





# Cibles et Mécanismes



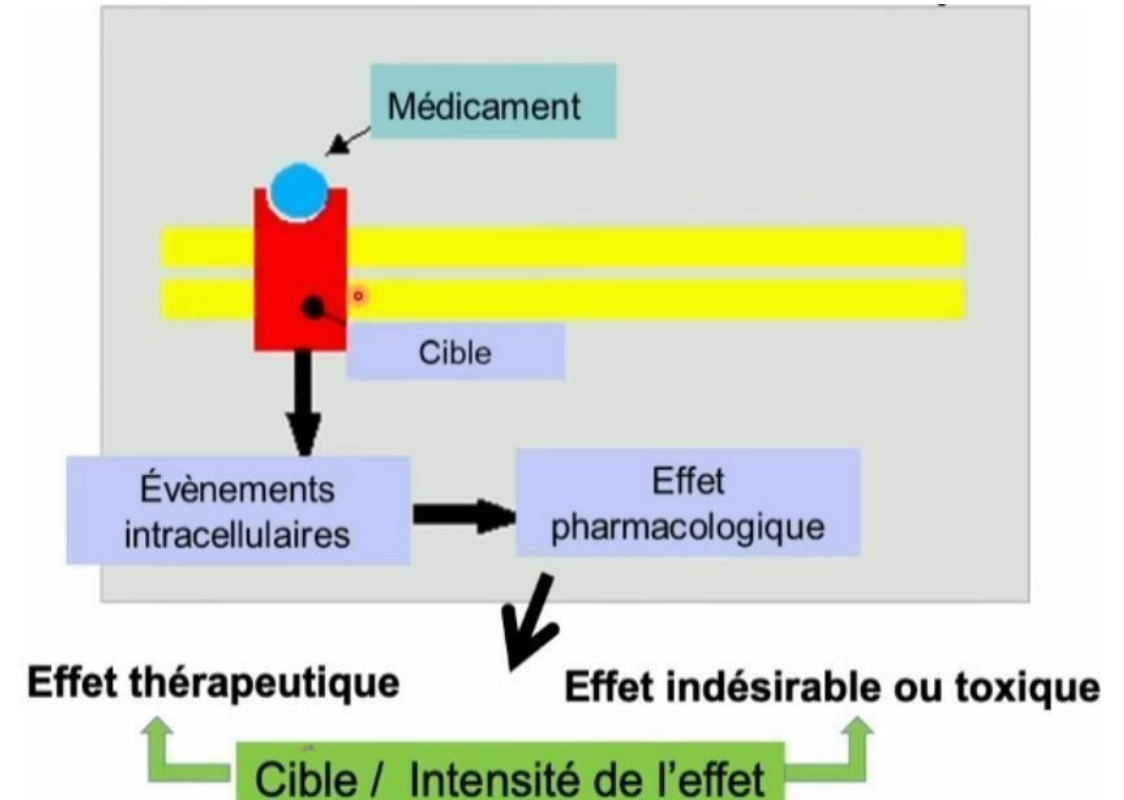


# Cibles et Mécanismes



# Introduction

- Un **médicament** agit en interagissant avec une cible biologique, souvent une macromolécule telle qu'une protéine.
- **Effet pharmacologique** = La suite d'événements déclenchée par une interaction qui modifie la physiologie cellulaire.
- Ces effets peuvent être **thérapeutiques** (recherche du bénéfice) mais aussi **toxiques ou indésirables**.
- Un médicament peut simultanément produire des effets bénéfiques et indésirables (balance bénéfice/risque).
- Les cibles du médicament peuvent être activées ou inhibées



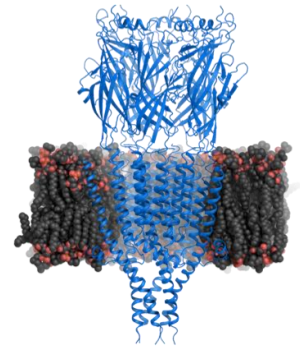
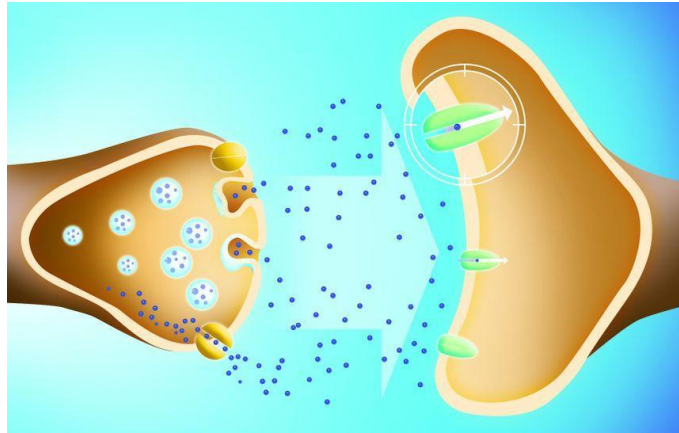
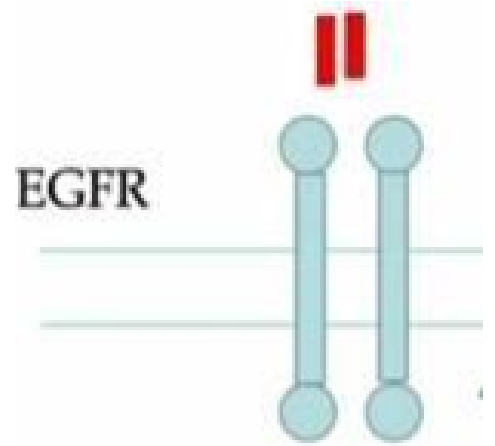
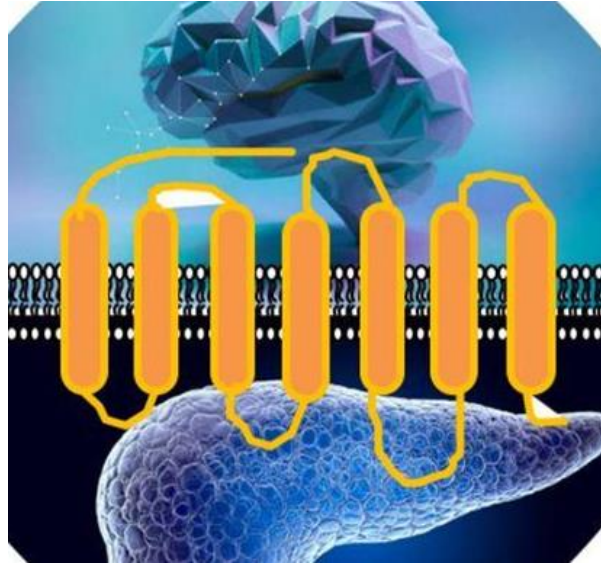
# Les récepteurs

Les Enzymes

Les Canaux Ioniques

Système de transport et de  
recapture

Autres Mécanismes





—

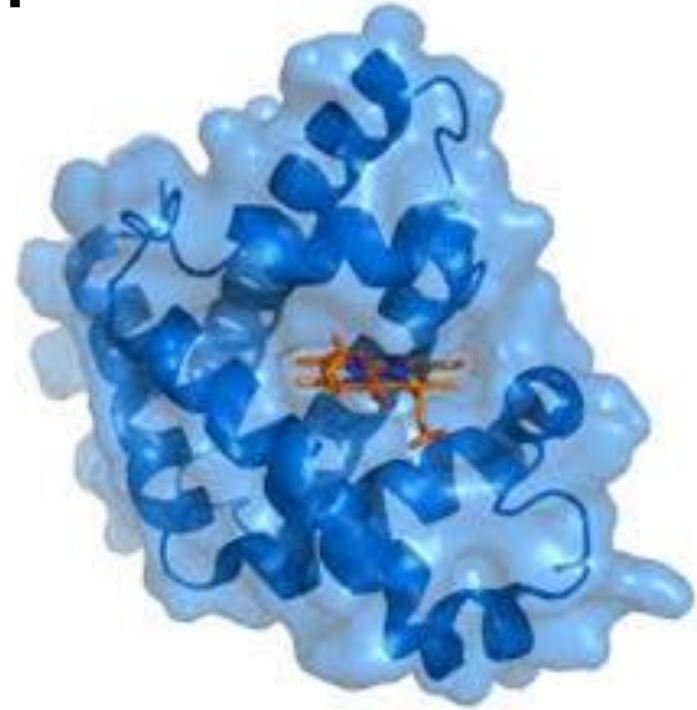
**Déf : Protéines qui lient un ligand spécifique, déclenchant une modification fonctionnelle de la cellule +++++**

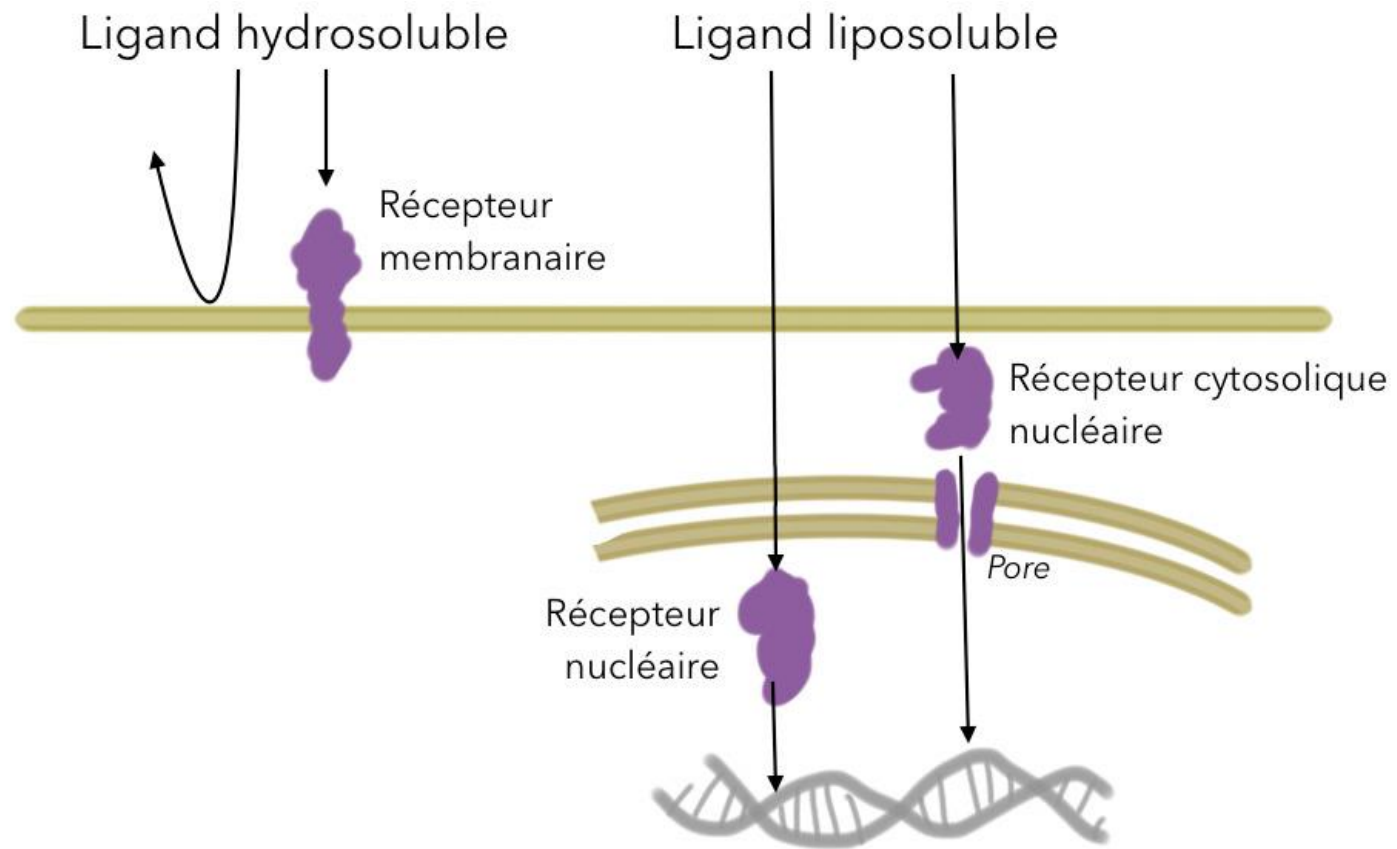
•Types :

- **Membranaires** : En surface cellulaire, reçoivent des signaux externes.
- **Intracellulaires** : Dans le cytoplasme ou noyau, modifient l'expression génique.

**Couplés à :**

canaux ioniques, des enzymes, ou des systèmes de transduction intracellulaire via des protéines G.



