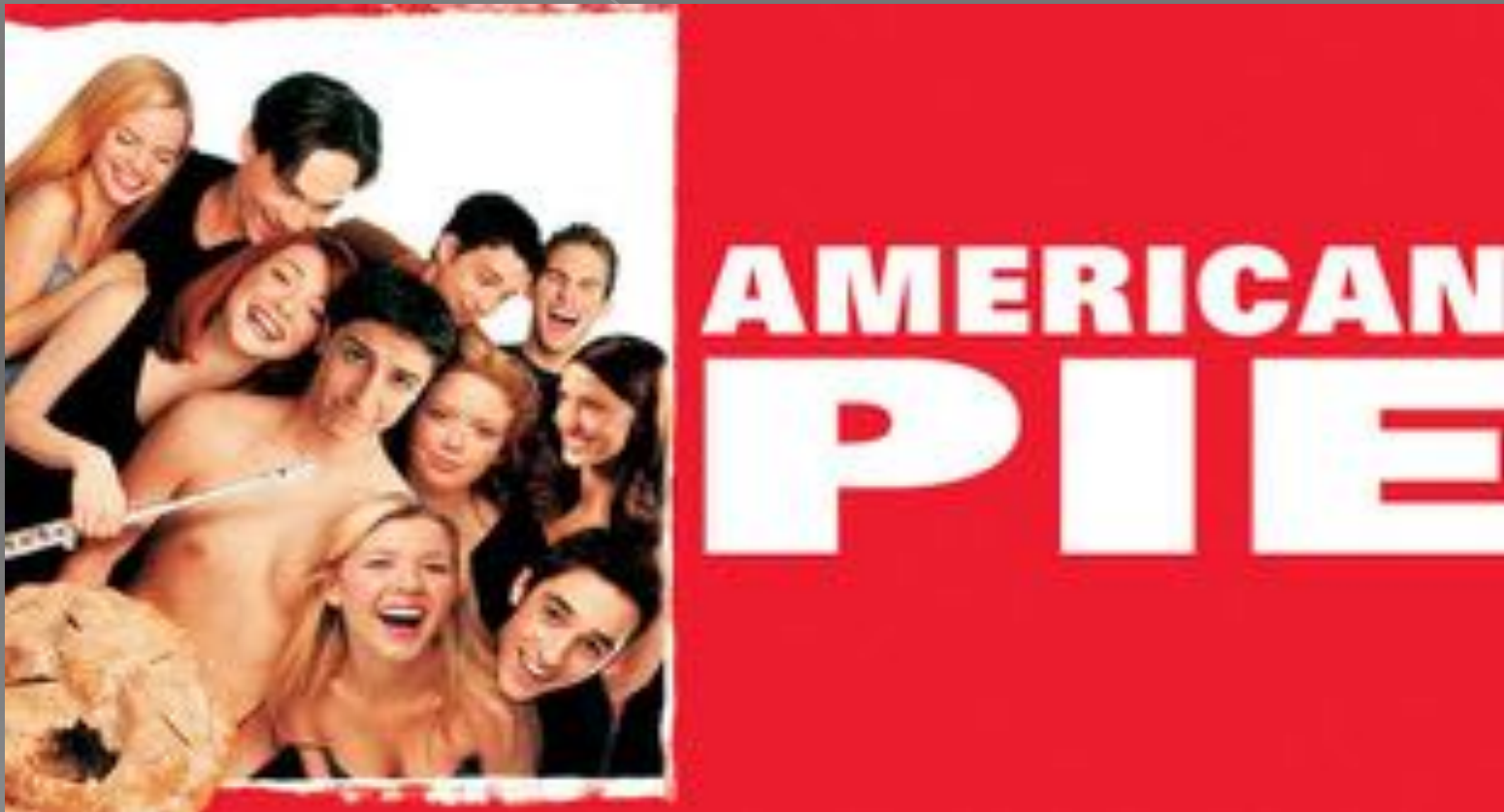


# Cibles et Mécanismes d'actions des médicaments



● On caractérise une liaison d'un ligand par :

