

MÉCANISME D'ACTION DES MÉDICAMENTS

LE PLAN

I. Introduction

II. Mécanisme d'action des médicaments

- A. Médicaments à action spécifique
- B. Médicaments à action non spécifique

III. Etude des cibles moléculaires des médicaments

- A. Protéines cibles jouant le rôle de récepteurs des médiateurs de l'organisme
- B. Protéines cibles assurant le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite
- C. Protéines cibles à rôle enzymatique

INTRODUCTION

« On appelle effet pharmacodynamique une modification mesurable et reproductible, fonctionnelle ou organique, provoquée par la fixation du médicament sur sa **cible moléculaire** ».

MÉCANISME D'ACTION DES MÉDICAMENTS

Médicaments à
action spécifique

Cibles cellulaires

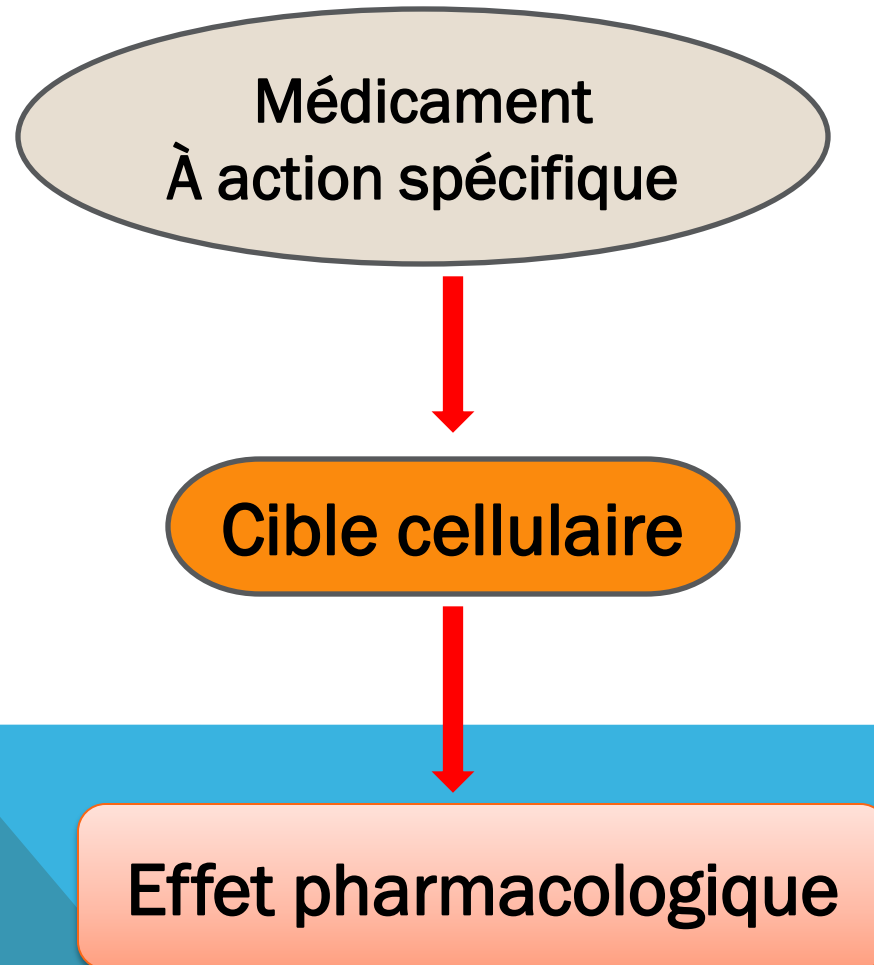
Médicaments à
action non
spécifique

Propriétés physico-
chimiques

Exp:

- **Les antiacides** :sels d'aluminium et de magnésium (effet tampon);
- **L'huile de paraffine** (pouvoir lubrifiant).

ETUDE DES CIBLES MOLÉCULAIRES DES MÉDICAMENTS



ETUDE DES CIBLES MOLÉCULAIRES DES MÉDICAMENTS

- ❑ Nature des cibles: essentiellement des **protéines**.
- ❑ Selon leur rôle dans la cellule on distingue :

A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

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

C. Les protéines cibles à rôle enzymatique

A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs membranaires

- ❖ Récepteurs couplés aux protéines G
- ❖ Récepteurs enzymes
- ❖ Récepteurs canaux