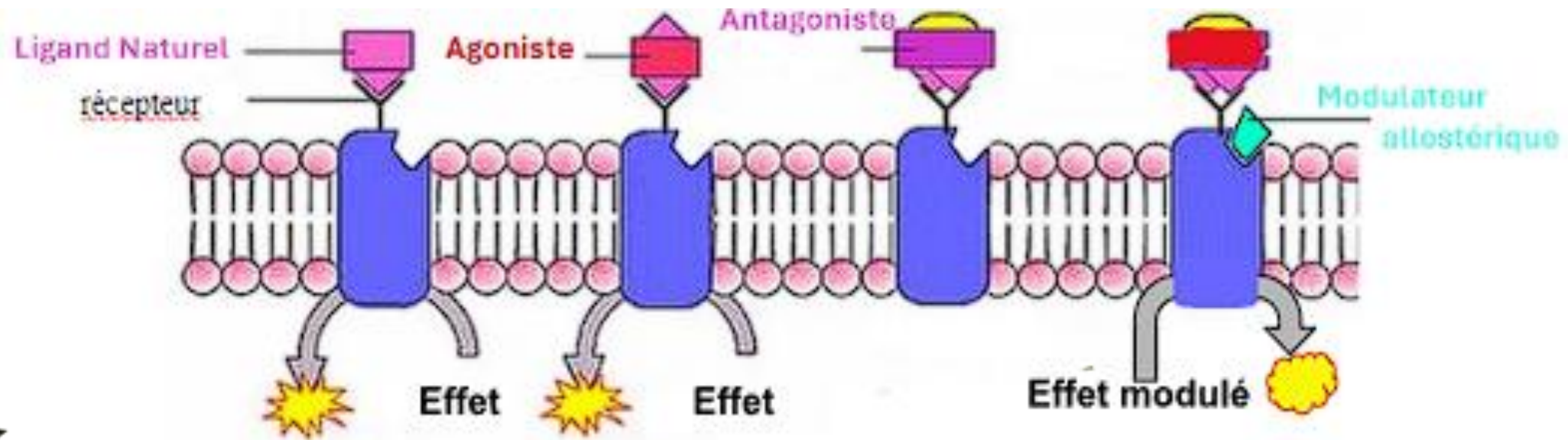


Action transcriptionnelle

= *lent*

# Types de ligands

- **Agonistes** : Reproduisent l'effet du **ligand naturel** (ex: morphine pour récepteurs opioïdes).
- **Antagonistes** : Bloquent le site récepteur pour empêcher l'effet du ligand naturel sans provoquer d'effet propre (ex: atropine pour récepteurs muscariniques).
- **Modulateurs allostériques** : Se lient à un **site différent** pour moduler l'activité du récepteur, facilitant ou inhibant l'action (ex: benzodiazépines pour récepteurs GABA). Les modulateurs **modifient l'effet d'autres ligands** sans bloquer leur site de liaison principal.



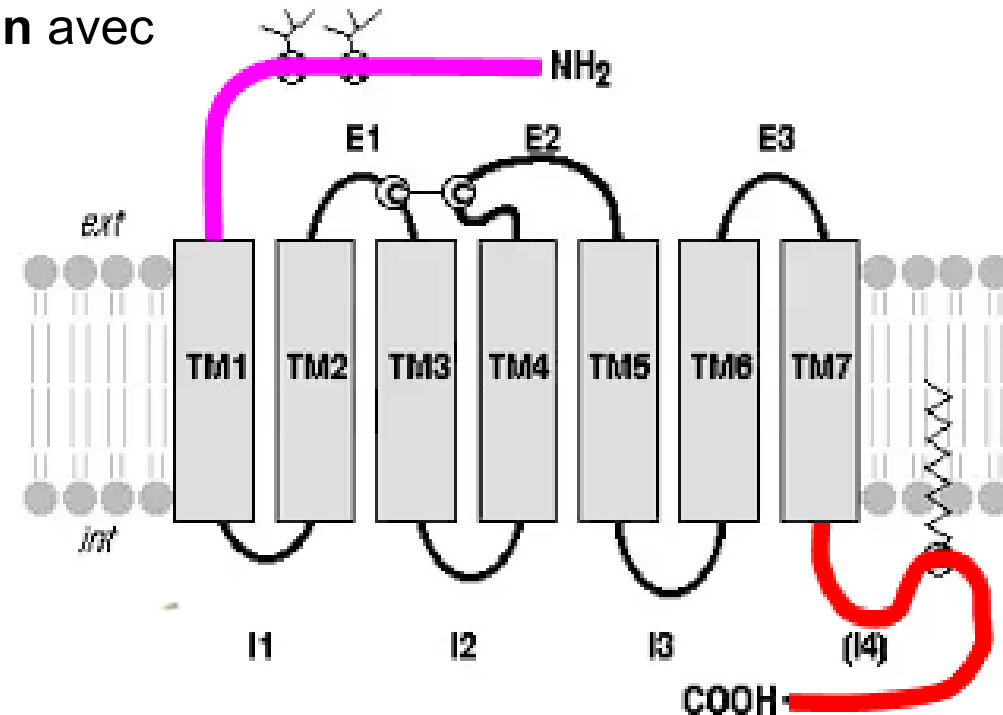


# Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Les RCPG représentent la plus grande classe de cibles pour les médicaments, influençant environ **25%** des médicaments utilisés.

Structure : **7 domaines transmembranaires** avec portions extracellulaires et intracellulaires.

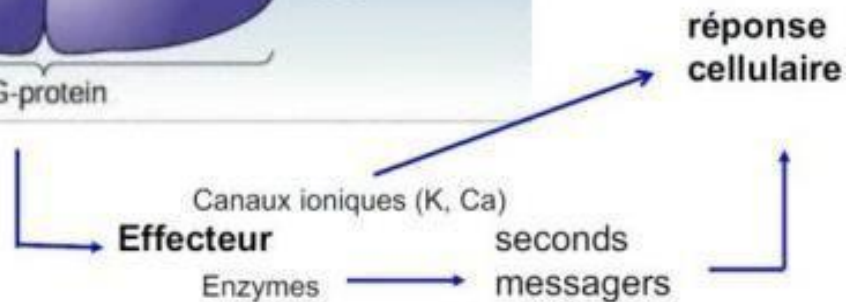
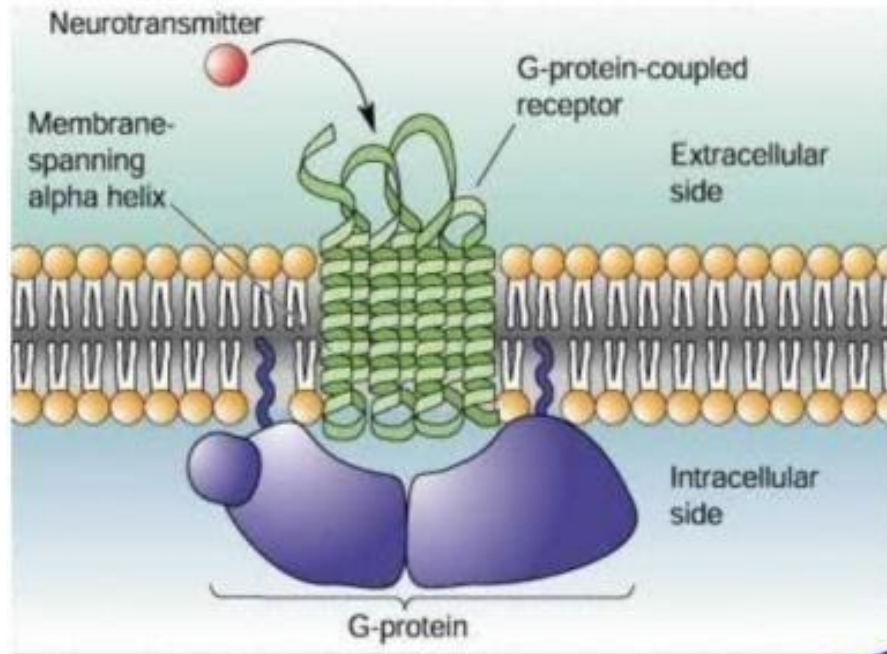
L'agoniste modifie la conformation spatiale, permettant **l'interaction** avec une **protéine G** et déclenchant une réponse cellulaire.



*Exemples : Récepteurs muscariniques (acétylcholine), adrénaline, dopamine, et prostaglandines.*

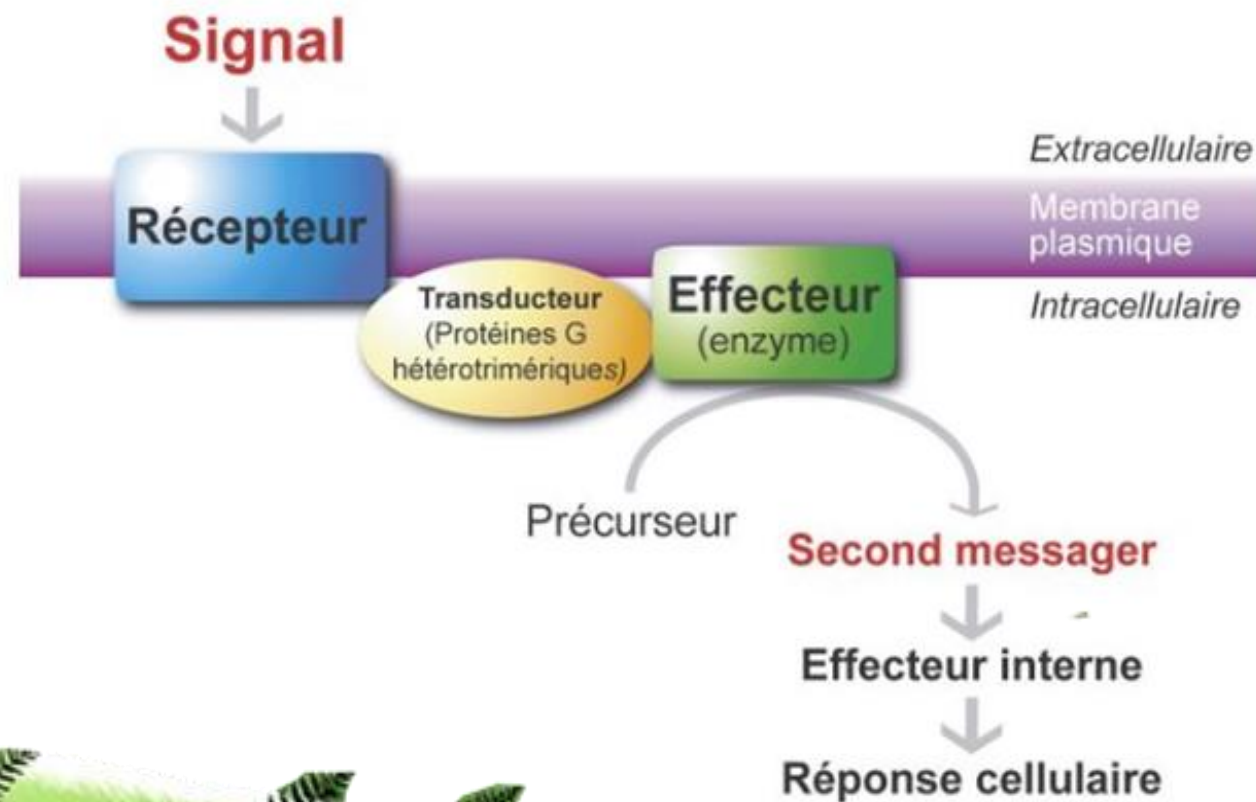
| Médicament | Rôle        | Types de récepteur              | Localisation       | Effet                                                                                                                                |
|------------|-------------|---------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Morphine   | Agoniste    | Opioides $\mu$                  | SNC                | Mime les médiateurs opioïdes endogènes (endomorphisme, encéphalite) => effet antalgique puissant                                     |
| Salbutamol | Agoniste    | Béta 2 adrénergique             | Bronches et utérus | Mime l'effet relaxant de l'adrénaline et de la noradrénaline => bronchodilatateur (utiliser dans la ventoline) et relaxation utérine |
| Atropine   | Antagoniste | Muscarinique de l'acétylcholine | Pupille            | Produit une dilatation de la pupille (utilisé dans l'examen du fond de l'oeil)                                                       |





- Lorsqu'un **agoniste** se lie au **RCPG** la **conformation** du récepteur change, **activant** la protéine G associée.
- La **protéine G** activée module une enzyme ou un canal ionique appelé **Protéine effectrice**, augmentant les niveaux de seconds messagers comme l'AMPc ou le DAG.
- Les **seconds messagers** transmettent le signal à l'intérieur de la cellule, initiant diverses réponses biologiques.