- Son affinité
- Sa réversibilité
- Sa sélectivité



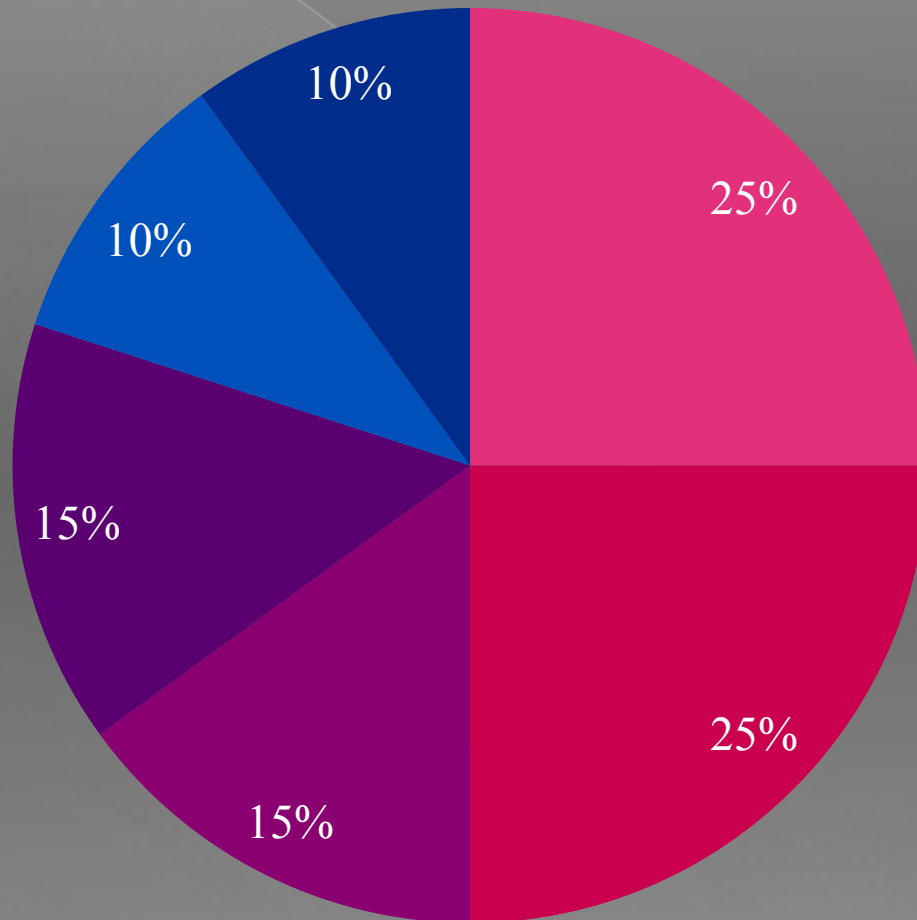
Balance effet thérapeutique / Effet indésirable



La plupart des cibles sont des protéines, dont 50% sont des glycoprotéine



# Les cibles



■ inhibiteur d'Enzyme

■ Inhibiteur des Rc couplés aux protéines G

■ Ligands de Rc membranaire

■ Ligands de canaux et pompes ionique et transporteur membranaire

# I-Récepteur

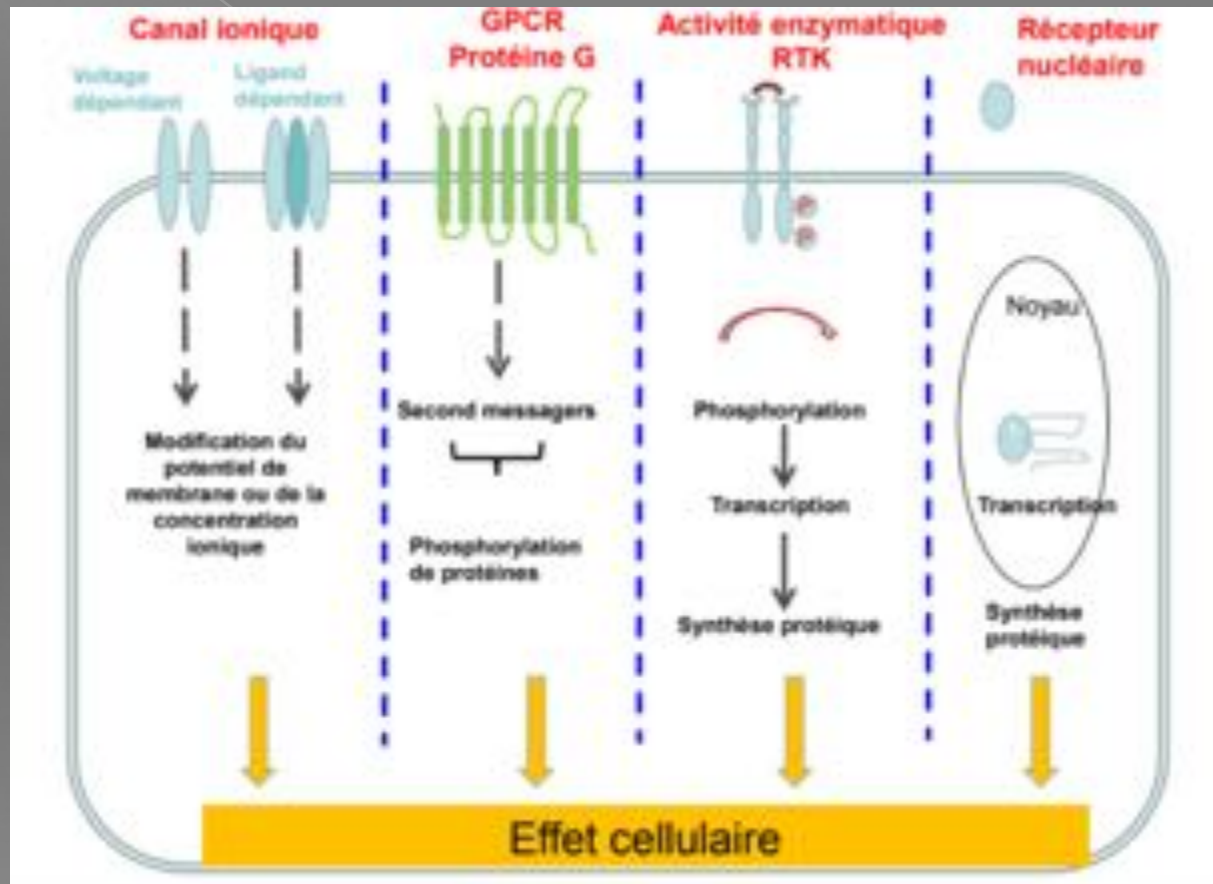
- Les Récepteurs sont des protéines :