2. Les récepteurs intracellulaires

- ❖ Récepteurs cytosoliques
- ❖ Récepteurs nucléaires

A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

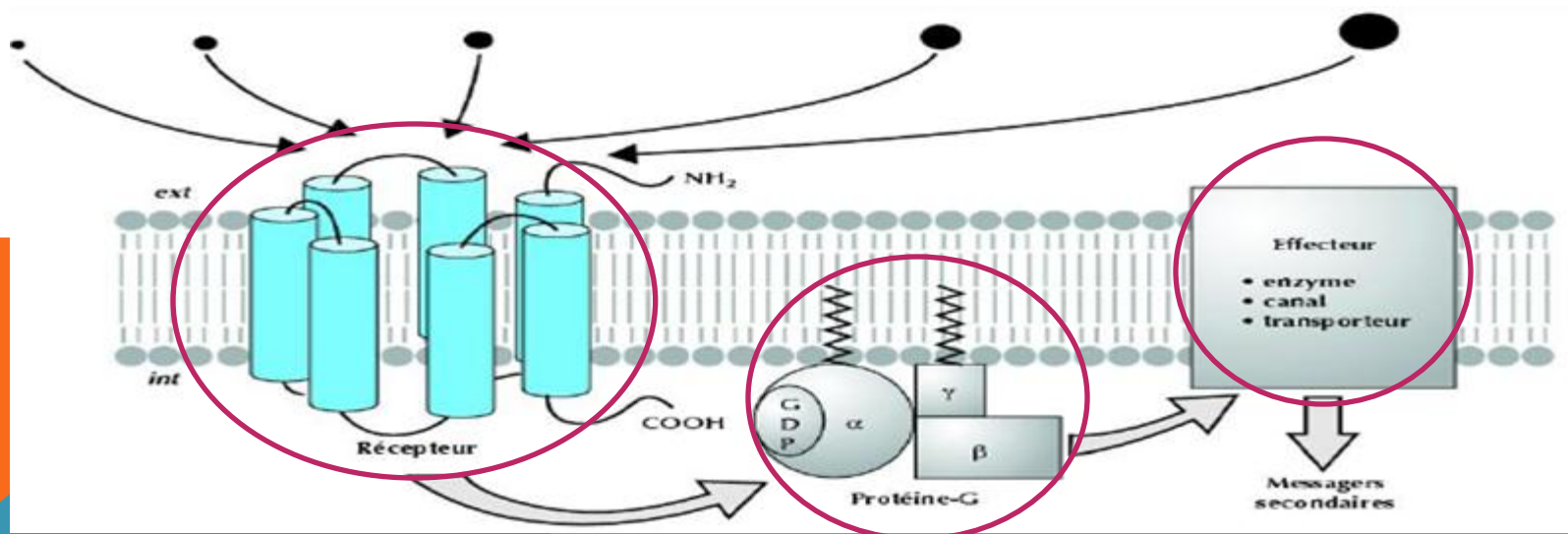
1. Les récepteurs membranaires

❖ Récepteurs couplés à la protéine G

➤ Structure:

Trois composants interviennent dans la transmission de l'information :

- Le récepteur, La protéine G et L'effecteur.



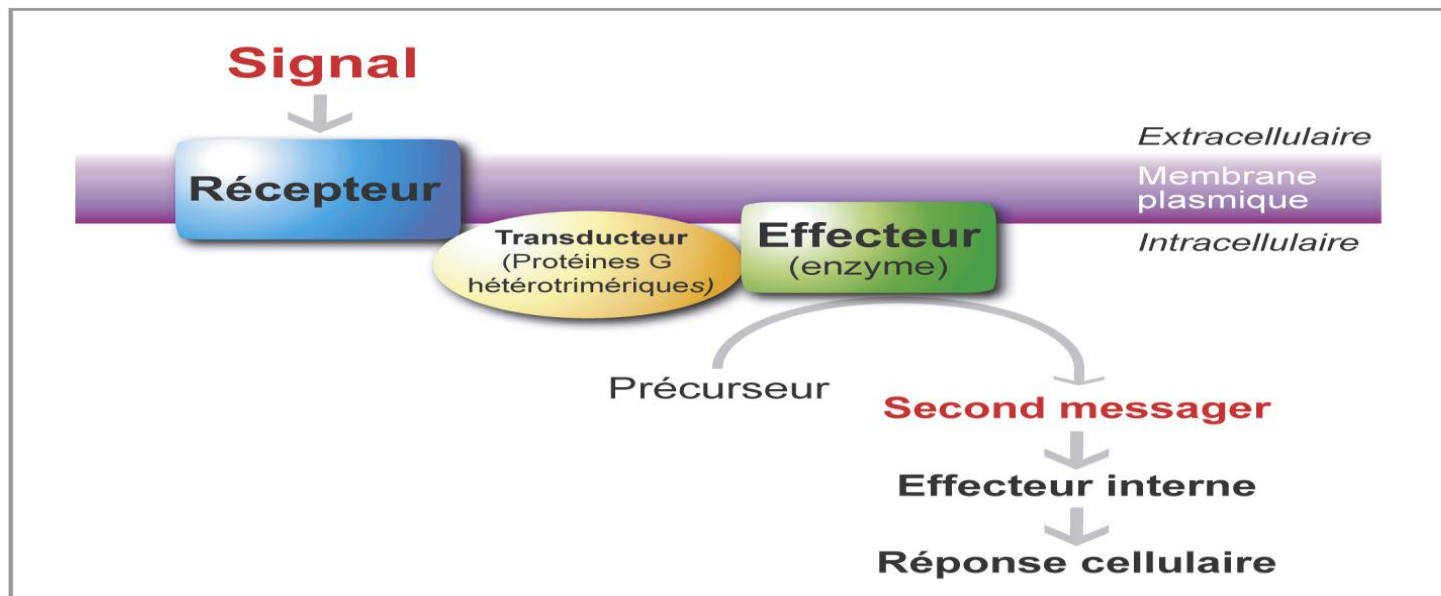
A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs membranaires

❖ Récepteurs couplés à la protéine G

➤ Rôle:

- Activés par des neuromédiateurs, des hormones peptidiques....
- Rôle : transduction du signal du 1^{er} messenger : ligand