Liaison **Ligand-RCPG** → activation **prot G** → activation **prot effectrice** (enzyme ou canal ionique) → **messagers intracellulaires** (concentration ↑) → réponse de la cellule





Plusieurs **RCPG**

- Rc muscarinique de l'acétylcholine
- Rc de l'adrénaline
- Rc de la dopamine
- Rc de la morphine
- Rc des prostaglandins
- Rc des leucotriènes

Plusieurs **Protéines G**

Gs, Gi, Gq, Go, G12/13

Plusieurs **effecteurs**

Adénylate cyclase, pholipase C, canal potassique

Plusieurs 2nd **messagers**

**AMPc, DAG**

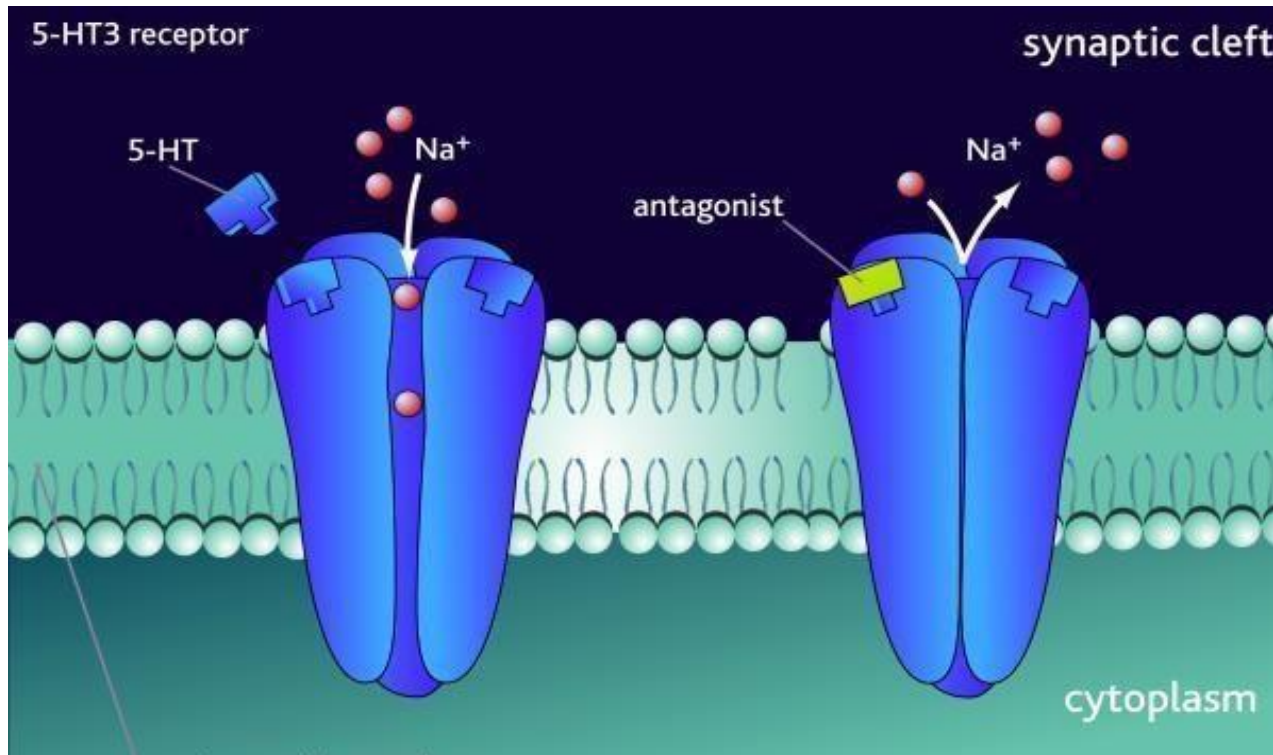
**Récepteurs à activité enzymatique** = Transmembranaires avec une activité enzymatique intégrée ++

Types :

- **Récepteurs à tyrosine kinase (RTK)** : Phosphorylent des résidus tyrosine, cibles pour l'insuline et les facteurs de croissance.
- **Récepteurs à tyrosine phosphatase** : Déphosphorylent les résidus tyrosine.
- **Récepteurs à activité sérine/thréonine kinase** : Utilisé dans la signalisation cellulaire.
- Les RTK sont des cibles majeures dans les thérapies contre le **cancer**.



# Récepteurs Canaux



Récepteurs qui forment des canaux ioniques avec des **sites de liaison** pour **ligands** sur leur face extracellulaire.

Action rapide : **liaison --> ouverture** du canal, permettant le passage d'ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ).

Les récepteurs canaux sont essentiels pour la **transmission synaptique rapide**.

*Exemples de ligands : Acétylcholine (nicotinique), GABA, glutamate*

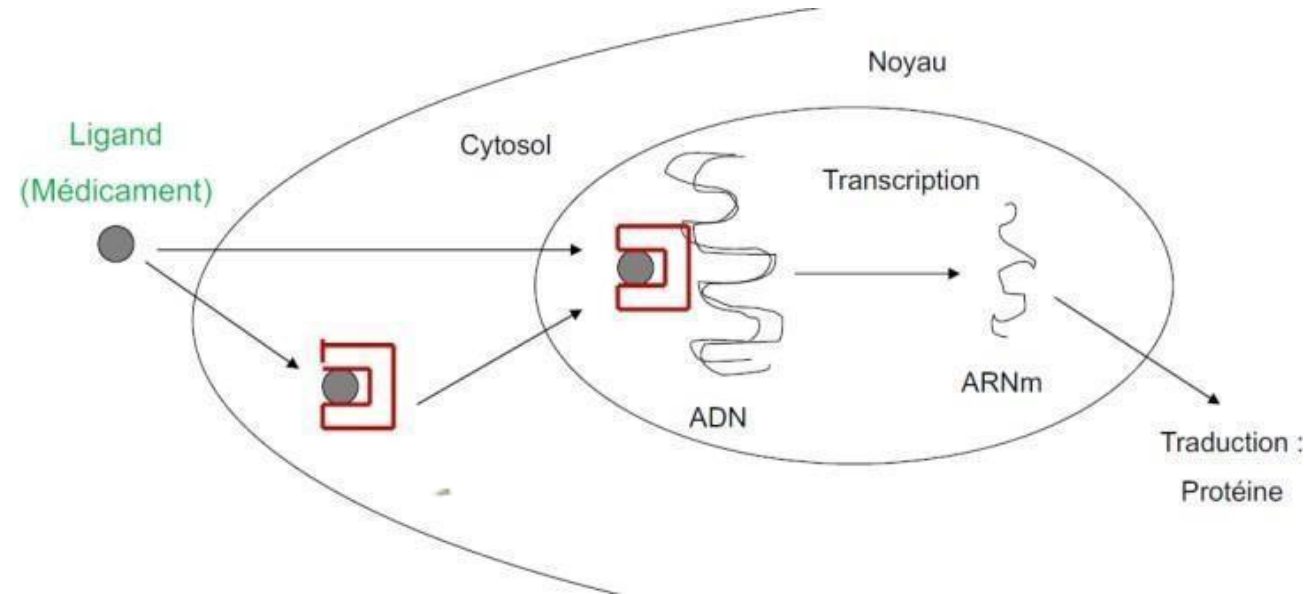
# Récepteurs Nucléaires

**Protéines dans le noyau ou cytosol** qui migrent vers le noyau.

Les ligands doivent **traverser la membrane** cellulaire pour se lier à leur récepteur nucléaire.

Après liaison, le complexe ligand-récepteur se fixe à l'ADN, **modulant la transcription génique**.

*Exemples : Vitamines D/A, hormones thyroïdiennes, glucocorticoïdes, hormones sexuelles.*





# QCM PÂTES ~~ET RIZ~~

**Quelle(s) est ( sont ) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les médicaments :**

- A) L'effet d'un médicament sur le corps est forcément thérapeutique car son but est de soigner
- B) L'effet pharmacocinétique est l'effet du médicament sur la physiologie cellulaire
- C) L'effet sur la physiologie cellulaire est causé par la liaison entre le médicament et une cible ( micromolécule )
- D) Le ligand est l'endroit où se lie le médicament
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



# QCM PÂTES ~~ET RIZ~~

Quelle(s) est ( sont ) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les médicaments :

- A) L'effet d'un médicament sur le corps est forcément thérapeutique car son but est de soigner
- B) L'effet pharmacocinétique est l'effet du médicament sur la physiologie cellulaire
- C) L'effet sur la physiologie cellulaire est causé par la liaison entre le médicament et une cible ( micromolécule )
- D) Le ligand est l'endroit où se lie le médicament
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses





# QCM PÂTES ~~ET RIZ~~

**Quelle(s) est ( sont ) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les récepteurs :**

- A) Les récepteurs couplés aux protéines G ont 7 domaines intracellulaires
- B) Les antagonistes modifient la conformation spatiale afin de lier le récepteur a la protéine G
- C) Les récepteurs canaux ont une action plutôt lente ( le temps de laisser passer les ions )
- D) L'activation de la protéine effectrice arrive directement après l'activation de la prot G
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



# QCM PÂTES ~~ET RIZ~~

Quelle(s) est ( sont ) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les médicaments :

- A) Les récepteurs couplés aux protéines G ont 7 domaines intracellulaires
- B) Les antagonistes modifient la conformation spatiale afin de lier le récepteur a la protéine G
- C) Les récepteurs canaux ont une action plutôt lente ( le temps de laisser passer les ions )
- D) L'activation de la protéine effectrice arrive directement après l'activation de la prot G
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



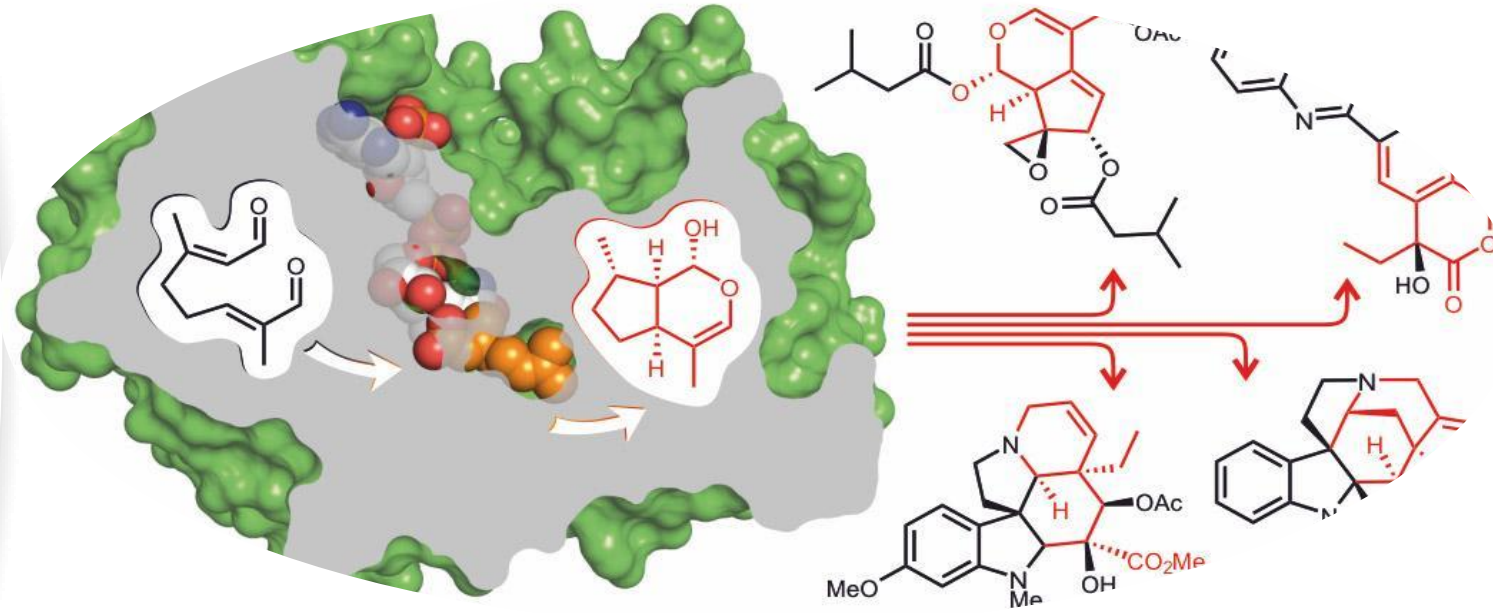
~~Les récepteurs~~

# Les Enzymes

Les Canaux Ioniques

Système de transport et de recapture

Autres Mécanismes



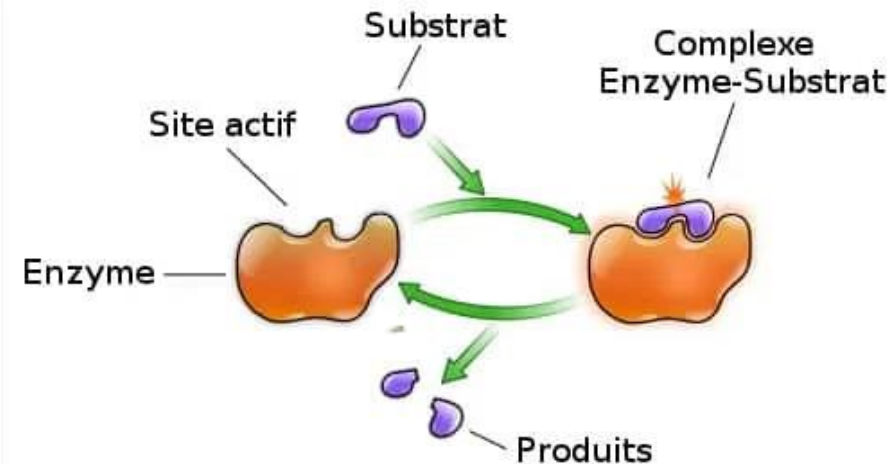
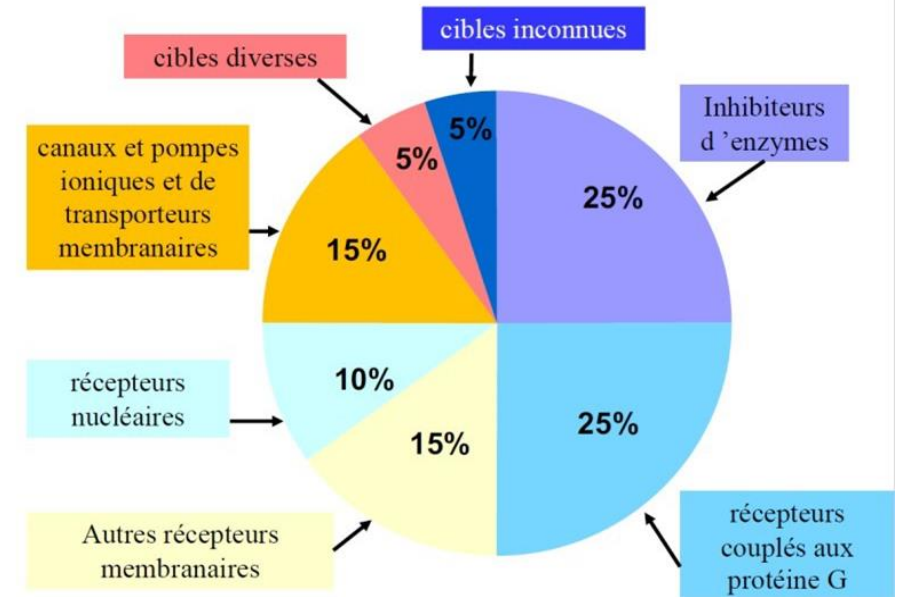


Les enzymes représentent **25% des cibles** des médicaments, à égalité avec les récepteurs couplés aux protéines G.

