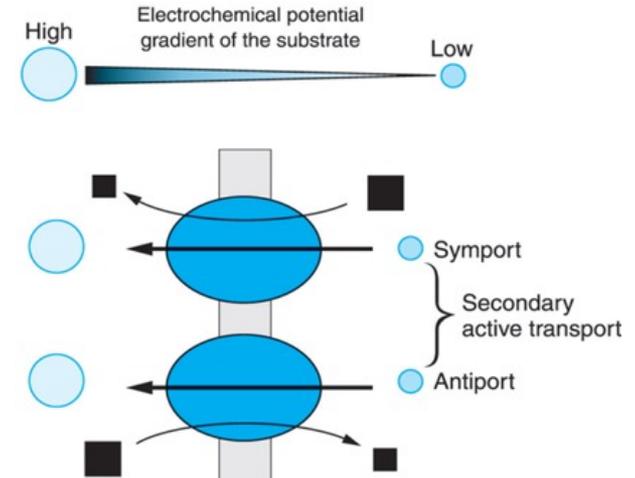
- Ions et petites molécules sont **trop polaires pour traverser la membrane lipidique**, nécessité d'un canal ou d'une protéine de transport
 - Transport ionique ou de molécules organiques à travers (**zone d'échanges +++**) : l'épithélium intestinal, le tubule rénal, la barrière hémato-encéphalique
 - **Sortie du Na^+ et du Ca^{2+}** des cellules
 - **Acheminement des neurotransmetteurs** et de leurs précurseurs le long des terminaisons nerveuses
 - **Transport des médicaments et métabolites** à travers les membranes et barrières épithéliales
- Dans la protéine du transporteur, site de reconnaissance = **cible pharmacologique** pour son blocage ou saturation
- Variations individuelles des transporteurs : **variations pharmacocinétiques** du métabolisme des médicaments (p. ex: P-GP)



Systemes de transport : generalites

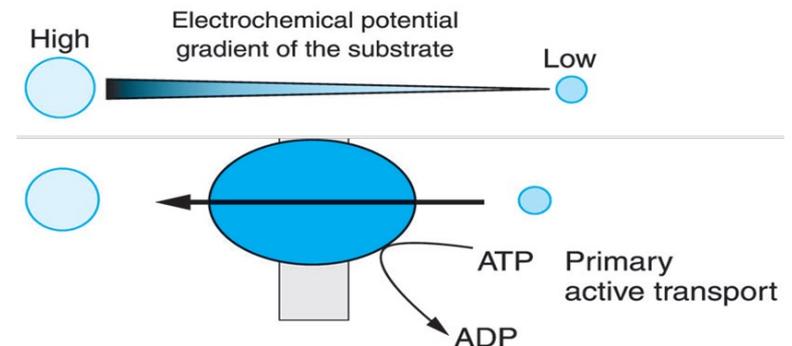
Le transport passif:

- Sans utilisation d'energie (transport facilite)
- SLC



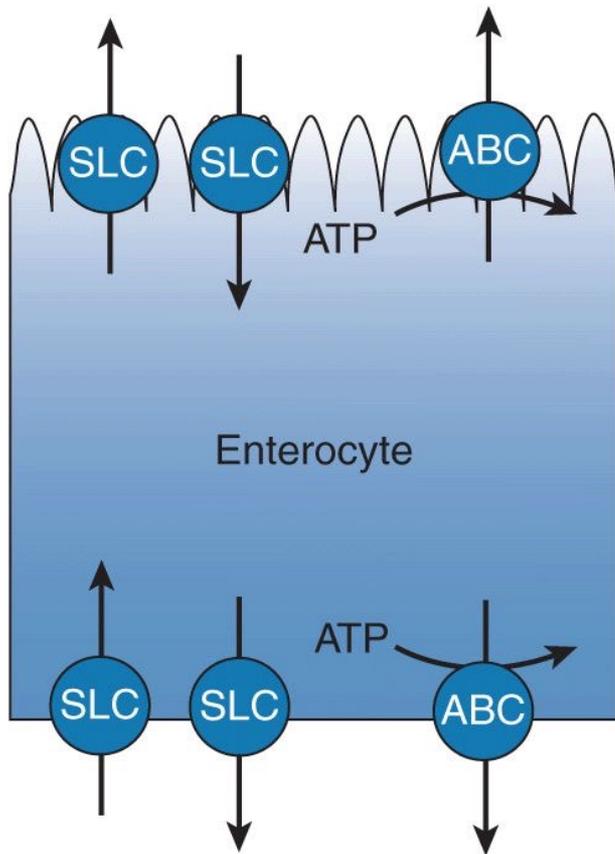
Le transport actif:

- Utilisation d'energie (ATP)
- ABC



Systemes de transport : généralités

Coordination baso-apicale des transporteurs



ABC: Efflux

SLC: Influx et efflux

Implications :

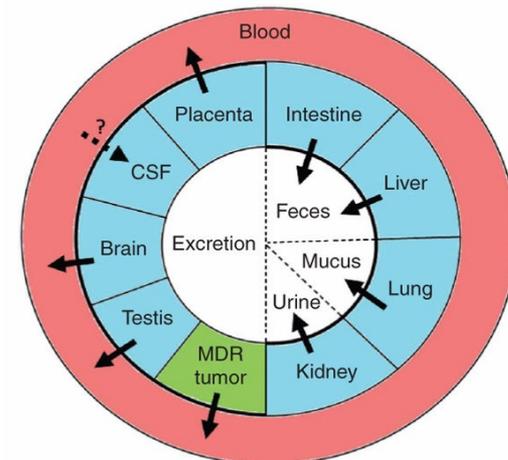
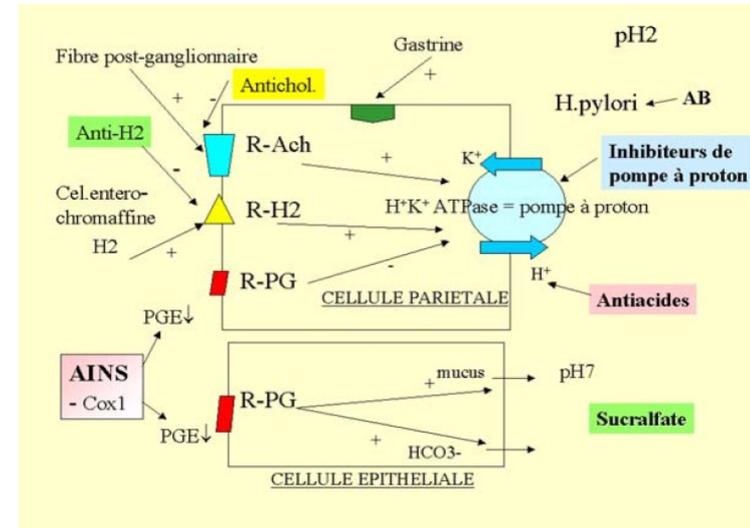
- PK (absorption, distribution, élimination)
- PD (relation dose / effet)

Systèmes de transport : actifs, exemples des pompes

- **Nécessitant de l'énergie**
- Enzymes spécifiques « ATPases »
- Transport ionique uni ou bidirectionnel
- L'hydrolyse de l'ATP fournit l'énergie si nécessaire pour un transport contre un gradient électrochimique.