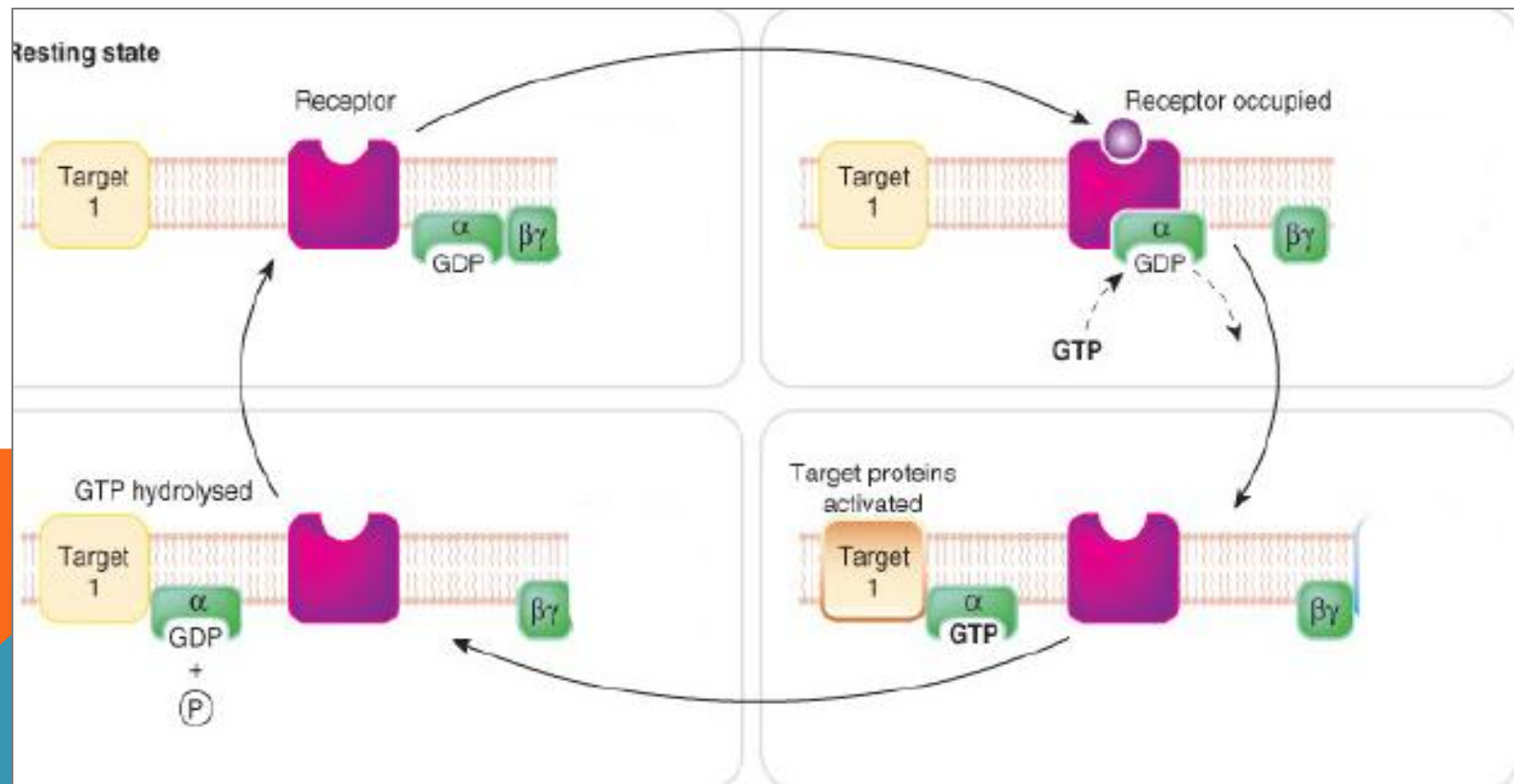


A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs membranaires

❖ Récepteurs couplés à la protéine G

➤ Fonctionnement:



A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs membranaires

❖ Récepteurs couplés à la protéine G

➤ Effecteurs:

Les effecteurs enzymes	Les effecteurs canaux ioniques
<ul style="list-style-type: none">□ Adénylcyclase□ Phosphodiesterase GMPC□ Phospholipase A₂□ Phospholipase C	<ul style="list-style-type: none">□ Canaux potassiques□ Canaux calciques

A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs membranaires

❖ Récepteurs couplés à la protéine G

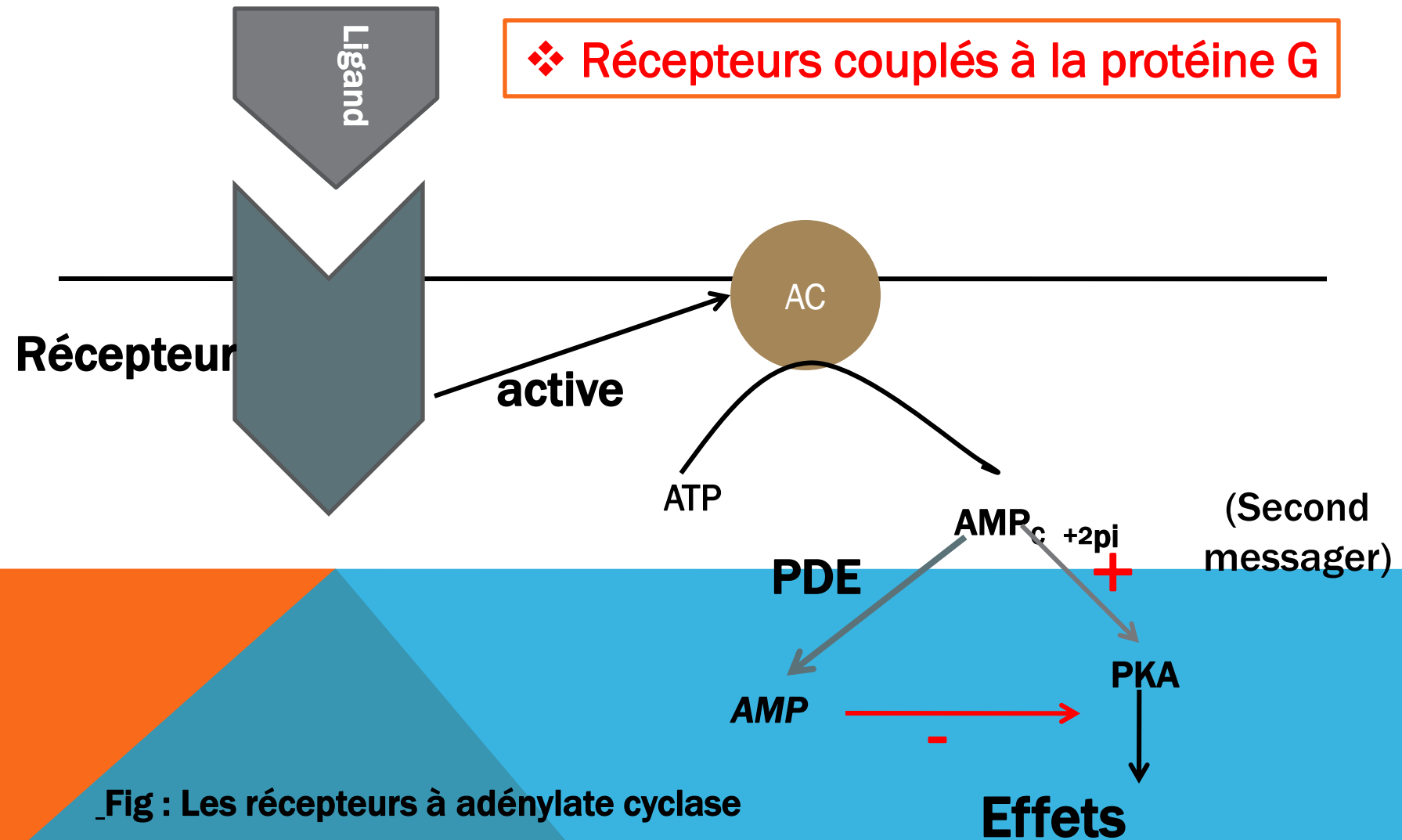


Fig : Les récepteurs à adénylate cyclase

A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs membranaires

❖ Récepteurs couplés à la protéine G

➤ Exemples:

- Les récepteurs histaminiques H_1 et H_2
- Les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine
- Les récepteurs α et β adrénergiques
- Les récepteurs de la dopamine
- Les récepteurs de la sérotonine 5HT
- Les récepteurs morphiniques
- Les récepteurs B de l'acide γ aminobutyrique (GABA)