Les **médicaments --> inhibiteurs**, bloquant l'activité enzymatique.

Inhibition **compétitive** : Médicament se lie à l'enzyme à la place du substrat naturel.

Certains médicaments agissent comme des **inhibiteurs irréversibles**, conduisant à une inhibition prolongée.





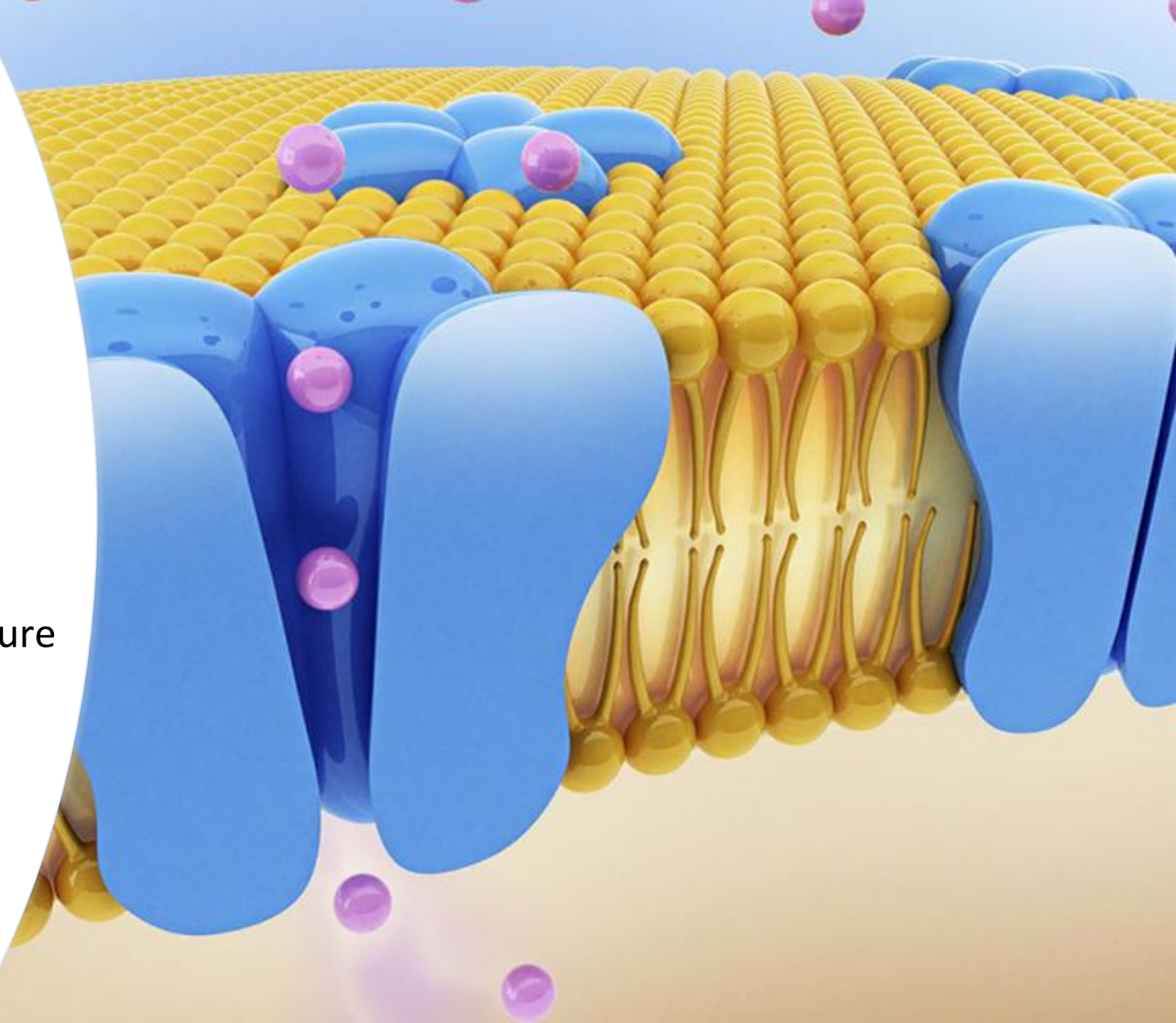
~~Les récepteurs~~

~~Les Enzymes~~

# Les Canaux Ioniques

Système de transport et de recapture

Autres Mécanismes





## Canaux Ionique

Protéines transmembranaires contrôlant la perméabilité **aux ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ )**.

Joue un rôle clé dans l'excitabilité cellulaire et la propagation des potentiels d'action neuronaux.

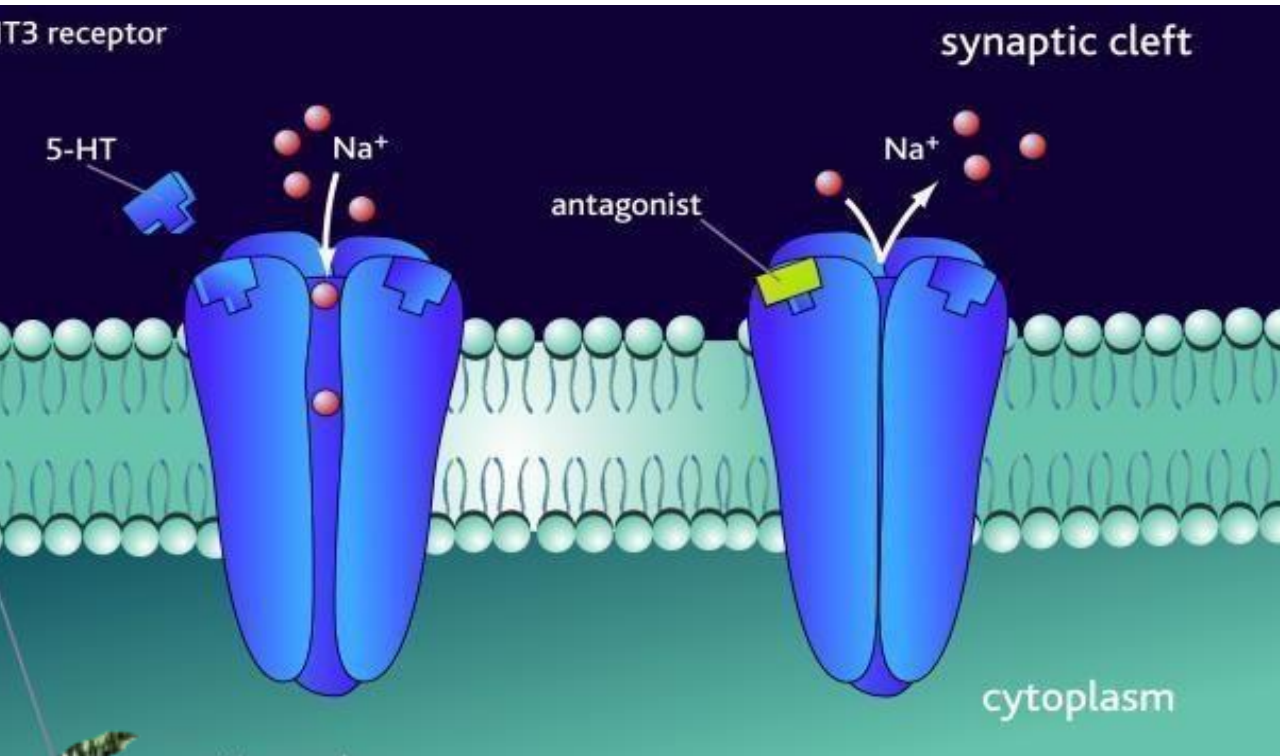
Types :

- **Récepteurs canaux** : Activés par la liaison d'un ligand.
- **Canaux voltage-dépendants (VOC)** : S'ouvrent et se ferment selon le potentiel membranaire.
- **Canaux sensibles aux messagers intracellulaires** : Modulent la réponse en fonction des niveaux de certains messagers.





# Récepteurs Canaux Bis



Récepteurs qui forment des canaux ioniques avec des sites de liaison pour ligands sur leur face extracellulaire.

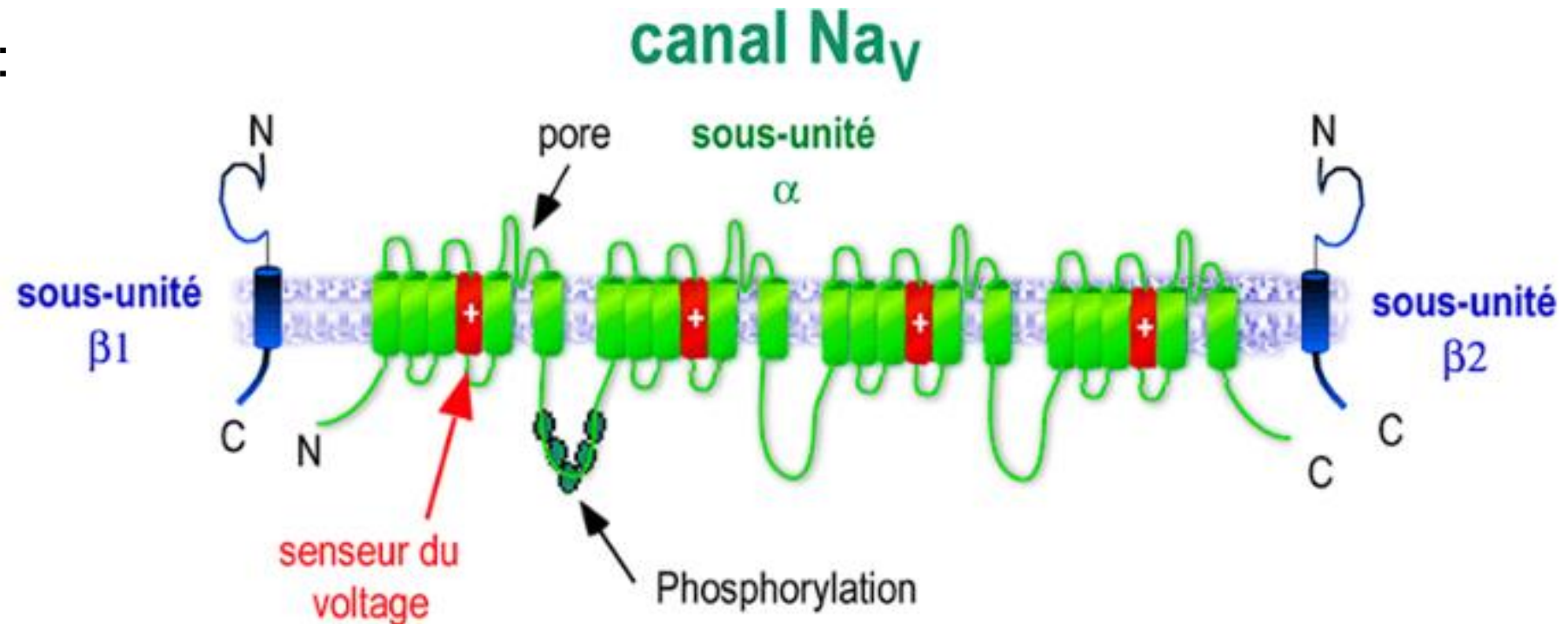
Action rapide : liaison --> ouverture du canal, permettant le passage d'ions (Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>).

Les récepteurs canaux sont essentiels pour la transmission synaptique rapide.