- Lie un ligand spécifique

- Modification du fonctionnement cellulaire



# Principaux rc cibles des mdc



# 1- Récepteurs couplés aux protéines G

- Récepteur à 7 domaines

transmembranaires:

- La plus grande classe de cible de mdc
- Plus grande classe de cible de mdc



# 1- Récepteurs couplés aux protéines G

Liaison ligand-RCPG → Activation protéine G → Activation Enzyme ou canal  
Ionique → messenger intracellulaire → réponse de la cellule

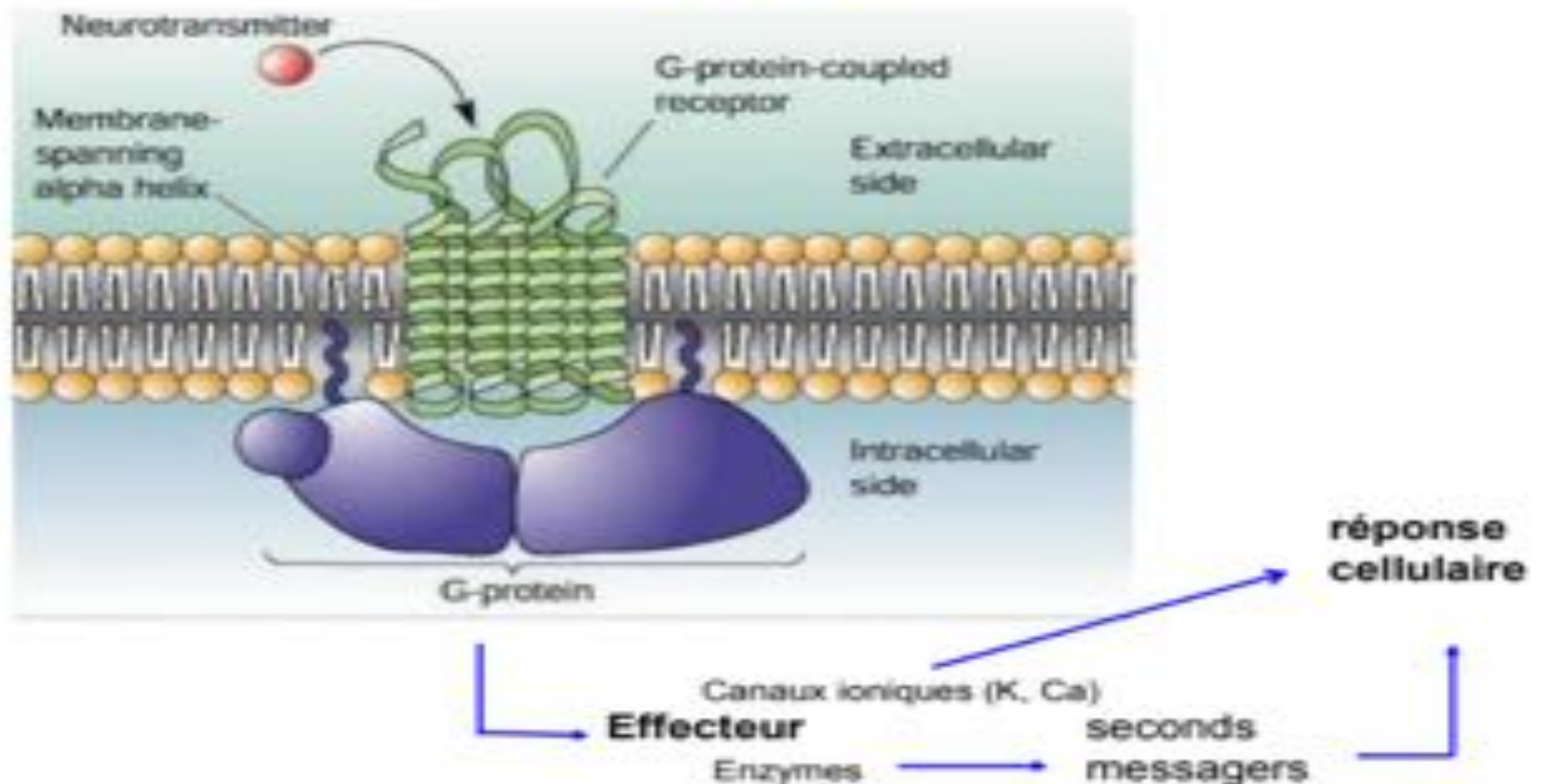
→ L'association de ligand agoniste induit un changement de conformation

→ La liaison d'un mdc antagoniste empêche la liaison du ligand naturel



# 1- Récepteur couplés aux protéines G

## RCPG



# 1- Récepteur couplé aux protéines G

- La réponse pharmacologique va dépendre :
  - Du sous-type de RC
  - De sa localisation
  - De la protéines G
  - Du type d'effecteurs finale

## 2- Récepteur à activité Enzymatique

- Récepteurs constitués d'une chaîne protéique transmembranaire
- L'activité enzymatique est déclenchée par modification de la conformation des protéines intracellulaire