A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

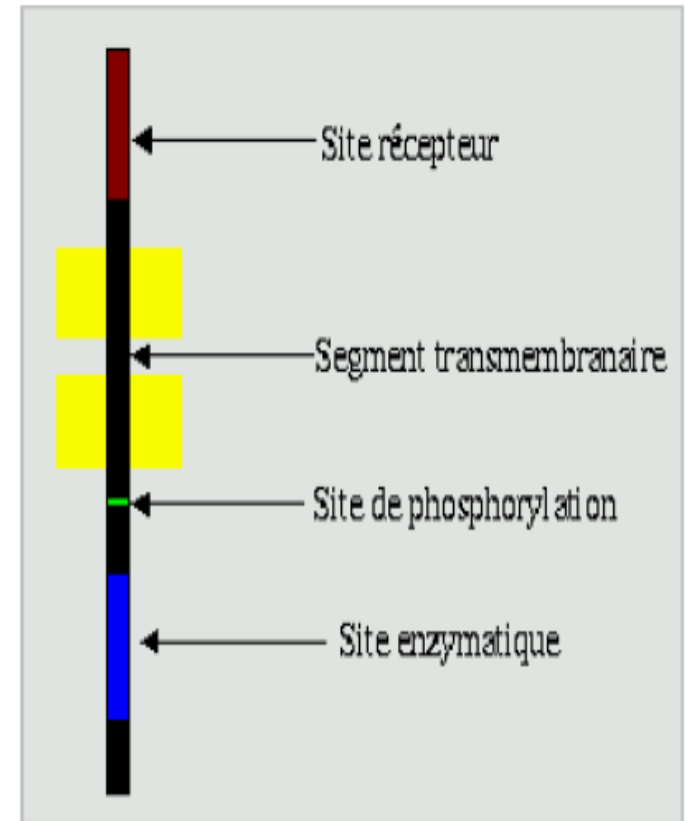
1. Les récepteurs membranaires

❖ Récepteurs enzymes

Structure générale des récepteurs enzymes

➤ Structure générale:

- Les récepteurs guanylyl kinases
- Les récepteurs tyrosyl kinases
- Les récepteurs à activité tyrosyl-phosphatase



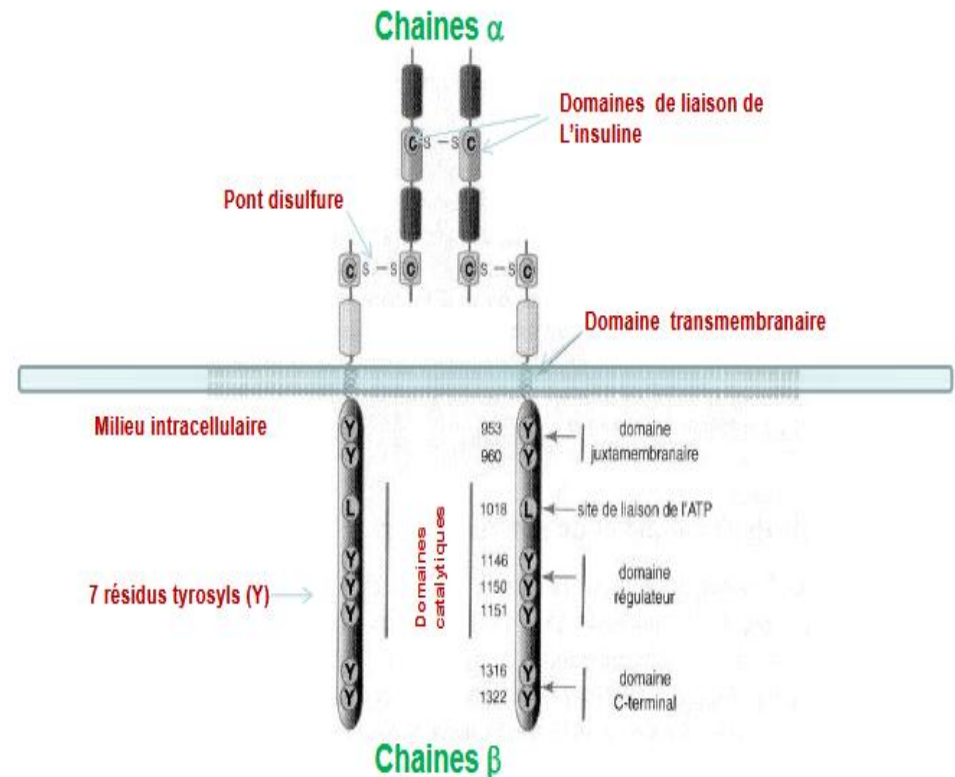
A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs membranaires

❖ Récepteurs enzymes

➤ Exemple de récepteur tyrosyl kinases: Récepteur de l'insuline

- Il est constitué de 2 sous unités α extracellulaire reliées par des ponts dissulfures à 2 chaînes β transmembranaires ,
- Le récepteur est donc un dimère comportant un site de liaison pour l'insuline sur chaque chaîne α ,
- Les parties intracellulaires des chaînes β comportent chacune un domaine tyrosyl-Kinase.