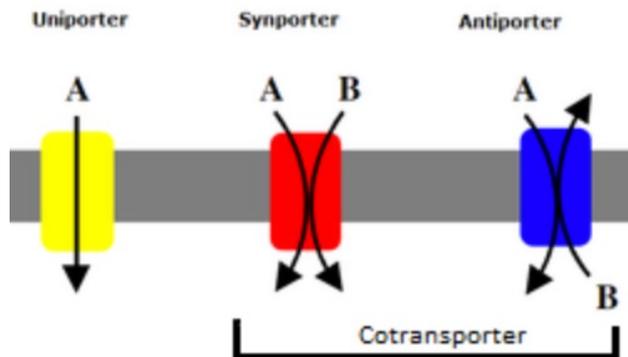
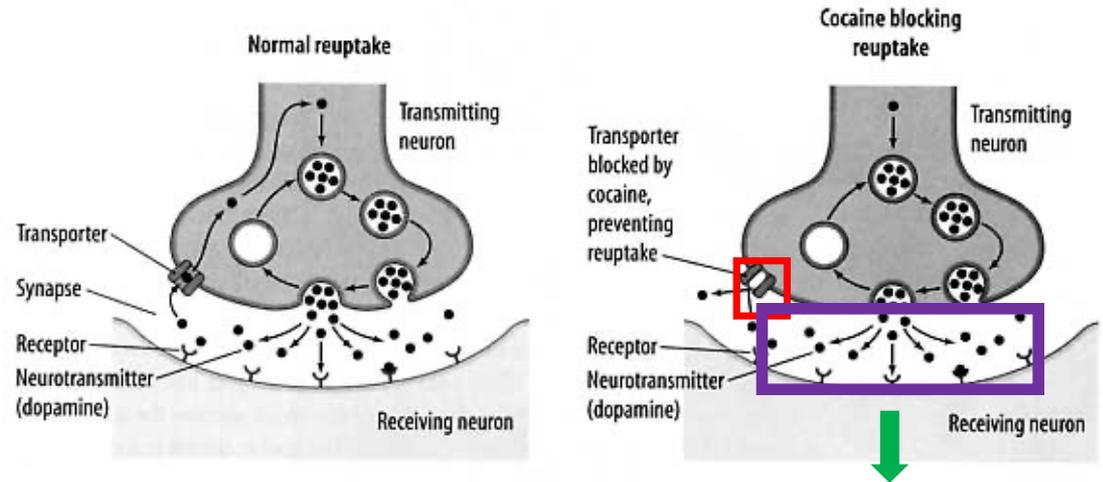
- Exemples :

- **Na-K-ATPase**
- **Sortie du Na^+ et du Ca^{2+} des cellules**
- **Pompe à protons** (médicament : IPP dans l'ulcère)
- **PGP** (efflux xénobiotique = protection organisme mais aussi résistance médicamenteuse)