*Exemples de ligands : Acétylcholine (nicotinique), GABA, glutamate.*

## Canaux voltage-dépendants (VOC) :

**Exemple :**  
**anticalciques** : ces médicaments bloquent l'entrée du  $\text{Ca}^{2+}$ , limitant la contraction des fibres musculaires lisses.



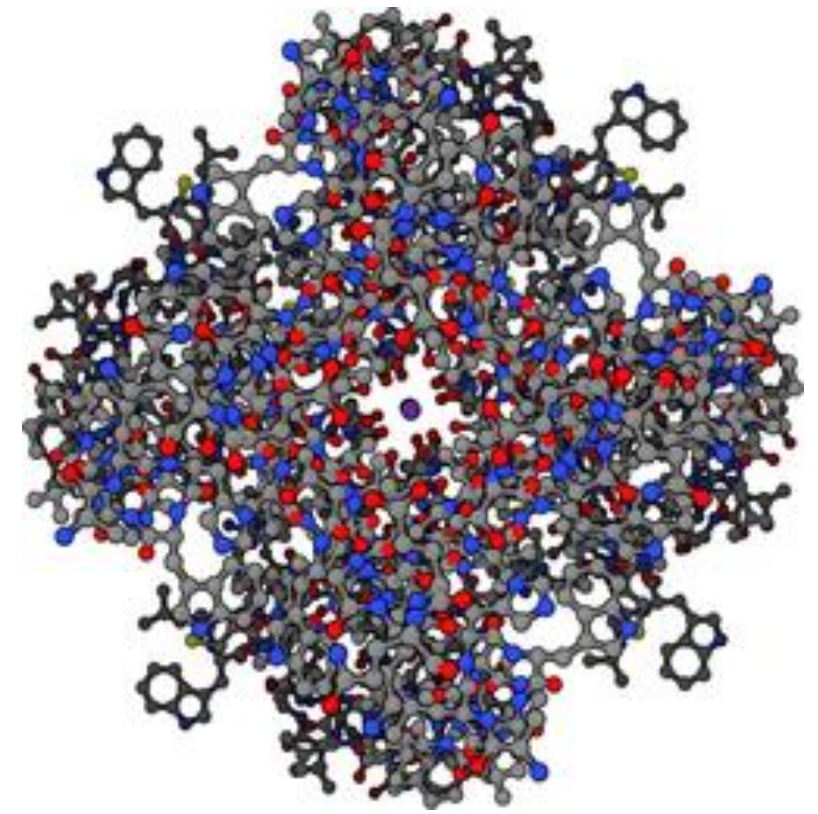
Les anticalciques sont utilisés en cardiologie comme les **antihypertenseurs** (nifédipine N), **anti-angoreux** (diltiazem D, vérapamil V) ou les **antiarythmiques** (bépridil)



# Canaux sensibles aux messagers intracellulaires :

Sensibles aux ions  $K^+$

Les canaux potassiques ATP-dépendants (KATP) sont ouverts à l'état basal --> augmentation de l'ATP intracellulaire --> se **ferment** (inhibition) --> **augmentation** de l'entrée de  $Ca^{2+}$  dans la cellule --> **dépolarisation** de la membrane



*Exemple : **sulfonylurées hypoglycémiantes** (glibenclamide, tolbutamide) utilisés dans le diabète de type 2 ( antagonistes )*





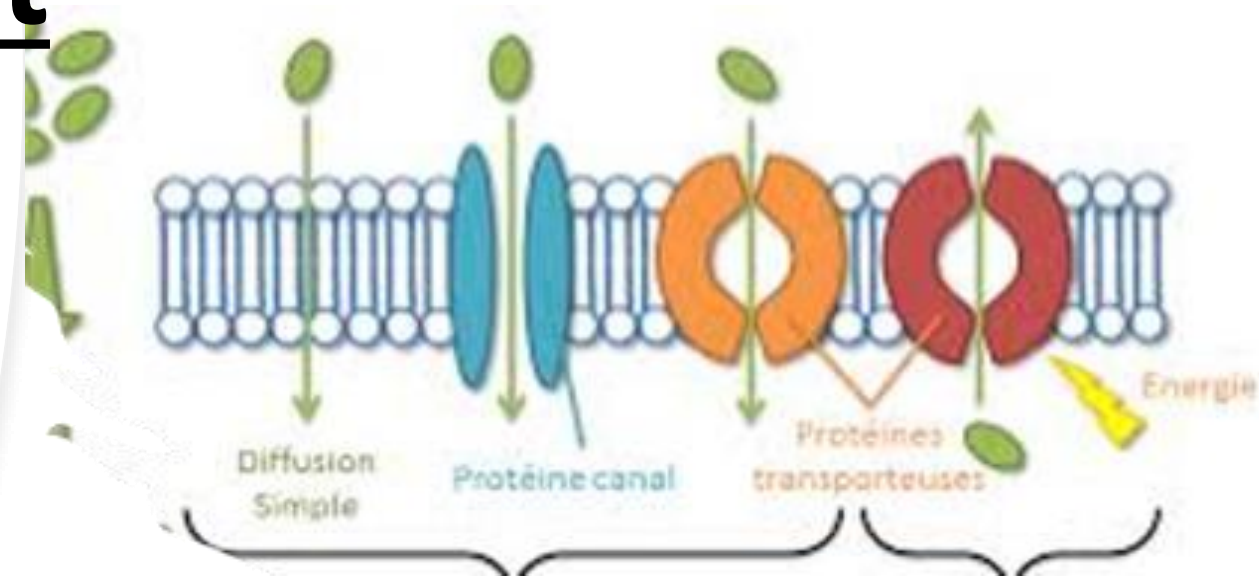
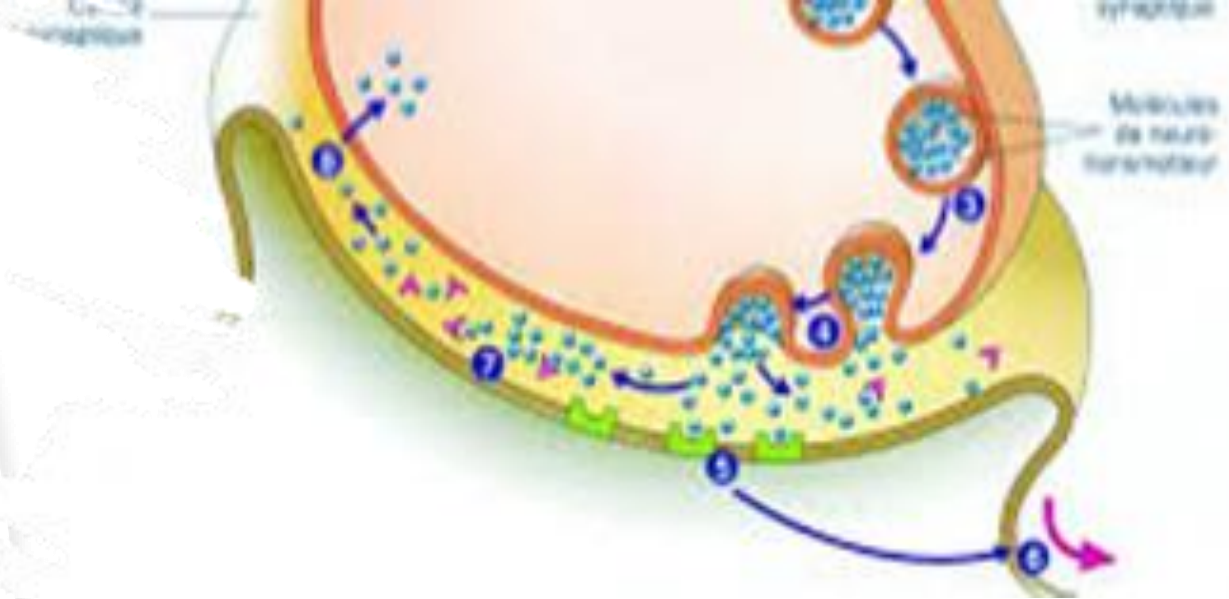
~~Les récepteurs~~

~~Les Enzymes~~

~~Les Canaux Ioniques~~

# Système de transport et de recapture

Autres Mécanismes



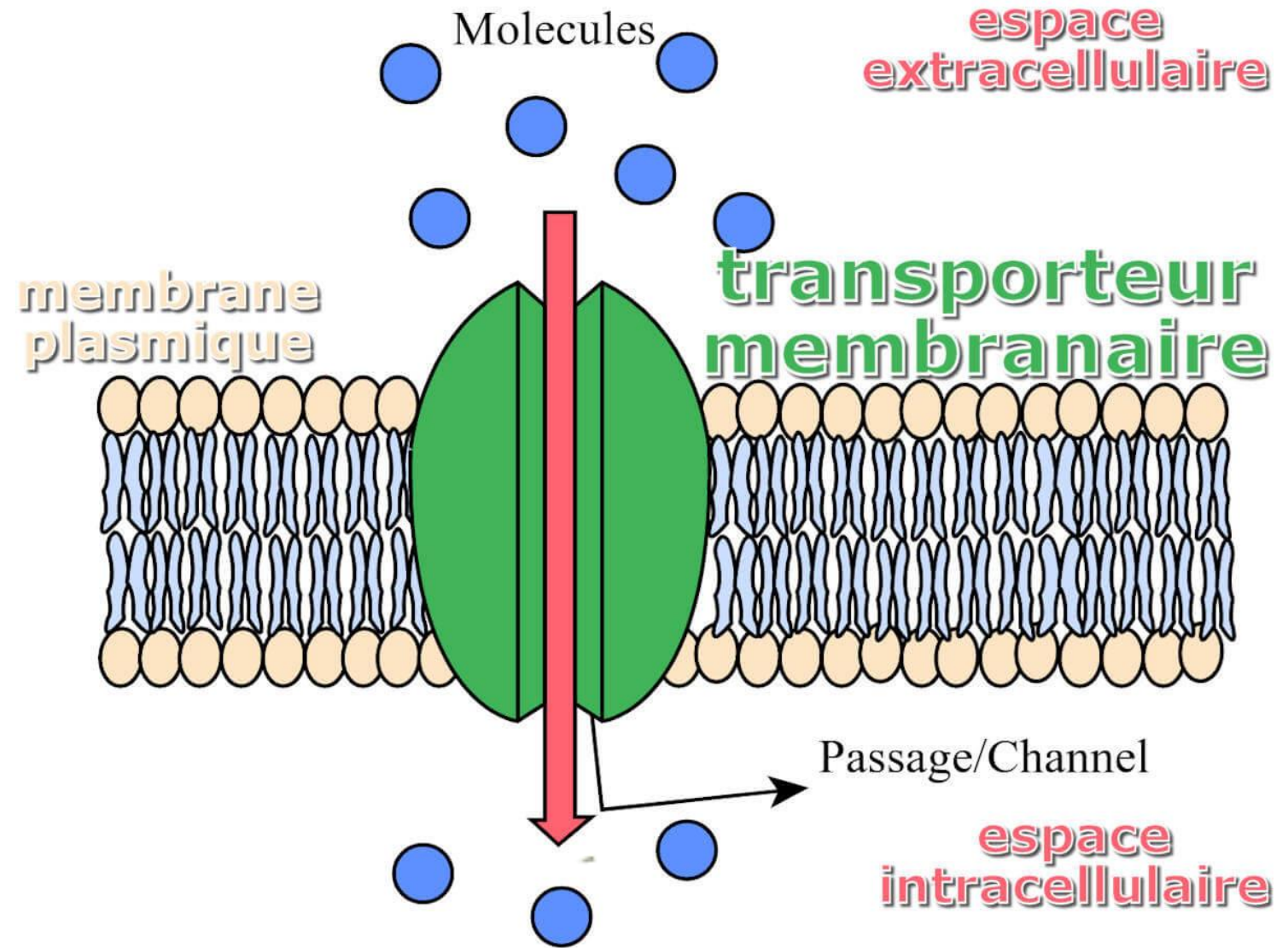
**Système de transport et recapture** = Transport de petites molécules/ions via des protéines de transport et pompes ioniques.

- **Transporteurs** : Déplacent les molécules sans énergie (diffusion facilitée).
- **Pompes ioniques** : Utilisent de l'énergie (hydrolyse ATP) pour déplacer les ions contre le gradient de concentration.
- **Systèmes de recapture** : Régulent neurotransmission dans le système nerveux central (ex : sérotonine, dopamine).