A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs membranaires

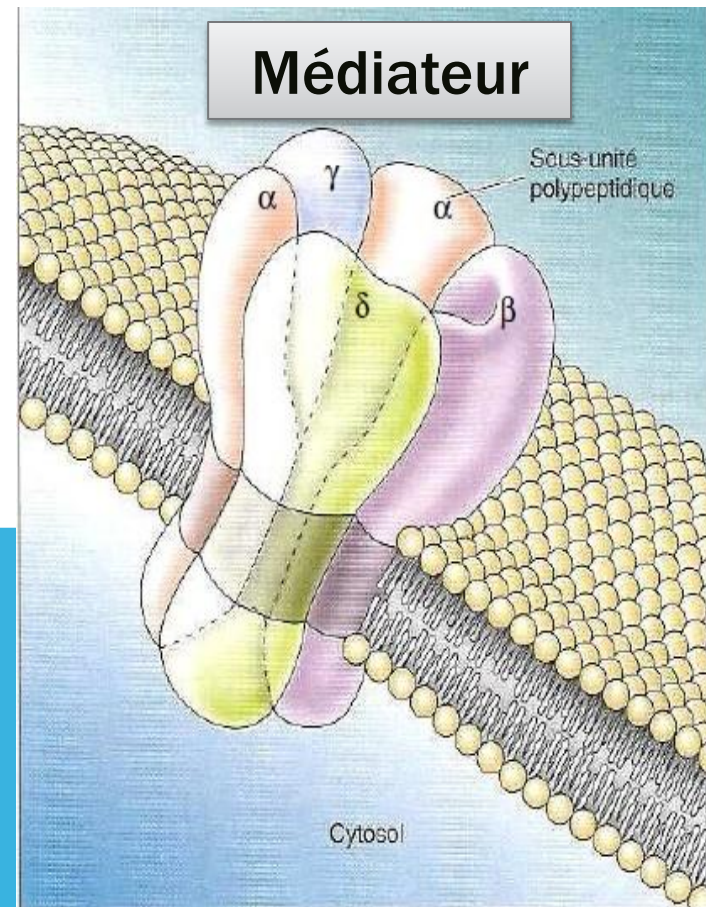
❖ Récepteurs canaux ioniques

Ces récepteurs sont des canaux ioniques activés par la liaison d'un médiateur.

La Liaison médiateur-récepteur à fonction de canal ionique → modification de la conformation → entrée d'ions → réponse de la cellule.

On distingue :

- Les récepteurs à activité cationique dits excitateurs ,
- Les récepteurs à perméabilité anionique dits inhibiteurs .



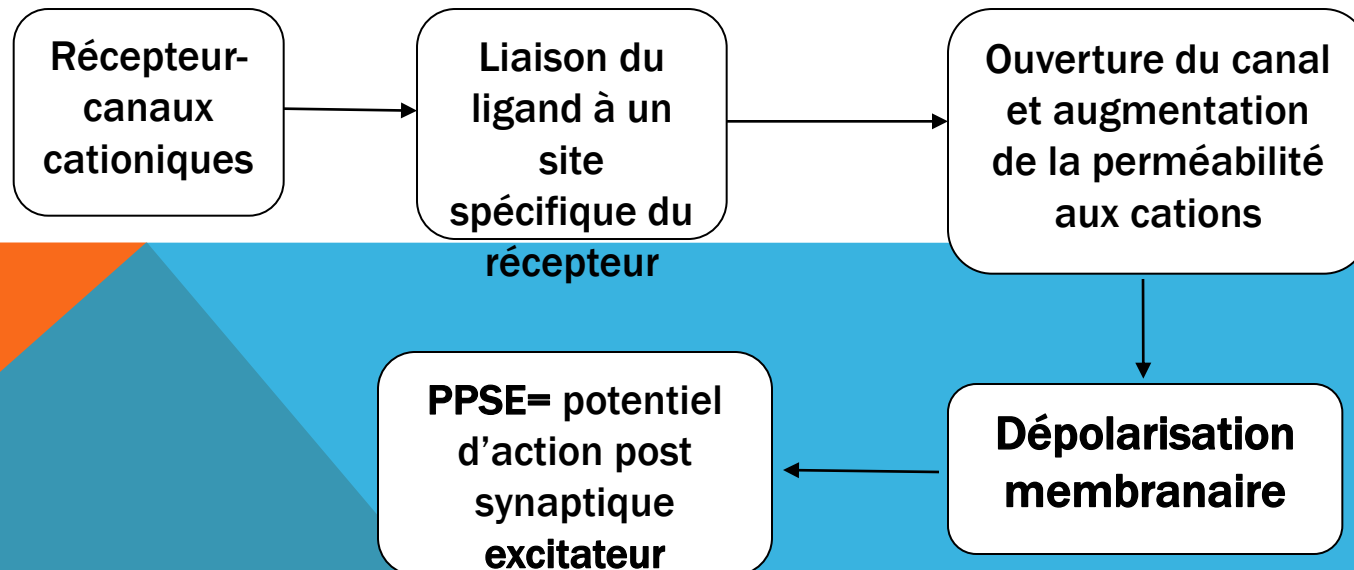
A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs membranaires

❖ Récepteurs canaux ioniques

➤ Les récepteurs à activité cationique dits excitateurs :

Perméables aux cations Na^+ , K^+ , Mg^{++} , Ca^{++} .



A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs membranaires

❖ Récepteurs canaux ioniques

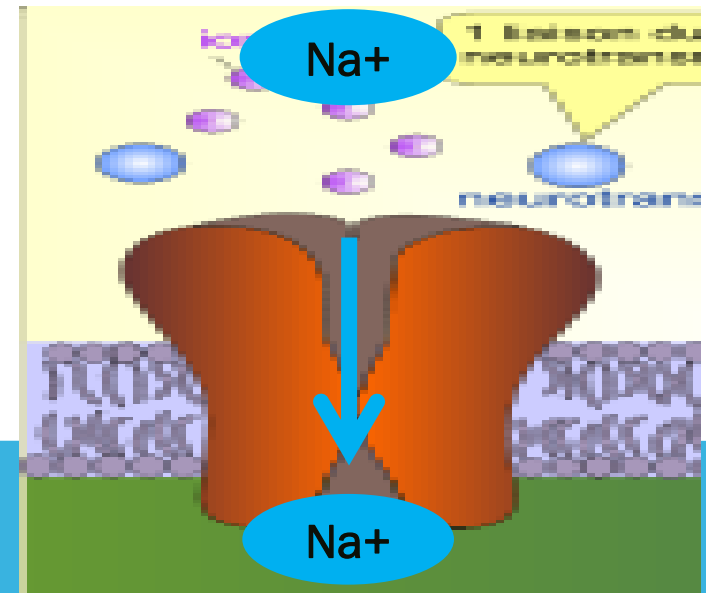
➤ Les récepteurs à activité cationique dits excitateurs :

Exemple : les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (ACH)

SNC, synapse ganglionnaire et plaque motrice.