Systèmes de transport : Transports facilités

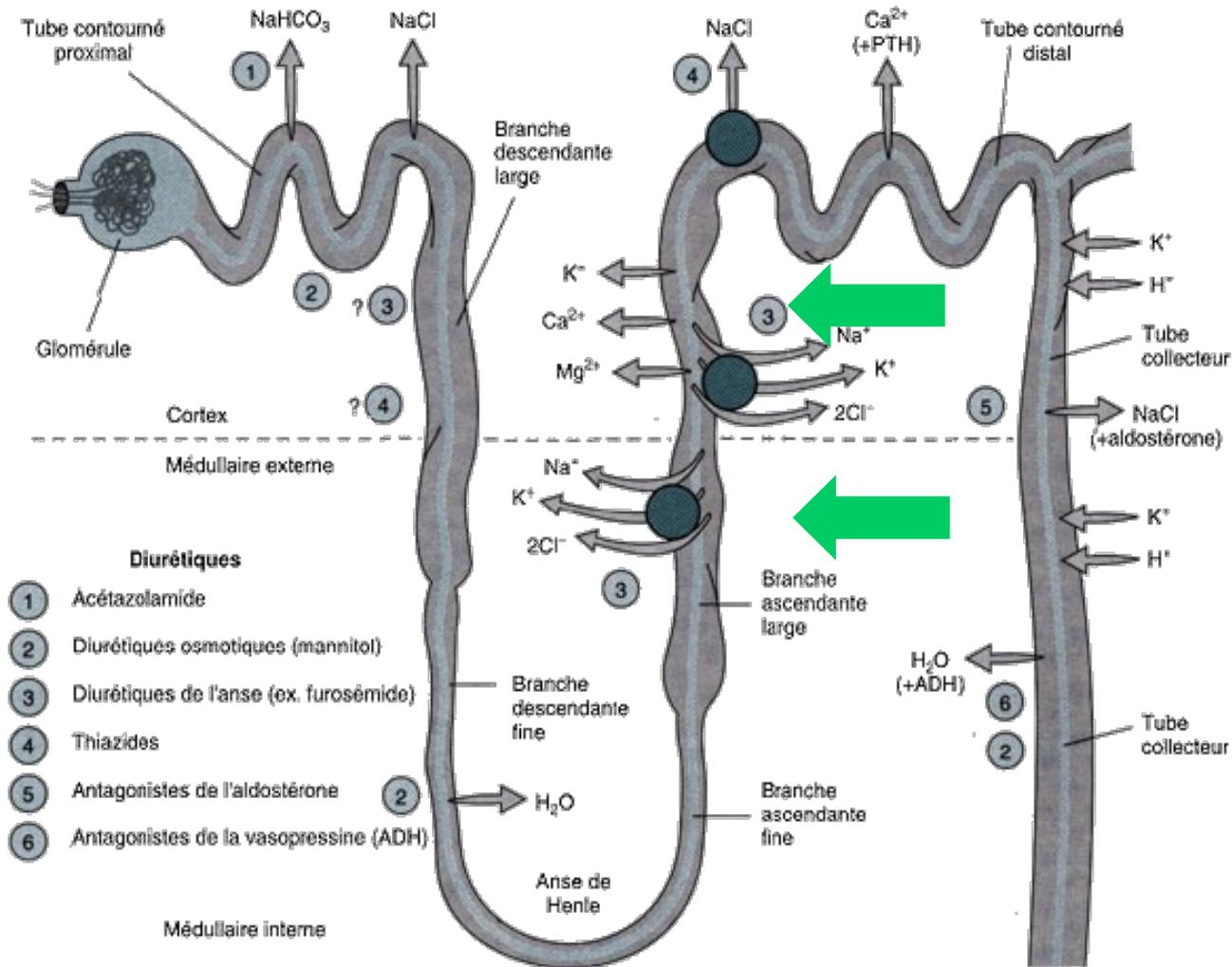
- Ne nécessitent **pas d'énergie** directe
- Utilisent le gradient électrochimique
- Cotransporteur couplé à transfert Na^+
 - **Unidirectionnel** : symporteurs
 - **Bidirectionnel** : antiporteurs
- Sélectivité de transport variée



Catécholamines endogènes :

- **Blocage** de la recapture
- **Augmentation** DA et NE
- Augmentation [X] → **surstimulation SN Σ** (aiguë)
- Déplétion en catécho en chronique