# Transporteurs :

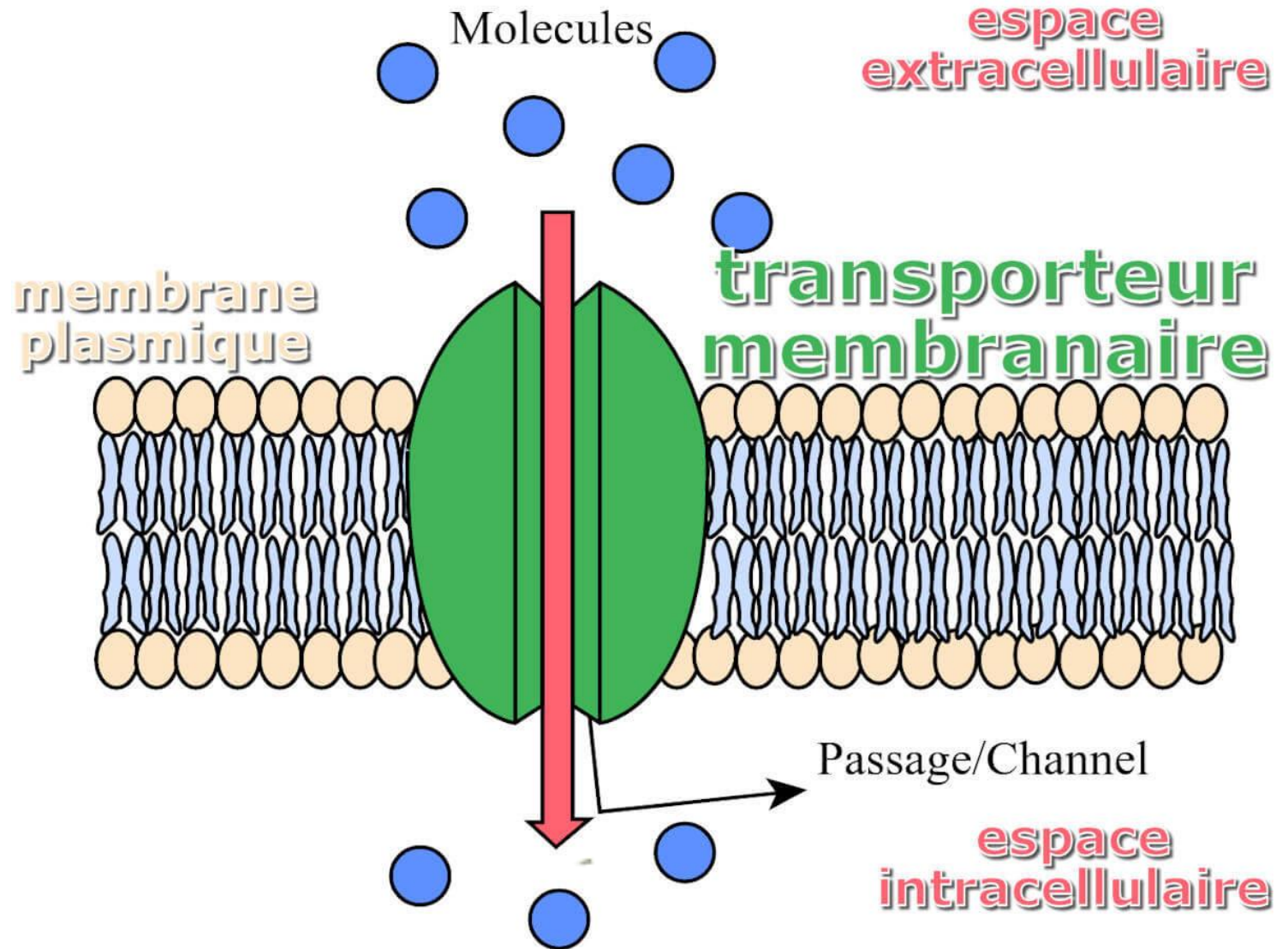




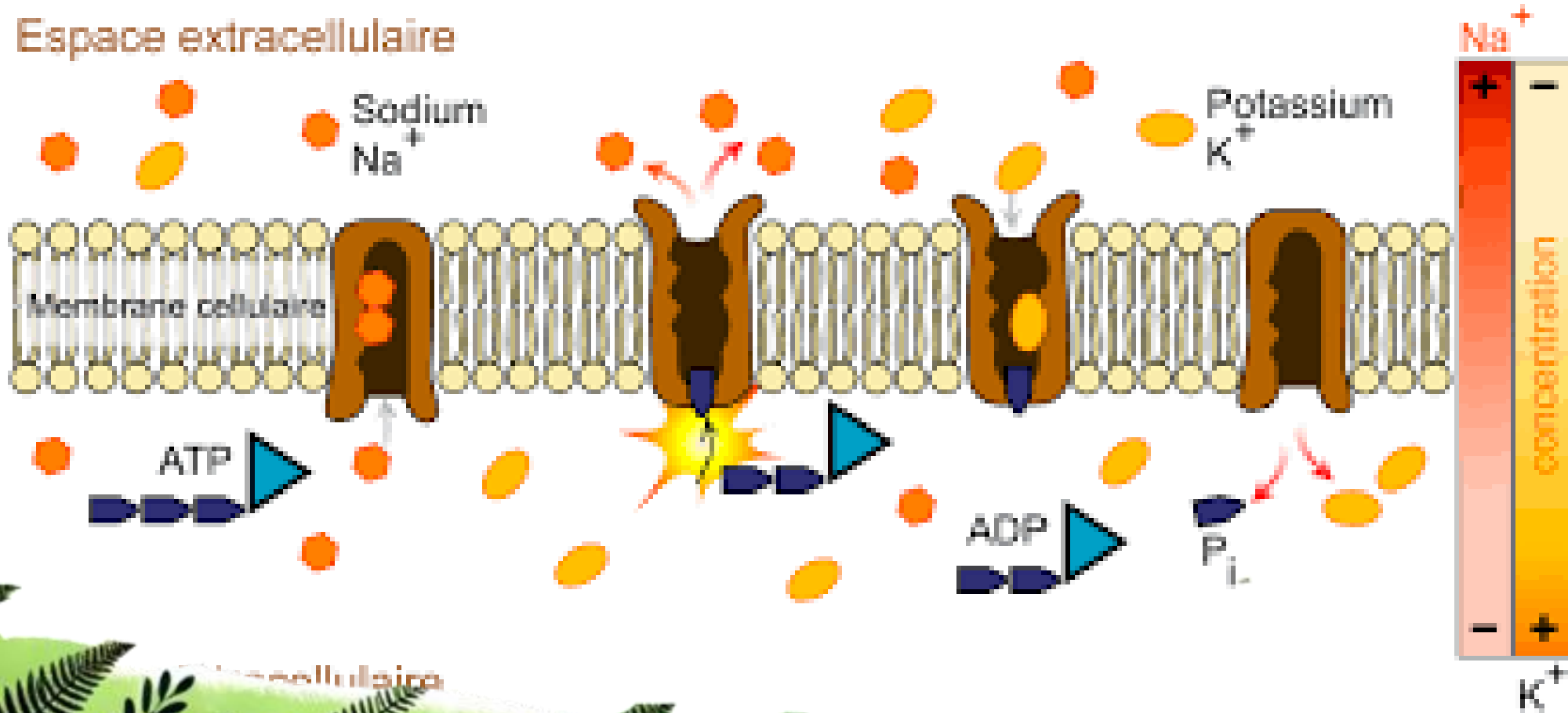
# Transporteurs :

Déplacent les molécules de façon facilitée  
( sans energie )

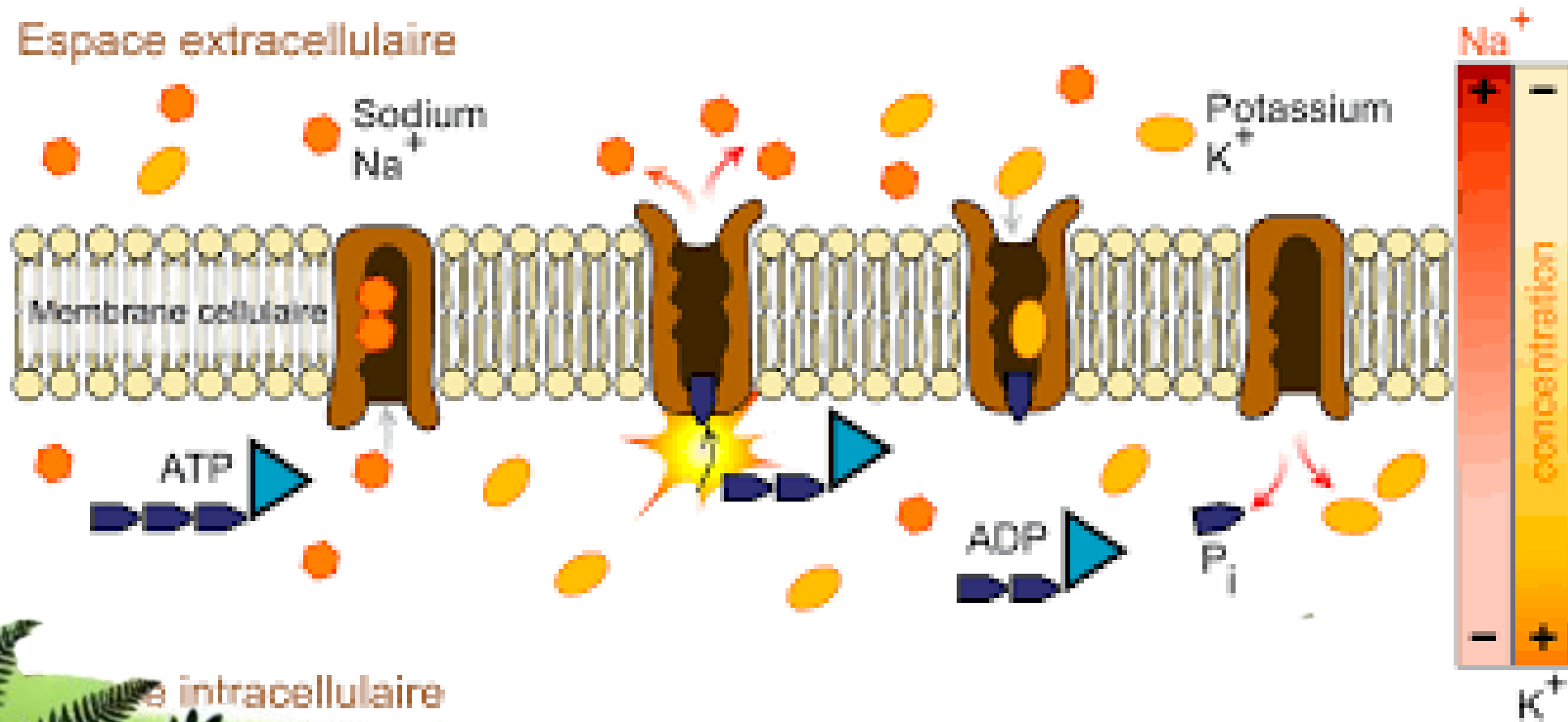
Exemple : les **Diurétiques** qui font sortir l'eau en bloquant les transporteurs dans les tubules rénaux



# Pompes ioniques :

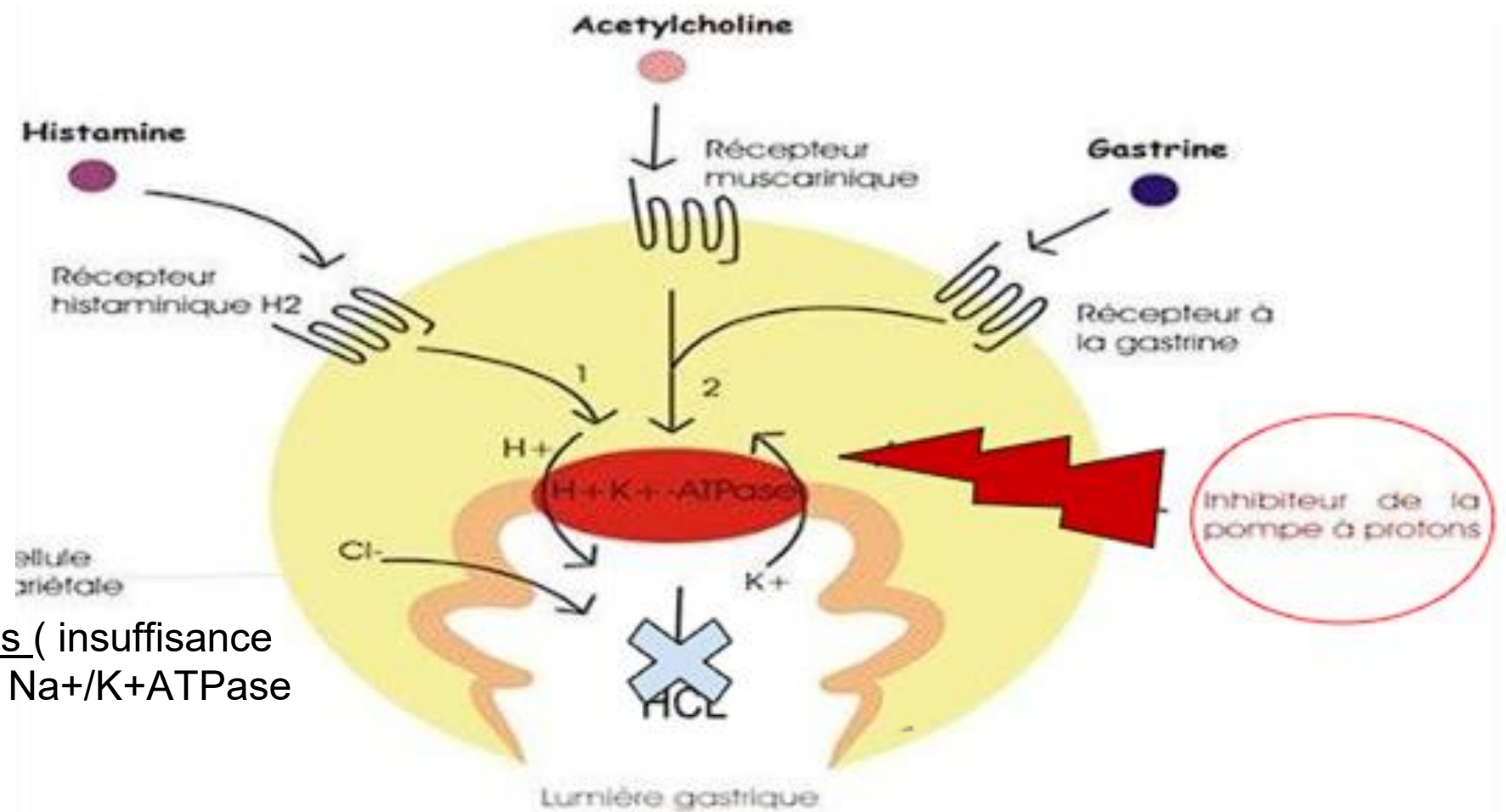


**Pompes ioniques** : Utilisent de l'énergie (hydrolyse ATP) pour déplacer les ions **contre** le gradient de concentration.





