

Lundi 13 décembre 2010  
10h30-12h30  
Pharmacologie n°8  
Pr F. CALVO  
Ronéotypeuse : Caroline NGHIEM  
Ronéolecteur : Mathurin MAILLET

# PHARMACOLOGIE n°8

## Récepteurs des médicaments et action pharmacologique

# Sommaire

## **I- Généralités**

- 1) Les médicaments
- 2) Les protéines sont la cible de nombreux médicaments
- 3) Les différents modes d'action des médicaments
  - a. *Les médicaments de substitution*
  - b. *Les médicaments interagissant avec le métabolisme d'une substance endogène*
  - c. *Les médicaments interagissant avec les cibles de substances endogènes*

## **II- Les médicaments interagissant avec des canaux membranaires ou des systèmes de transport ionique**

- 1) Rappels
- 2) Les récepteurs de type canal ionique : exemple du récepteur à l'acétylcholine
- 3) Exemples pharmacologiques
  - a. *La maladie d'Alzheimer*
  - b. *Les anesthésiques locaux*

## **III- Les récepteurs couplés à des protéines G**

- 1) Structure et différents types de protéines G
- 2) Exemples : épinéphrine et dopamine
- 3) La morphine et les récepteurs opiacés

## **IV- Les récepteurs liés à des enzymes**

- 1) Les récepteurs à médiation enzymatique
- 2) Exemple de l'insuline

- a. *Des effets nucléaires mais pas que*
  - b. *Structure et synthèse*
  - c. *Le contrôle de la sécrétion d'insuline*
  - d. *Ses effets biologiques*
  - e. *Pathologie : le diabète*
  - f. *Préparations d'insuline*
  - g. *Surveillance du traitement insulinique*
- 3) Le récepteur à l'EGF
  - 4) Les médicaments bloquant l'activité des récepteurs TK
    - a. *Les anticorps monoclonaux*
    - b. *Petites molécules Tyrosine Kinase Inhibitors*

## **V- Les récepteurs nucléaires**

- 1) Structure et mode d'action
- 2) Exemple des œstrogènes

# I- Généralités

## 1) Les médicaments

Un médicament est une substance administrée pour corriger, modifier ou restaurer une fonction affectée de l'organisme.

C'est une molécule, parfois un élément (ions...), qui interagit avec une cible moléculaire, c'est-à-dire avec un récepteur biologique quelle que soit sa nature. Ces interactions supposent une reconnaissance (ou affinité) mutuelle des deux partenaires (ligand et récepteur).

La liaison du médicament modifie les propriétés de la cible, ce qui conduit à une réponse de la cellule : c'est l'effet pharmacologique. Ceci est à l'origine des effets bénéfiques et indésirables d'un médicament.

Dans le Vidal, on compte environ 3000 substances utilisées comme médicaments mais uniquement 500 cibles. Donc en moyenne, 6 médicaments ciblent une seule cible dans la pharmacopée. On peut mettre cela en parallèle avec le nombre estimé de protéines fabriquées dans l'organisme qui est de l'ordre de 400 000. Or seulement 500 d'entre elles sont cibles, ce qui laisse encore beaucoup de marge dans le développement thérapeutique.

Les deux classes de cibles les plus importantes sont les récepteurs membranaires des médiateurs (45% des cibles actuelles) et les enzymes (28%). Les canaux ioniques (5%) et les récepteurs nucléaires (2%) sont d'autres cibles potentielles des médicaments. Le gros de l'activité des médicaments porte donc sur les activités enzymatiques ou des interactions avec des récepteurs de membrane.

### *Exemples d'actions thérapeutiques (inhibiteurs enzymatiques)*

- Les hypocholestérolémiants inhibent l'HMG CoA réductase (enzyme clé dans la biosynthèse du cholestérol)
- Les anti-inflammatoires (comme l'aspirine) bloquent la cyclo-oxygenase (enzyme catabolisant l'acide arachidonique, aboutissant à la synthèse de médiateurs de l'inflammation)
- Les anticoagulants bloquent le cycle d'oxydo-réduction de la vitamine K
- Les anti-hypertenseurs (un des premiers médicaments identifiés à partir de la structure 3D d'une enzyme) inhibent l'enzyme de conversion (dont le rôle est la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine et en médiateurs de la vasoconstriction)
- Les chimiothérapies sont des anti-mitotiques qui bloquent un certain nombre d'activités enzymatiques ou interagissent avec des enzymes intervenant dans la réplication ou la transcription

- Les antidépresseurs inhibent le recaptage de la sérotonine

## 2) Les protéines sont la cible de nombreux médicaments

D'où viennent tous ces médicaments ?