# Récepteur Tyrosine Kinase

Ex Rc facteur de croissance EGF

- Petite molécules ITK : inhibent le domaine de phosphorylation → GEFITINIB
- Les AC monoclonaux : bloquent le RC  
→ CETUXIMAB pour Rc TK de l'EGFR

## 2- Récepteurs à activité enzymatique

- Récepteurs à activité tyrosine phosphatase

→Déphosphoryse les résidus tyrosyl, cibles de certains facteurs de croissance

- Récepteurs à activité serine/threonine kinase

# 3- Récepteurs canaux

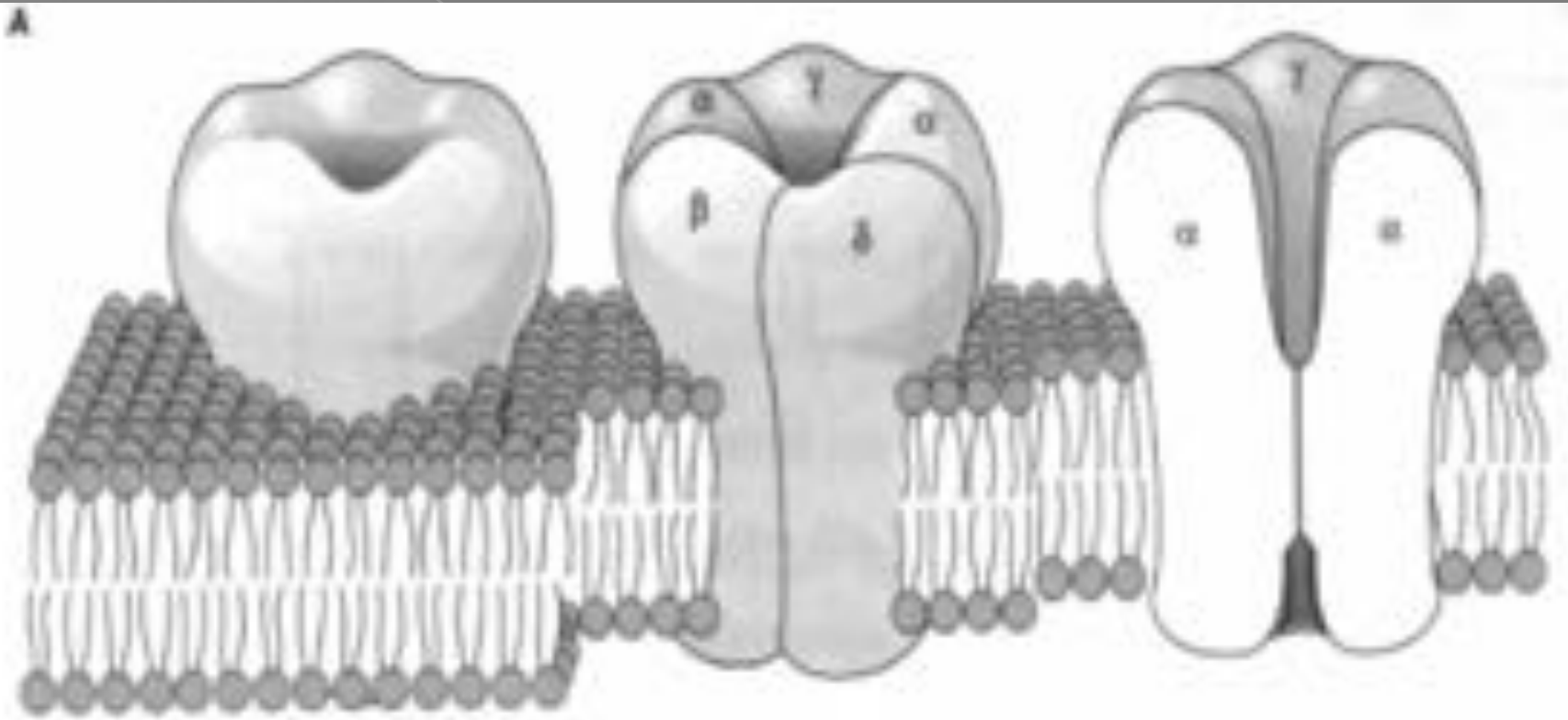
- ◉ Structures de canaux ioniques
- ◉ Présentent un site de fixation sur leur partie extracellulaire
- ◉ Exemples de ligands des récepteurs canaux : Acétylcholine, GABA, Glutamate, Sérotonine