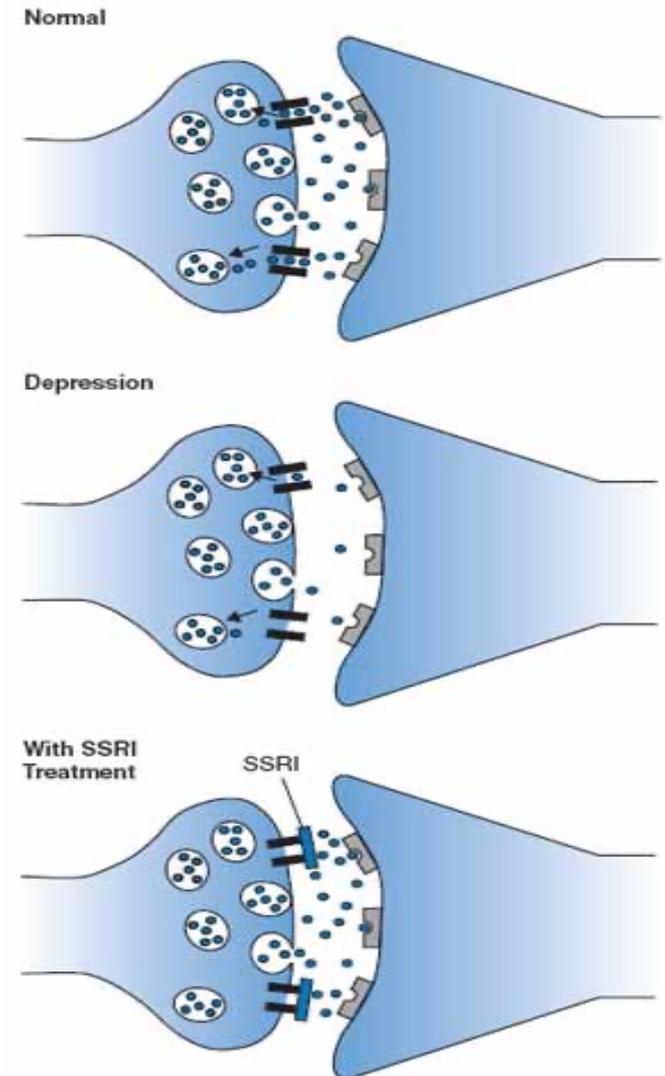
diurétiques de l'anse



Bloquent le co-transport $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ au niveau de la branche ascendante de Henlé (medullaire)

Transports passifs : exemple ISRS

- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (**ISRS**)
- Traitement de 1^{ère} intention de l'épisode dépressif caractérisé modéré ou sévère
- Hypothèse biologique de la dépression : insuffisance monoaminergique (dont 5-HT) dans la fente synaptique donc **défaut de stimulation des récepteurs 5-HT** post-synaptiques
- Physiologiquement, un transporteur pré-synaptique recapture la sérotonine de la fente synaptique pour la réutiliser
- Administration d'un ISRS = **blocage de cette recapture**, les mol. de 5-HT restent dans la fente et vont pouvoir stimuler les récepteurs



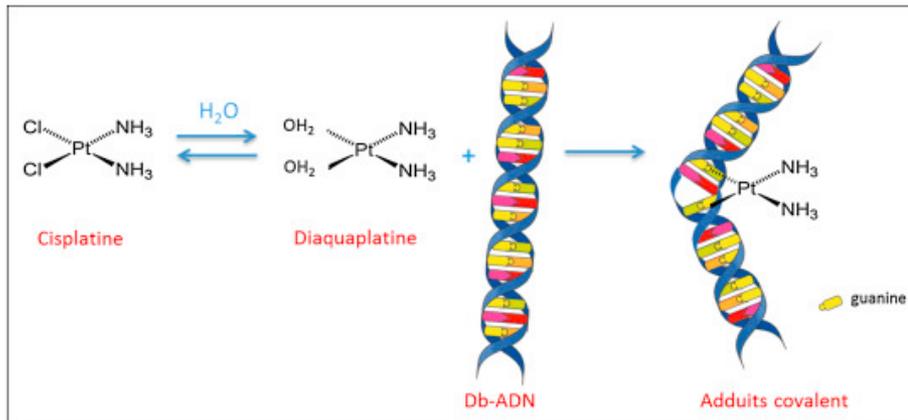
Plan et problèmes

Récepteurs	Canaux ioniques	Enzymes	Systemes de transport	Non protéiniques
Généralités	Généralités	Généralités	Généralités	
1. Récepteur protéine-canal	1. Cx voltage-dépendants	1. Enzyme-récepteurs	ABC	
2. R. couplé à prot. G	2. Récepteur protéine-canal	2. Enzymes cibles	SLC	
3. R. lié à prot. Kinase	3. Cx libérateurs de Ca	3. Promédicaments		
4. R. nucléaires	4. Cx « SOC »	4. Enzymes médicaments		
Contrôle expression R				
R et pathologies				

Cibles non protéiques

Cibles non protéiques

Anticancéreux alkylants



➤ Mécanisme d'action :

Liaison covalente directe avec l'ADN

- empêche l'accès des polymérase à l'ADN par encombrement stérique
- cassure ADN: accumulation de facteur pro-apoptiques, mort de la cellule tumorale

Des questions ?

edouard.laforgue@chu-nantes.fr