• *L'état actuel*

-La connaissance du génome : On estime que chaque cellule est en mesure de faire exprimer environ 25 000 à 30 000 gènes. Ces gènes sont transcrits en ARN donc cela correspond à priori à 25 000 familles de protéines. Or il y a du splicing alternatif au cours de la transcription. Donc on aura bien plus de protéines que de gènes.

-Le décryptage du protéome : On estime ainsi qu'on devrait avoir la possibilité de fabriquer 200 à 400 000 protéines différentes, toutes susceptibles lorsqu'elles sont altérées, d'être responsables de maladies.

-L'association entre quelques protéines cibles et des maladies : Donc on pourrait avoir une action spécifique via des médicaments pour corriger ces altérations. C'est le cas de tas de déficits qui peuvent être corrigés par l'administration de la protéine déficiente.

• *On considère que les médicaments agissent par interaction avec 4 types de protéines régulatrices :*

-Enzymes (par exemple l'Aspirine inhibe une enzyme, la cyclo-oxygénase)

-Protéines de transport (par exemple le Prozac est un antidépresseur qui inhibe le transporteur de la sérotonine)

-Protéines des canaux ioniques (par exemple les anesthésiques locaux inhibent les canaux Na)

-Protéines récepteurs (par exemple le Zyrtec est un antiallergique qui bloque le récepteur H1 de l'histamine)

### Il existe 4 types de récepteurs des médicaments :

- Les récepteurs nucléaires sont des **récepteurs intracellulaires** qui régulent directement la transcription génique. Se liant au récepteur, les hormones stéroïdes sont transloquées au noyau et régulent la transcription.

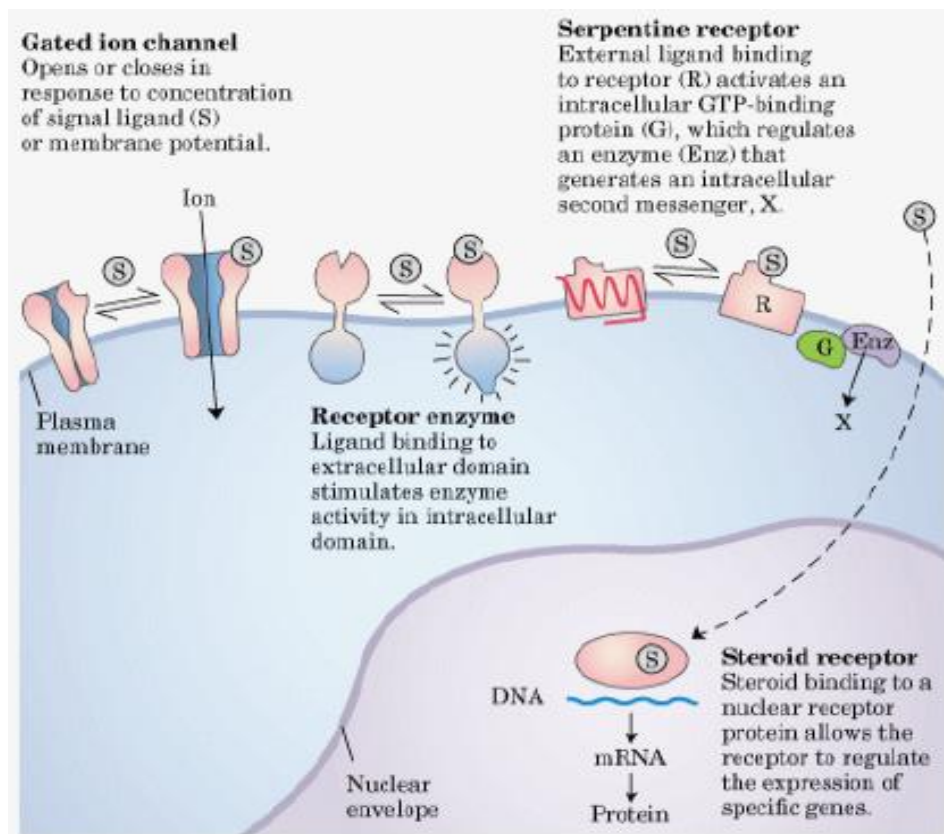
- Les **récepteurs canaux ioniques** sont des récepteurs de membrane associés à un canal ionique. Ex : le récepteur de l'acétylcholine joue un rôle dans la transmission neuromusculaire.