# 3- Récepteurs canaux

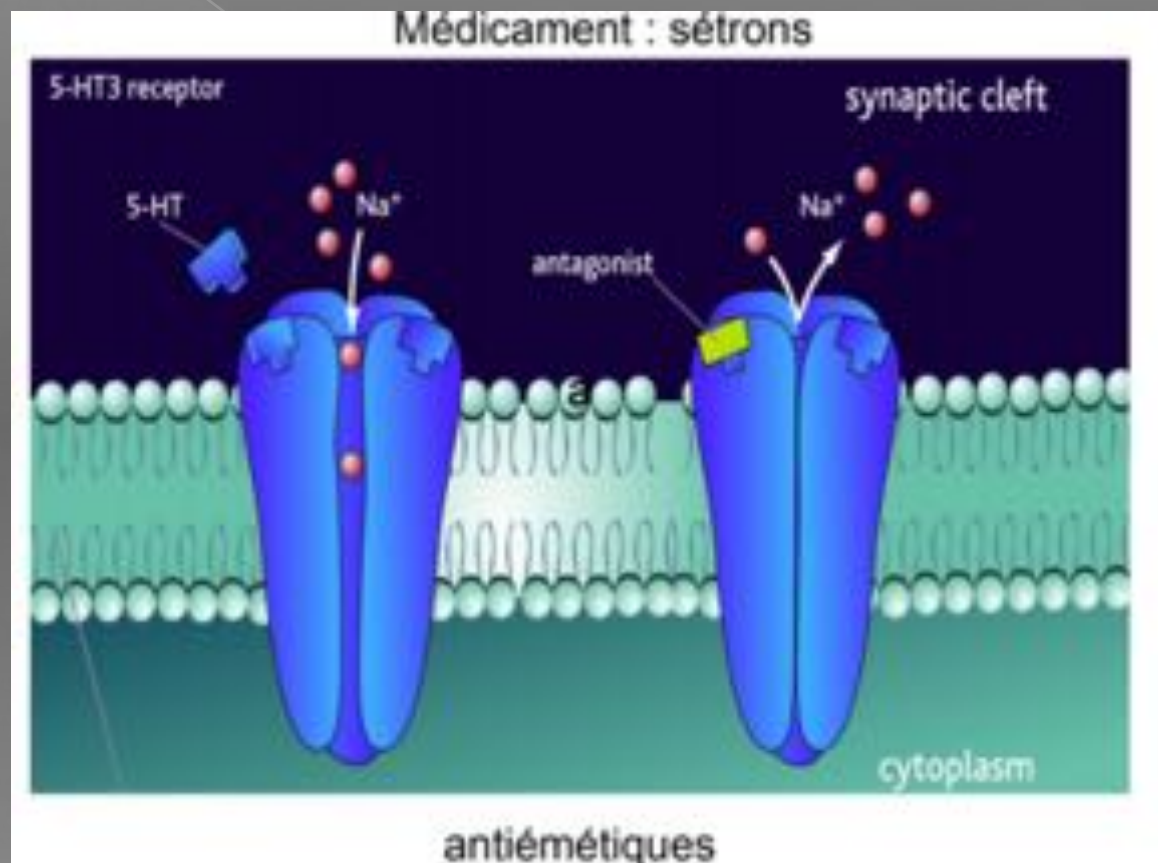
- Liaison ligand-récepteur => Transfert d'ions  
=> Réponse cellulaire
- Exemples :
  - Rc à l'Acétylcholine : (5 domaines)  
perméables aux ions  $\text{Na}^+$  => bloqués par les curares (anesthésique)
  - Rc à la Sérotonine : perméables aux ions  $\text{Na}^+$   
=> bloqués par les sétrons (anti-émétiques)