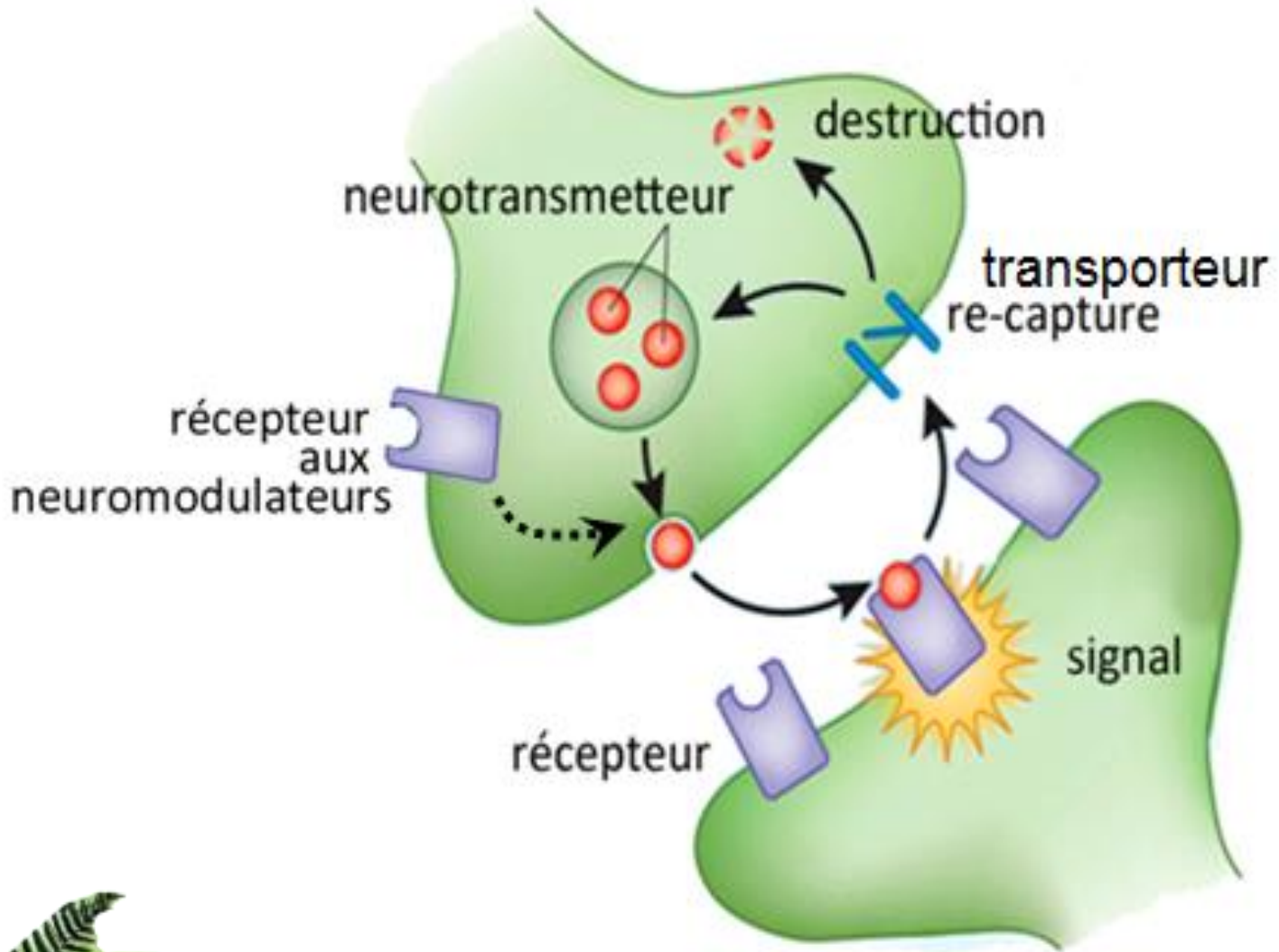
# IPP : Inhibiteurs de la pompe a protons



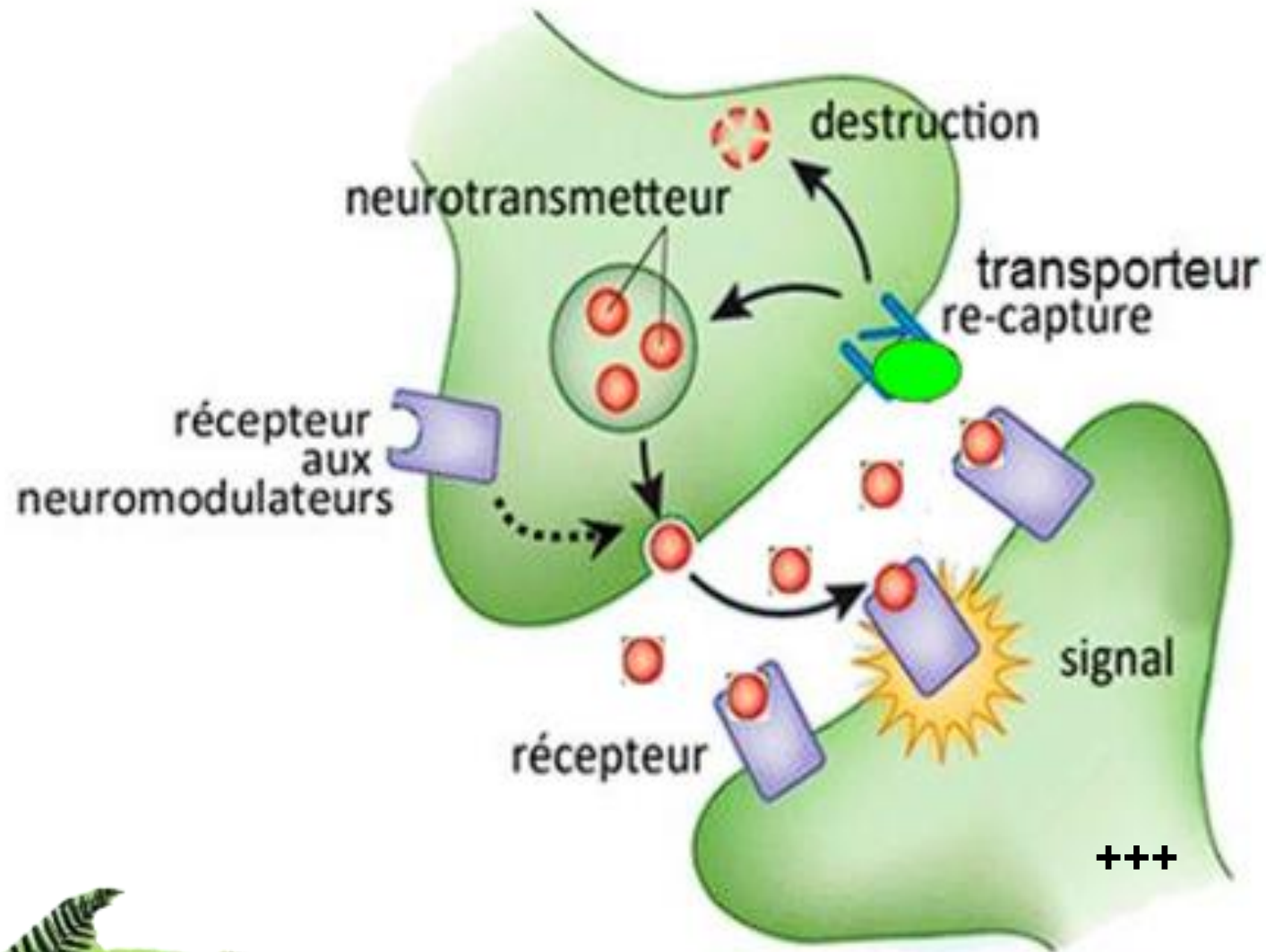
Autres exemples : digitaliques ( insuffisance cardiaque ) pompe a sodium  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$



## Systemes de recapture :







## Systèmes de recapture :

Empêche le surplus de neurotransmetteur dans la fente synaptique

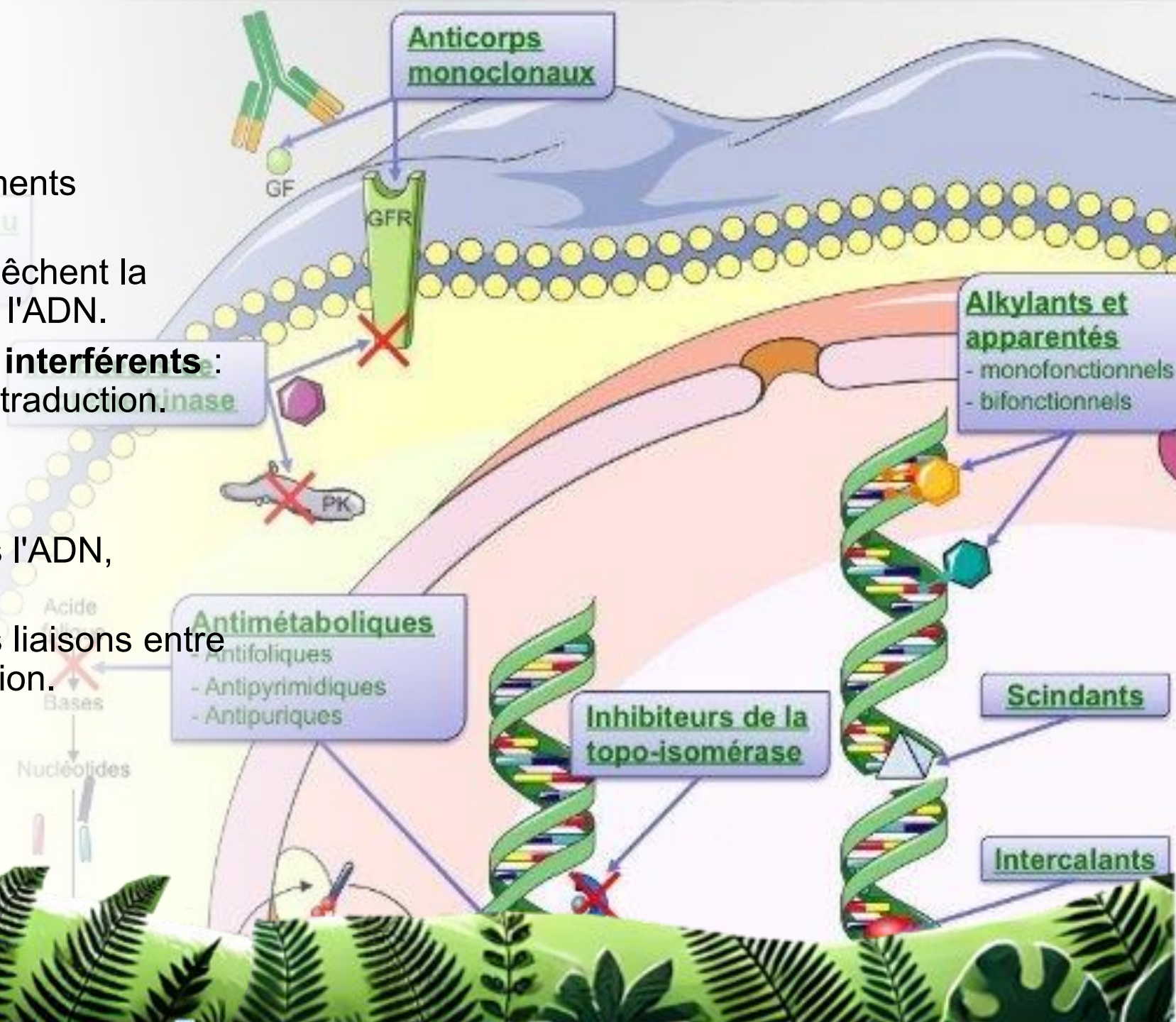
En le bloquant, le ligand augmente la quantité de neurotransmetteurs dans la synapse qui peut manquer

*Exemples : antidépresseurs ISRS, Fluoxétine ( *serotonine* ), imipramine ( *noradrénaline* ), Venlafaxine ( *ser et noradren.* )*



# Acides Nucléiques

- Cibles importantes pour les médicaments anticancéreux.
- **Anticancéreux cytotoxiques** : Empêchent la division cellulaire en interférant avec l'ADN.
- **Oligonucléotides antisens et ARN interférents** : Se lient à l'ARN cible pour inhiber la traduction.
- Mécanismes :
  - **Antimétabolites** : Intégrés dans l'ADN, rendent le brin non fonctionnel.
  - **Agents alkylants** : Forment des liaisons entre brins d'ADN, bloquant la réplication.