- Les **récepteurs couplés aux protéines G** sont des récepteurs membranaires. Après dissociation de la protéine G, il y a libération ou activation de 2<sup>nd</sup>s messagers dans la cellule, qui va aboutir à des effets biologiques avec activation de signaux de

transduction. Des hormones peptidiques et plusieurs neurotransmetteurs utilisent cette signalisation (ex de la morphine).

- Les **récepteurs Tyrosine Kinase (TK)** sont aussi des récepteurs membranaires. Ils contiennent une activité enzymatique intrinsèque dans leur domaine intracellulaire. Après activation par le ligand (insuline, EGF, VEGF...), le récepteur TK va entraîner une cascade de phosphorylations sur des résidus Tyr qui aboutit à l'activation de la transcription d'un certain nombre de gènes.

*Types de récepteurs membranaires et nucléaires impliqués dans la réponse aux médicaments :*



On retrouve donc sur le schéma :

- Les récepteurs type canaux ioniques : récepteurs avec un canal soit ouvert, soit fermé. Lorsqu'il est ouvert, il y a un transport qui se fait en fonction d'un gradient naturel dans la cellule.
- Les récepteurs de type enzymatique liés à une activité kinase.
- Les récepteurs à 7 domaines transmembranaires (TM) couplés aux protéines G dont la cascade de signalisation aboutit à une transduction des signaux, notamment de phosphorylation qui interviennent dans la régulation de la synthèse des protéines.
- Les récepteurs nucléaires qui lient en particulier les stéroïdes.

### 3) Les différents modes d'action des médicaments

#### **a. Les médicaments de substitution**

Beaucoup de médicaments sont des médicaments de remplacement d'une substance nécessaire à l'organisme.

- Défaut de synthèse : insuline chez le patient diabétique, dopamine (L dopa) dans la maladie de Parkinson, facteurs de coagulation VIII ou IX chez l'hémophile (hémophilie A : déficit en facteur VIII et hémophilie B : déficit en facteur IX).
- Défaut d'apport : vitamine D (rachitisme : déficit en vit D lié à un défaut d'activation cutanée de la vit D par les rayons UV), vitamine B12 (anémie de Biermer : défaut de sécrétion et d'activation de la vit B12 dans l'estomac par l'acidité gastrique).
- Défaut physiologique de synthèse : le défaut d'œstrogènes peut entraîner de l'ostéoporose (maladie des os fragiles).

#### **b. Les médicaments interagissant avec le métabolisme d'une substance endogène**

- Inhibition de la synthèse de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I (= inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. C'est le principe d'un des premiers médicaments très actifs dans le traitement de l'HTA.
- Inhibition de la synthèse du cholestérol par inhibition de l'HMG-CoA reductase (hydroxy methyl glytaryl Co-enzyme A reductase) qui assure la synthèse de l'acide mévalonique précurseur du cholestérol (= mécanisme d'action principal des statines).
- Inhibition des vitamines K réductases aboutissant au blocage du cycle d'oxydo-réduction de la vitamine K (base du mécanisme d'action des anticoagulants oraux).

#### **c. Les médicaments interagissant avec les cibles de substances endogènes**

Notion d'agoniste et d'antagoniste (très importante ! A RETENIR !)

L'interaction entre une molécule et son récepteur peut avoir des effets très variables :

- pour les récepteurs couplés à un canal ionique → ouverture du canal
- pour les récepteurs à activité TK → activation d'un enzyme de phosphorylation
- pour les récepteurs à protéine G → cascade de phosphorylations intracellulaires

Donc la molécule naturelle qui interagit avec son récepteur donne un effet biologique.

Lorsqu'il s'agit d'un médicament, 2 situations sont possibles :

- soit il reproduit ce que fait la molécule naturelle : c'est un **agoniste** c'est-à-dire dont l'effet est le même que celui du ligand naturel

- soit l'interaction aboutit au blocage de l'activité du récepteur : c'est un **antagoniste**.

On a des agonistes forts (qui font mieux que le ligand naturel), faibles (qui font un peu moins bien que le ligand naturel). De la même façon, on a des antagonistes forts (qui sont capables, lorsqu'il y a compétition entre le ligand naturel et le médicament, de prendre le dessus) et des faibles. Il existe également des antagonistes réversibles (c'est-à-dire dont l'action est transitoire) et des antagonistes irréversibles (dont l'action va durer très longtemps jusqu'à la resynthèse de nouveaux récepteurs).