La dépolarisation provoque la propagation de l'influx nerveux (potentiel d'action) de nerf à nerf ou bien de nerf vers un organe effecteur

Curares



Dépolarisation

Récepteur nicotinique de l'ACH

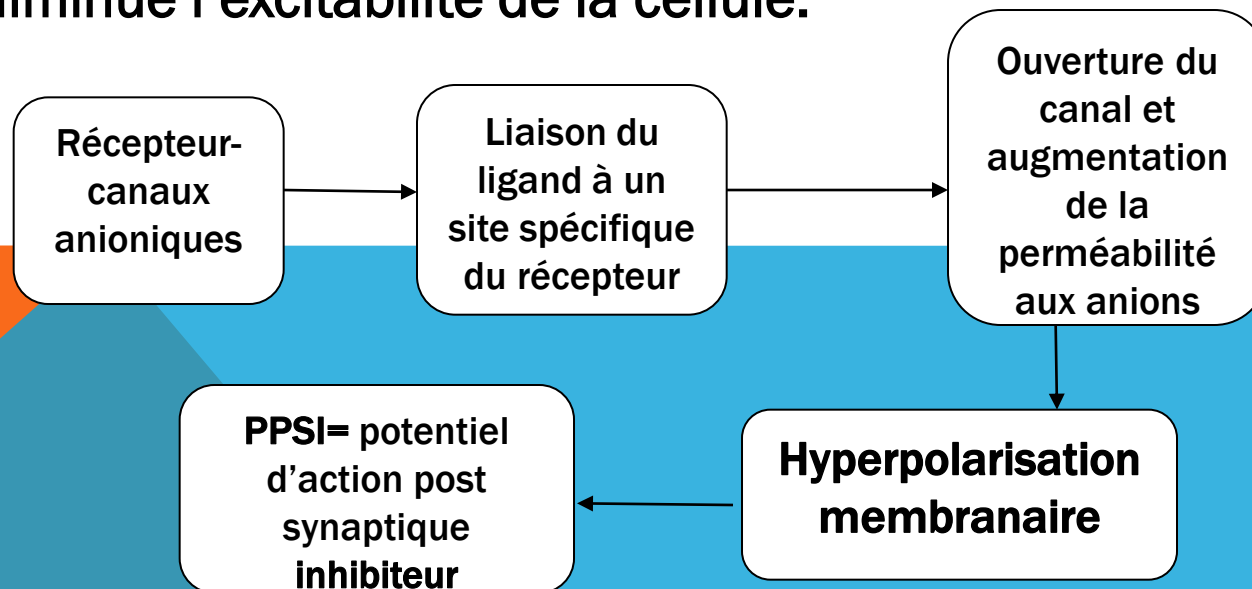
A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs membranaires

❖ Récepteurs canaux ioniques

➤ Les récepteurs à activité anionique dits inhibiteurs :

- Ils sont perméables aux ions Cl^- , CH_3COO^- , PO_4^{3-} .
- Leur stimulation provoque une hyperpolarisation (PPSI) qui diminue l'excitabilité de la cellule.



A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs membranaires

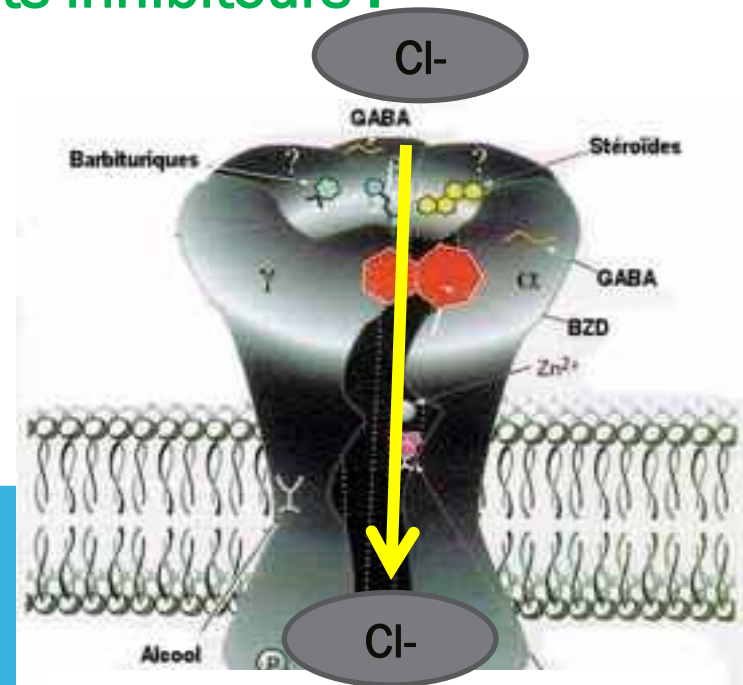
❖ Récepteurs canaux ioniques

➤ Les récepteurs à activité anionique dits inhibiteurs :

Exemple : les récepteurs du GABA A

- Ils sont localisés au niveau du système nerveux central. Ils sont sélectifs de l'ion chlorure.
- Fixation du GABA sur le récepteur A
→ ouverture du canal avec entrée de l'ion chlorure → apparition du phénomène d'hyperpolarisation qui s'oppose à la dépolarisation induite par des médiateurs excitateurs.

Benzodiazépines et Barbituriques



Hyperpolarisation

Récepteur du GABA A

A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs membranaires

- ❖ Récepteurs couplés aux protéines G
- ❖ Récepteurs enzymes
- ❖ Récepteurs canaux

2. Les récepteurs intracellulaires

- ❖ Récepteurs cytosoliques
- ❖ Récepteurs nucléaires

A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

1. Les récepteurs intracellulaires

Glycoprotéines → interaction l'ADN cellulaire.

L'activation de ces récepteurs → une modification de la synthèse protéique spécifique.

❖ Récepteurs cytosoliques

Exp: Récepteurs de glucocorticoïde.

❖ Récepteurs nucléaires

Protéine à localisation nucléaire se liant à la région promotrice des gènes pour augmenter ou réprimer leur transcription en ARNm.

Exp: Récepteurs: Vit D, H stéroïdiennes, H thyroïdiennes.