# Rc à l'Acétylcholine :



# Rc à la Sérotonine



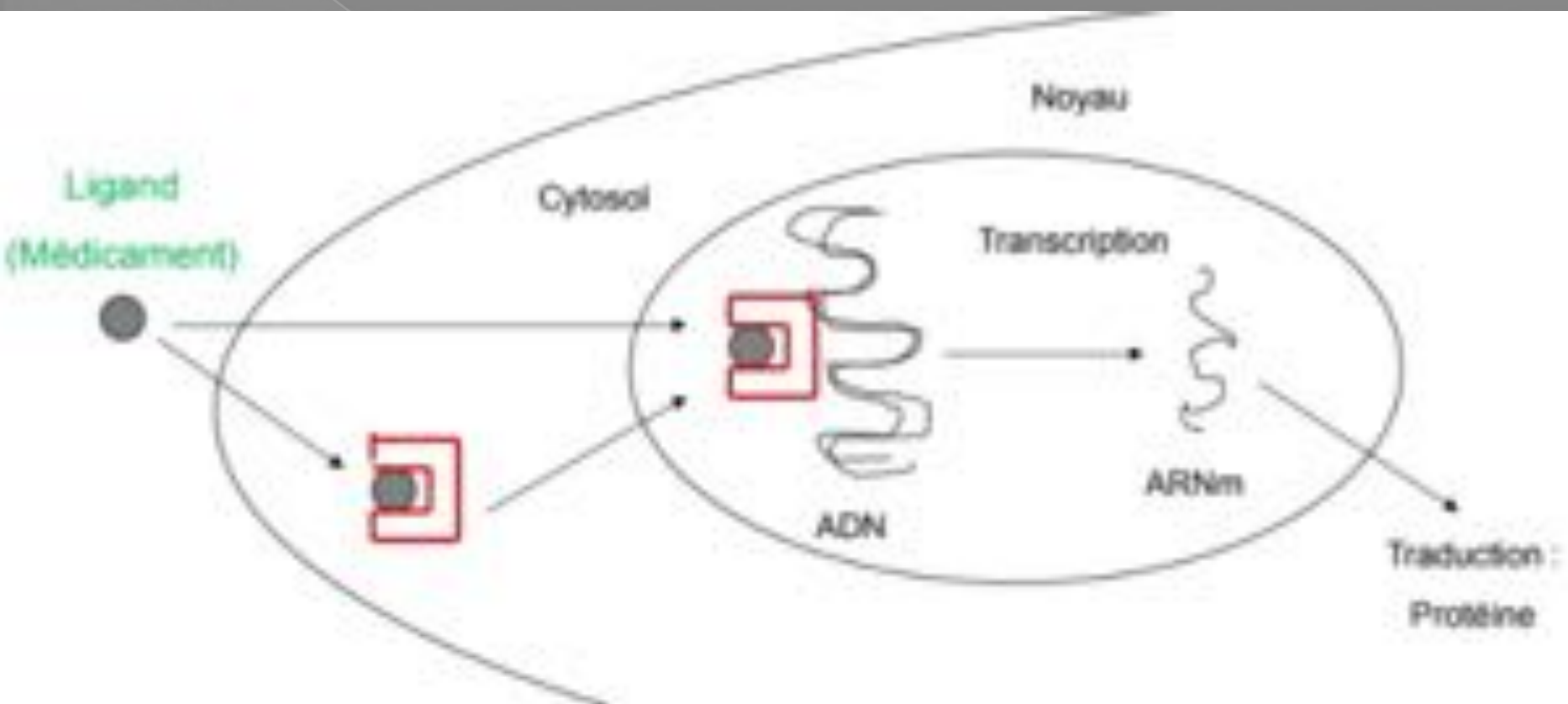
# 3- Récepteurs canaux

- ◉ Modulateurs allostériques :
  - Absence de fixation directe sur le site du médiateur
  - Modulation de l'ouverture du canal induit

Rc GABA-A : perméables aux ions  $\text{Cl}^-$  dont les modulateurs sont :

- ❖ Le Benzodiazépine (anxiolytique)
- ❖ Le Phénobarbital (anti-épileptique)
- ❖ Le Zolpidem (hypnotique)

## 4- Récepteurs nucléaires



# 4- Récepteurs nucléaires

- Glucocorticoïdes :

- Modification de la transcription des gènes intervenant dans la cascade de l'inflammation
- Diminution de la réponse inflammatoire

# 4- Récepteurs nucléaires

- La cortisone est le chef de file des glucocorticoïdes
  - Utilisée dans les maladies inflammatoires et les maladies allergiques ou auto-immunes



## II- Les Canaux ioniques

- Protéines de perméabilité membranaire permettant le passage sélectif d'ions à travers la membrane cellulaire
  - Rôle dans l'excitabilité cellulaire -> propagation du potentiel d'action
  - Rôle en physiologie : couplage excitation-contraction ou excrétion-sécrétion



## II- Canaux ionique

- 3 grandes familles :
  - Les récepteurs canaux
  - Les canaux voltage-dépendants
  - Les canaux ioniques, sensibles aux variations de concentration de messagers intracellulaires

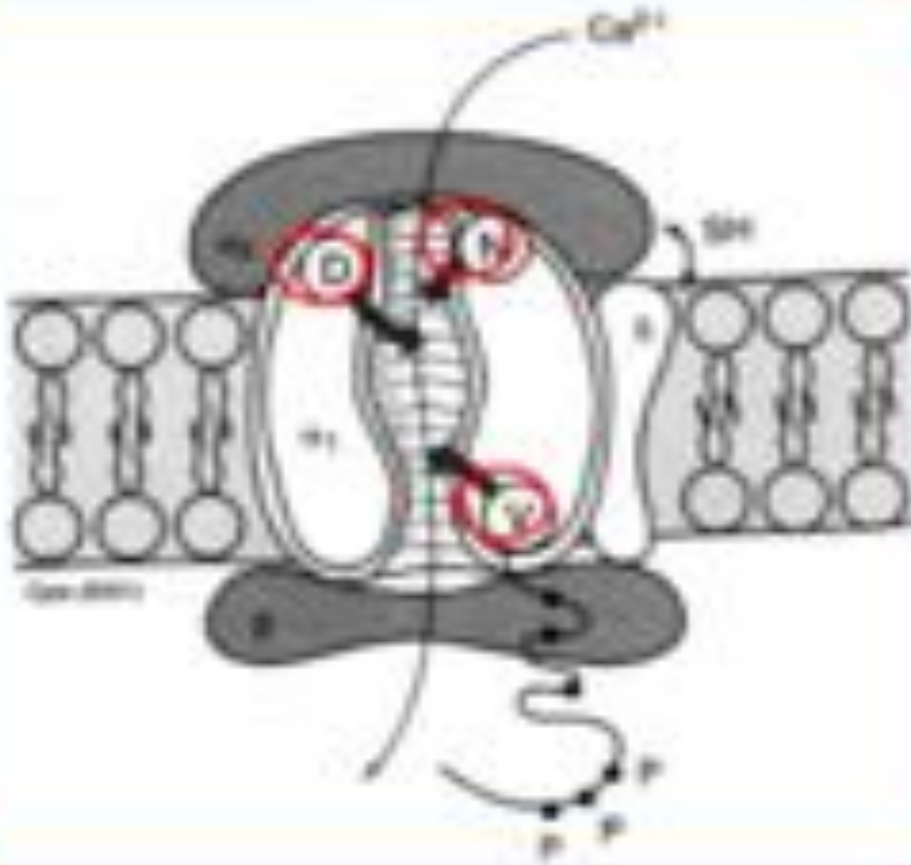
# 1- Les Canaux voltage-dépendants

- Caractérisés par :

- Leur sélectivité
- Leur conductance : qté de courant qui passe
- Leur domaine d'activation: dépolarisation forte/faible
- Leur cinétique d'inactivation : lente; rapide, transitoire