# QCM PÂTES ~~ET RIZ~~

**Quelle(s) est ( sont ) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les cibles et leurs mécanismes:**

- A) Les enzymes représente 25 % des cibles
- B) Les digitaliques sont des inhibiteurs de transporteurs de protons
- C) Les inhibiteurs de recapture sont utilisés contre la dépression notamment
- D) Les alkylants sont des anticancéreux
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses





# QCM PÂTES ~~ET RIZ~~

Quelle(s) est ( sont ) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les cibles et leurs mécanismes:

- A) Les enzymes représente 25 % des cibles
- B) Les digitaliques sont des inhibiteurs de transporteurs de protons
- C) Les inhibiteurs de recapture sont utilisés contre la dépression notamment
- D) Les alkylants sont des anticancéreux
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses





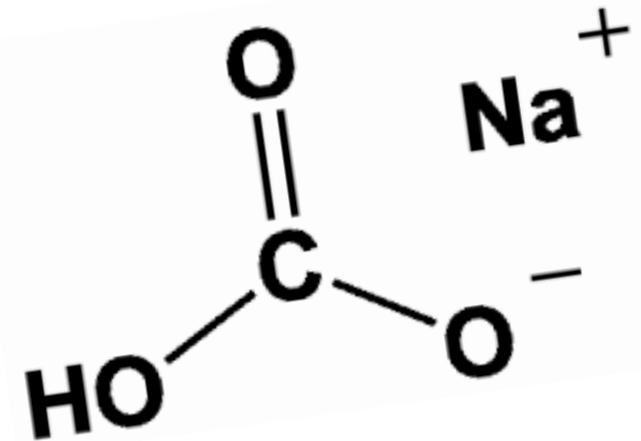
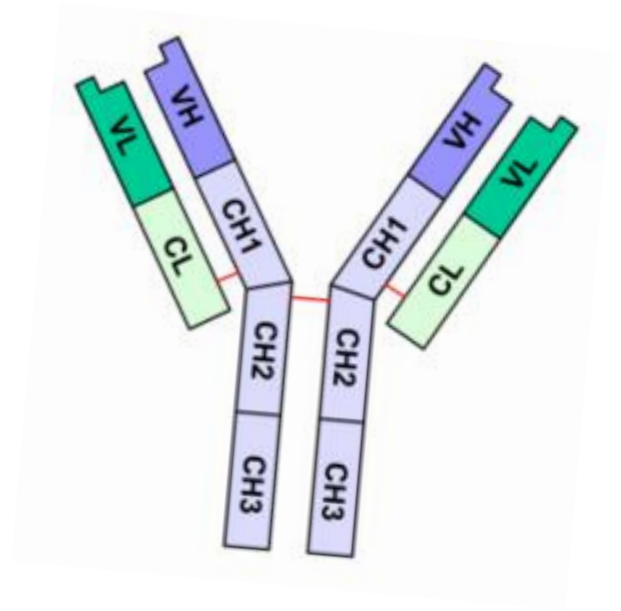
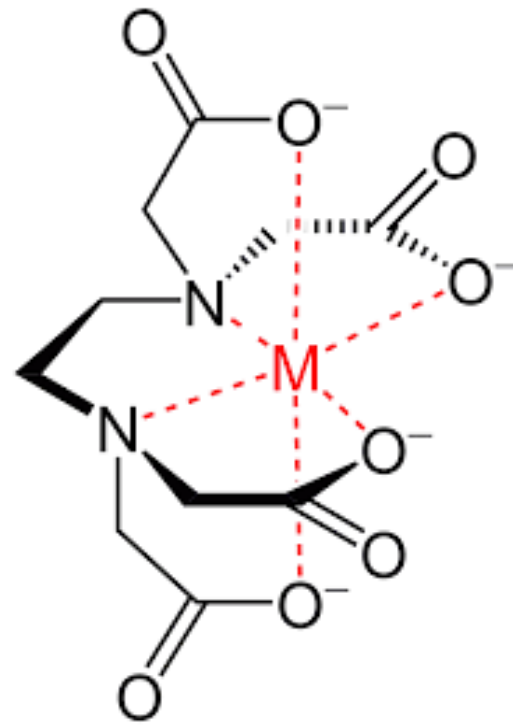
~~Les récepteurs~~

~~Les Enzymes~~

~~Les Canaux Ioniques~~

~~Système de transport et de recapture~~

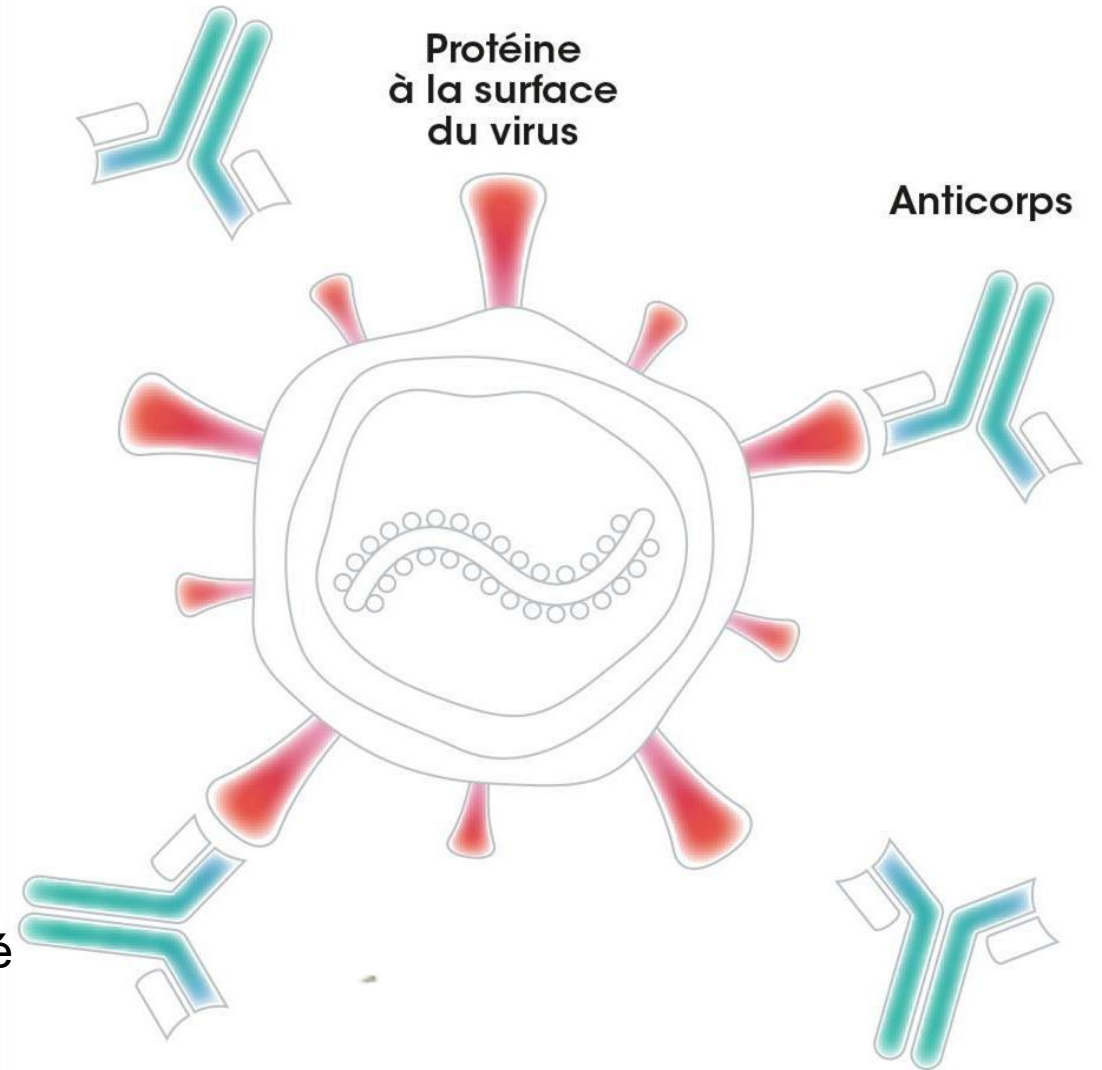
# Autres Mécanismes



# Mécanismes Immunologiques

- **Anticorps monoclonaux (mab)** : Ciblent des antigènes spécifiques sur les cellules, inhibant les voies de signalisation.
- **Anticorps antagonistes** : Bloquent les récepteurs, inhibant les réponses cellulaires (ex : cetuximab).
- **Anticorps neutralisants** : Ciblent des antigènes solubles (ex : IgE pour l'asthme).
- **Protéines de fusion (cept)** : Imitent des protéines humaines pour réguler l'immunité et l'inflammation.

*Exemple* : Fixe et inactive le  $\text{TNF}\alpha$  **Embrel** : Utilisé dans certains rhumatismes inflammatoires et psoriasis



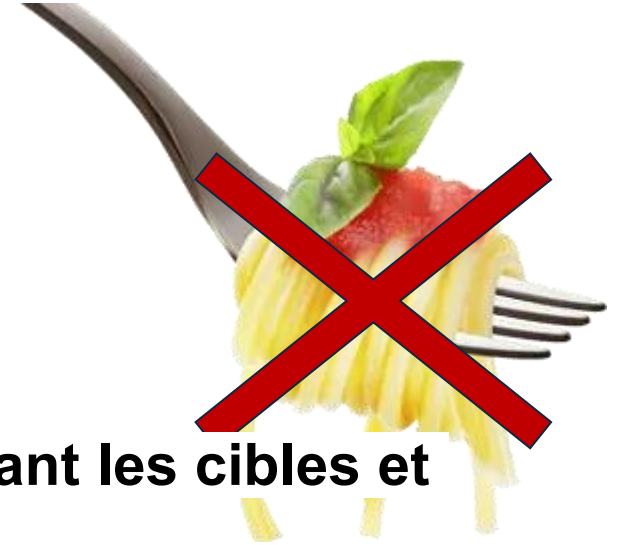
## Physico-chimique et Substances Exogènes

| Médicaments                                                   | Rôles                                                                         | Mécanismes                                                                      |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bicarbonate de sodium</b><br>et autres acides              | Diminue l'acide gastrique                                                     | <b>Augmente</b> le pH                                                           |
| <b>Absorbants, mucilages</b><br>ou <b>laxatifs osmotiques</b> | Troubles fonctionnels digestifs                                               | Augmente la quantité d'eau dans les selles pour faciliter leur évacuation       |
| <b>Mannitol</b>                                               | Modifie l'osmolarité des liquides biologiques                                 | Aspire les liquides du compartiment extracellulaire et lutte contre les oedèmes |
| Certaines résines<br>Ex : <b>Cholestyramine</b>               | Fixe les sels biliaires et contribue ainsi la réduction de la cholestérolémie |                                                                                 |
| <b>Chélateurs d'ions</b>                                      | Réduit l'accumulation excessive d'un métabolite (cuivre, plomb, etc.)         |                                                                                 |





# QCM SANS PÂTES



**Quelle(s) est ( sont ) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les cibles et leurs mécanismes:**

- A) Le bicarbonate permet d'augmenter l'acide gastrique
- B) Les anticorps ont un nom se terminant en cept
- C) Les protéines de fusions ont un nom se terminant en cept
- D) Les anticorps neutralisant inhibe les voies de signalisation
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



# QCM SANS PÂTES



Quelle(s) est ( sont ) la (les) proposition(s) exacte(s) concernant les cibles et leurs mécanismes:

- A) Le bicarbonate permet d'augmenter l'acide gastrique
- B) Les anticorps ont un nom se terminant en cept
- C) Les protéines de fusions ont un nom se terminant en cept
- D) Les anticorps neutralisant inhibe les voies de signalisation
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses

## Conclusion

- Les médicaments interagissent avec une **grande variété de cibles**, produisant des effets diversifiés.
- Chaque jour, de nouvelles cibles thérapeutiques sont **découvertes**, nécessitant le développement de nouveaux ligands.
- La **pharmacocinétique** (devenir du médicament dans l'organisme) influence également l'effet thérapeutique.
- La compréhension des cibles et mécanismes d'action est **essentielle** pour le développement de traitements efficaces.





**FIN**