ETUDE DES CIBLES MOLÉCULAIRES DES MÉDICAMENTS

- ❑ Nature des cibles: essentiellement des **protéines**.
- ❑ Selon leur rôle dans la cellule on distingue :

A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

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

C. Les protéines cibles à rôle enzymatique

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

1. Les canaux ioniques

Canaux sodiques

Canaux
potassiques

Canaux calciques

2. Les pompes ioniques

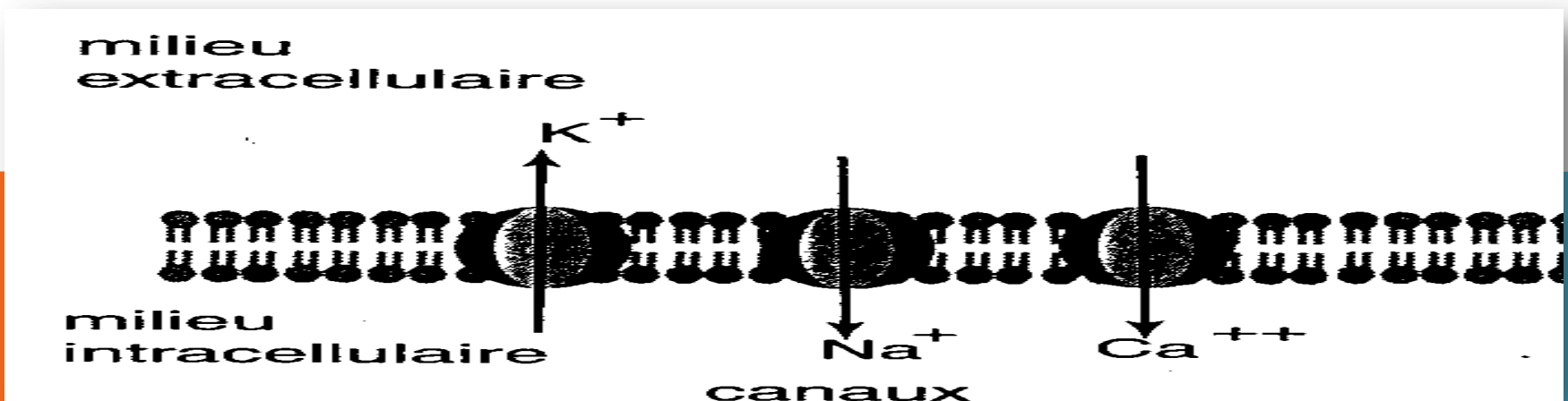
Systemes
dépendant de
l'hydrolyse de l'ATP

Systemes
dépendant d'un
mouvement d'ions.

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

1. Les canaux ioniques

Ils assurent le passage des ions Na^+ , K^+ , Ca^{++} du côté le plus concentré au côté le moins concentré.



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

1. Les canaux ioniques

❖ Canaux sodiques

Complexes glycoprotéique,

Mb neurones et des cellules striées squelettiques et cardiaques.

Rôle physiologique: Activation (ouverture), par dépolarisation, assure la conduction du PA.

Classe pharmacologique	Molécules	Mode d'action	Usage thérapeutique
Anesthésiques locaux	Procaïne	Inhibition des canaux sodiques	Anesthésie locale
Antiarythmiques	Quinidine Lidocaine Phénytoïne	Inhibition des canaux sodiques	Arythmie cardiaque

Tab: Les médicaments agissant sur les canaux sodiques

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

2. Les pompes ioniques

Les pompes ioniques sont des systèmes actifs capables de transporter des ions de part et d'autre de la membrane cellulaire. Ce type de transfert implique un couplage étroit avec une source d'énergie. Cette énergie peut être obtenue de manière directe d'un processus d'hydrolyse de l'ATP par le transporteur pour le transport contre un gradient de concentration soit d'un mouvement ionique, généralement de Na^+ , s'effectuant dans le sens du gradient électrochimique de l'ion.

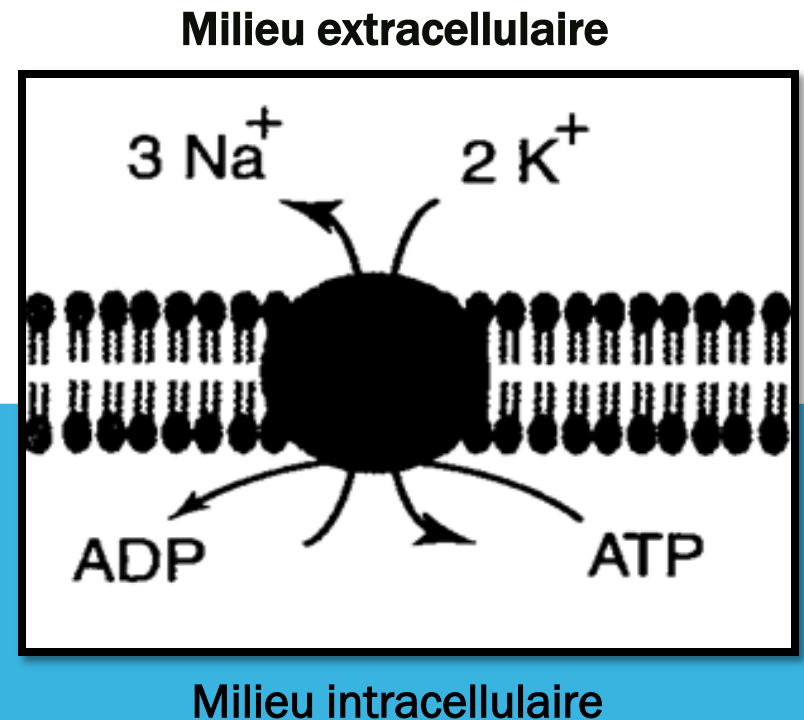
B. Les protéines cibles assurant le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite.

2. Les pompes ioniques

❖ Sys dépendant de l'hydrolyse de l'ATP

➤ Pompe Na^+/K^+ ATPase

La Na^+/K^+ -ATPase joue un rôle majeur dans le maintien des concentrations internes en Na^+ et en K^+ et du potentiel membranaire (échange - 2 K^+ entrants pour 3 Na^+ sortants).