# Canaux calciques lent (type L)

- Bloque l'entrée du  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaire



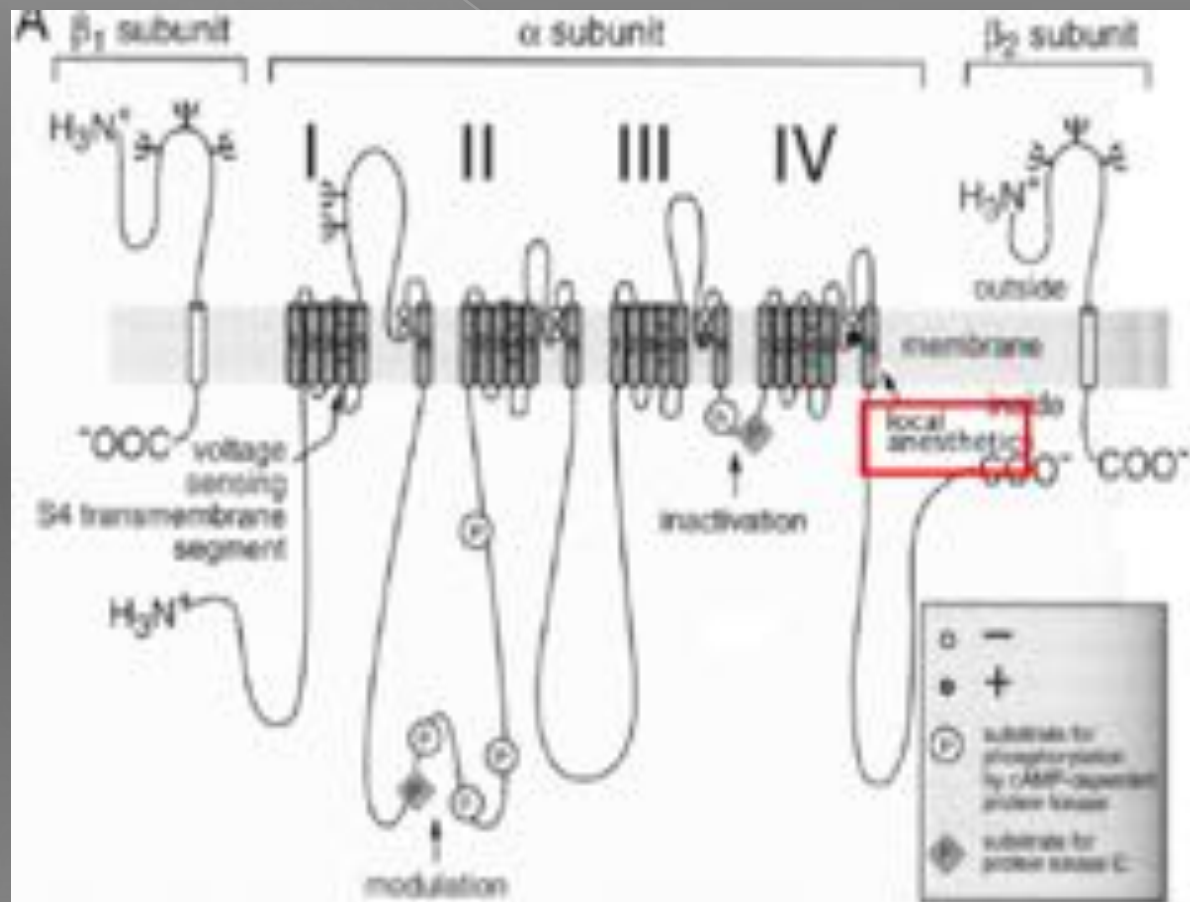
Les anticalciques sont utilisés

comme antihypertenseurs  
(nifédipine N),

antiangoreux (diltiazem D,  
vérapamil V),

antiarythmiques (bépridil)

# Canaux sodique voltage dépendants



Anesthésiques locaux  
Antiépileptiques



Inhibent le courant sodique entrant et donc la conduction de l'influx nerveux

## 2- Canaux ionique sensible aux messagers intracellulaires

- ◉ Perméable aux ions potassique ( $K^+$ ) :
  - > Canaux potassique ATP dépendant
  - > Ouvert à l'état basale mais se ferme en cas d'augmentation d'ATP

## 2- Canaux ionique sensible aux messagers intracellulaires

- Cible d'antagoniste

- Sulfonylurées Hypoglycémiantes : traitement diabète type 2

- Agoniste :

- Nicorandil (seul exception) : favorise la relaxation du muscle lisse des vaisseaux

Nous avant  
un apéro



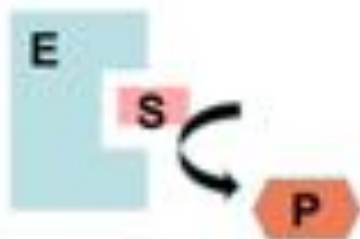


Après le dit  
apéro

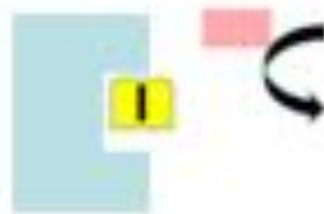


# III- Enzyme

A



B



C



**A : réaction normale**

**B: inhibition compétitive**

**C : faux substrat**

E = enzyme   S = substrat naturel   P = métabolite produit   I = inhibiteur

# III- Enzyme

- Allopurinol : Bloque la Xanthine oxydase pour la goutte
- Anti vitamine K : blocage du cycle oxydoréduction de la vit K
- Enalapril : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) dans la HTA
- Statines : inhibiteur de la HMGcoa réductase, agit dans la chaîne de production de cholestérol.