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

2. Les pompes ioniques

❖ Sys dépendant de l'hydrolyse de l'ATP

➤ Pompe Na^+/K^+ ATPase

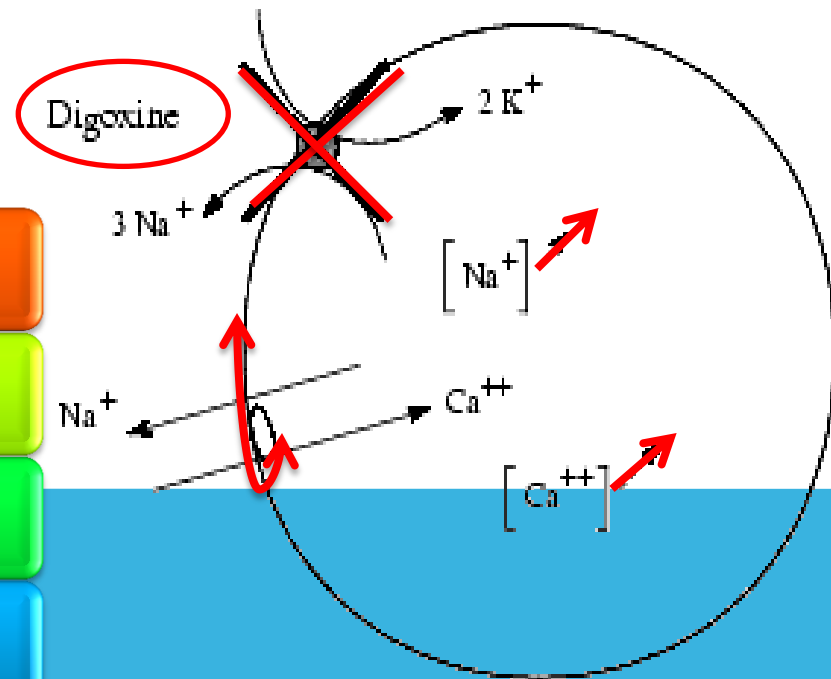
Exemple: les digitaliques

Inhibe la Na^+K^+ ATPase membranaire : sur la face extracellulaire

Na^+ s'accumule sous la membrane

Activation de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$

Augmentation du Ca^{++} intracellulaire

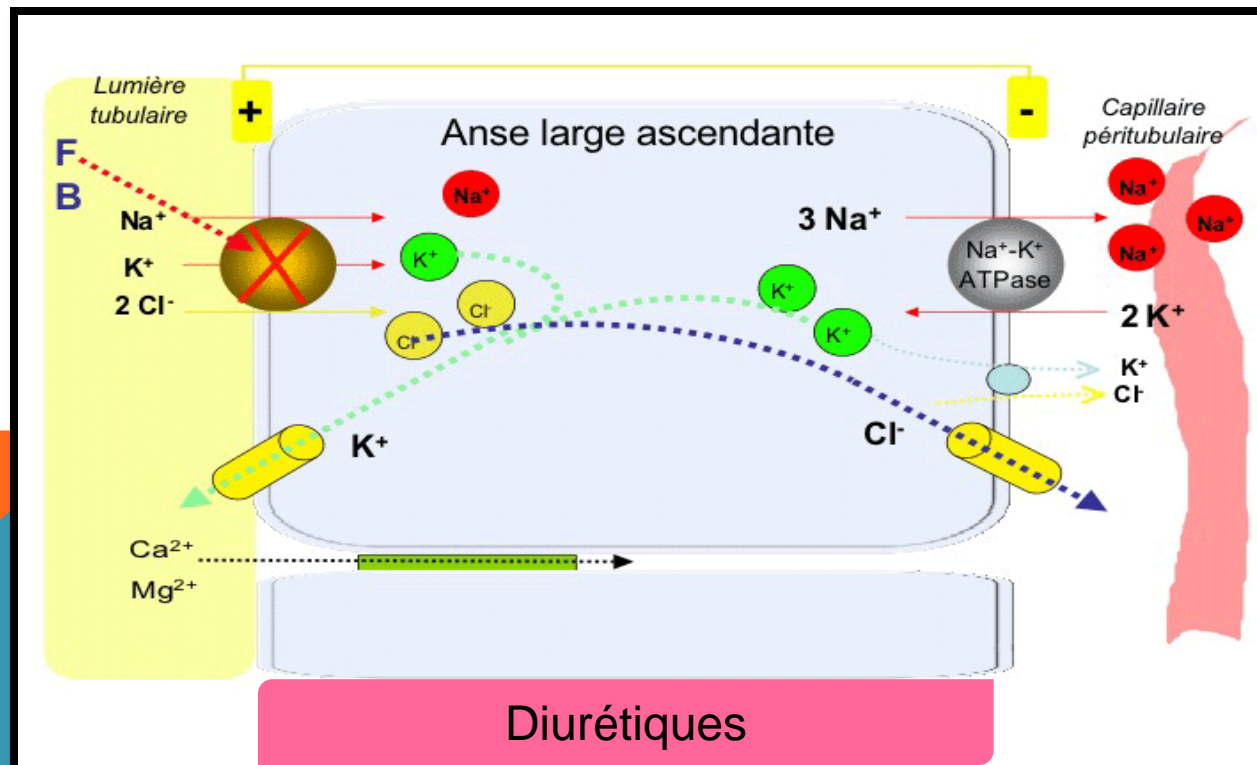


B. Les protéines cibles assurant le passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite.

2. Les pompes ioniques

❖ Sys dépendant des mouvements d'ions

➤ Cotransport $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$:



ETUDE DES CIBLES MOLÉCULAIRES DES MÉDICAMENTS

- ❑ Nature des cibles: essentiellement des **protéines**.
- ❑ Selon leur rôle dans la cellule on distingue :

A. Les protéines cibles jouant le rôle de récepteur des médiateurs de l'organisme

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

C. Les protéines cibles à rôle enzymatique

C. Les protéines cibles à rôle enzymatique

- Dans ce cas, le médicament peut être un substrat de l'enzyme (destiné à combler un déficit en substrat endogène) ou un inhibiteur de l'activité enzymatique.
- L'inhibition peut être réversible ou irréversible. visant à arrêter un processus pathologique tels que l'inflammation ou à éliminer un organisme parasite nocif tels qu'une bactérie.

C. Les protéines cibles à rôle enzymatique

Médicaments	Utilisation thérapeutique	Enzyme inhibée	Type d'inhibition
Acide acétyle salicylique	anti-inflammatoire	Cyclooxygénase	irréversible ou lentement réversible
Captopril	antihypertenseur	Enzyme de conversion (angiotensine)	réversible
Rifampicine	antibiotique	ARN polymérase	irréversible

Médicaments

Medts à action non spécifique

Medts à action spécifique

Récepteur des médiateurs de l'organisme.

Passage transmembranaire d'un ion ou d'un métabolite.

Enzyme dans une voie métabolique.

Récepteurs membranaires

Récepteurs intracellulaires

canaux ioniques

pompes ioniques

Cytosolliques.

nucléaires.

Canaux sodiques

Canaux potassiques

Canaux calciques

Système dépendant de l'hydrolyse de l'ATP

Système dépendant d'un mouvement d'ions.

récepteurs couplés aux protéines G.

récepteurs enzymes

récepteurs canaux.

Récapitulatif de la classification des cibles des médicaments