# V- Systèmes de recapture

- Impliqués dans le système nerveux
- Régulent les processus de neurotransmission
- Recaptures les neuromédiateurs en excès dans la fente synaptique

# VI- Acides nucléiques

- ADN/ARN = cibles d'anti-cancéreux cytotoxiques
- Bloquent l'ADN, la division des cellules



# VI- Acides nucléiques

- Mécanisme d'action des anti-cancéreux :
    - Les anti-métabolites : bloquent la synthèse de l'ADN au niveau des bases puriques et pyrimidiques
    - Les alkylants ou les inhibiteurs de la topoisomérase I et II : empêchent la réplication de l'ADN
- > Les plus utilisés sont les sels de platine (cancer du poumon)



# VI- Acides nucléiques

- Les oligonucléotides anti sens:
  - Perturbent la transcription en ARN messenger
  - Bloquent la création de protéines





# VI- Acides nucléiques

- ARN interférent / siARN / siRNA / microARN :
  - Introduction de petit bout d'ARN dans la cellule
  - Empêchent l'expression du gène : « éteint » une protéine surexprimé
- Utiliser dans le cancer et les maladies dégénérative

# VII- Mécanisme immunologique :

## Les Ac monoclonaux

- Les Anticorps reconnaissent spécifiquement un antigène porté par la cellule ou un fragment antigénique d'une protéine soluble
- Terminaison en :
  - « mab » => Anticorps monoclonaux
  - « cept » => Protéine de fusion

# 1- Anticorps antagonistes

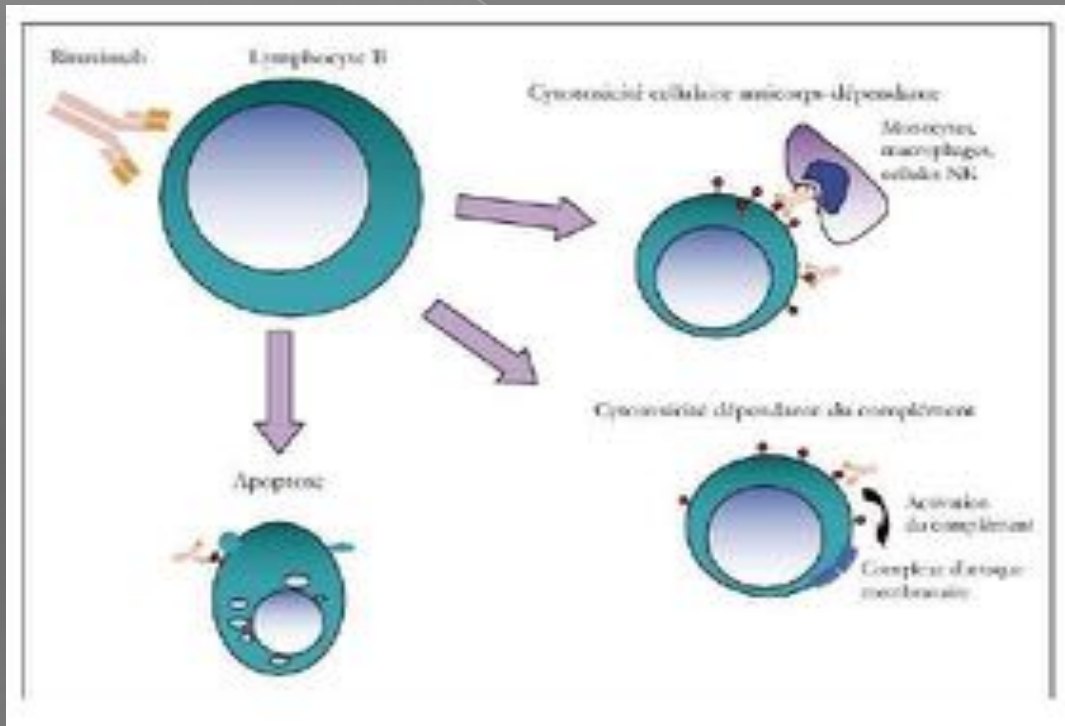
- Mécanisme ligand-Rc
- Bloquent la signalisation
- Exemple : Cetuximab (antagoniste du Rc de l'EGFR)



## 2- Anticorps neutralisants

- Peuvent être dirigés contre :
  - Un antigène soluble (toxine)
  - Un antigène particulaire (virus)
  - Des cytokines solubles (molécules responsables de l'inflammation : *anti-TNFα*)

# 3- Anticorps cytotoxiques



- Destruction de la cellule
- Exemple : Ac anti CD20 (*rituximab*)
- Destruction des Lymphocytes B dans le lymphome par :
  - La favorisation de l'apoptose
  - La favorisation de la réponse immunitaire

## 4- Protéines de fusion

- l'Etanercept :

- Associe un Rc soluble du TNFa et une immunoglobuline
- Empêche la fixation du cytokine (TNFa) sur son récepteur

# UN BISOUS DES SF