*Ce sont des définitions essentielles portant sur les notions d'agoniste et d'antagoniste lorsqu'on parle de médicaments. Il est important de savoir si on a affaire à un agoniste ou à un antagoniste fort ou faible, si l'action est réversible ou non. Rappel : la force est mesurée par rapport à la compétition avec le ligand naturel*

### **Développement d'agonistes et d'antagonistes**

- Agonistes-antagonistes beta-adrénergiques

Agonistes beta 1 et 2 : isoprénaline, adrénaline

Agonistes beta 1 : dobutamine, noradrénaline, dopamine

Agonistes beta 2 préférentiels : salbutamol (qui a une spécificité de tissu : effet au niveau bronchique et de l'utérus, c'est donc un médicament utilisé pour l'asthme ou en prévention des contractions lors de l'accouchement), terbutaline, salmeterol

Antagonistes : beta-bloquants

- Agonistes-antagonistes dopaminergiques (neuroleptiques)

- Antagonistes des récepteurs H1 et H2 de l'histamine

- Morphiniques : agonistes des récepteurs aux enképhalines

- Curares : blocage de la transmission neuromusculaire

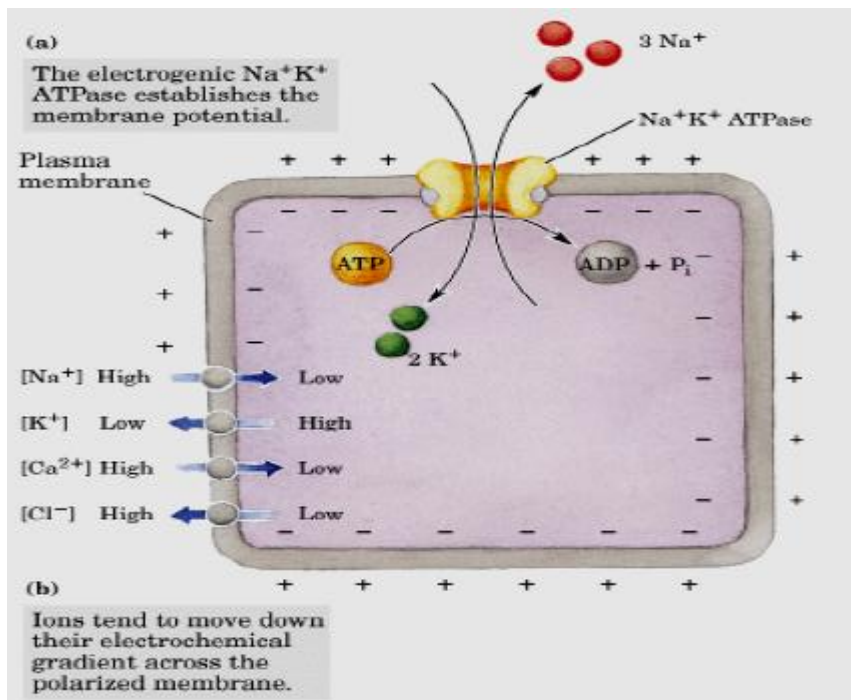
## **II- Les médicaments interagissant avec les canaux membranaires ou des systèmes de transport ionique**

Quelques exemples :

Anti-arythmiques de classe I, anesthésiques locaux (xylocaïne), bloqueurs des canaux calciques, potassiques, digitaliques (= inhibiteurs de l'ATPase membranaire Na-K, sont utilisés en cardiologie pour favoriser la contraction myocardique), inhibiteurs de la pompe à protons au niveau gastrique (utilisés pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux), etc...

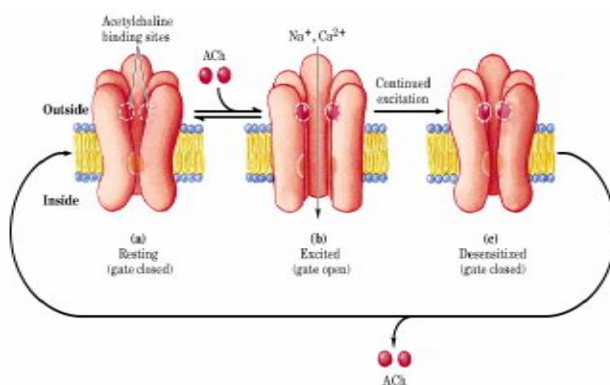


# 1) Rappels



Il faut bien comprendre qu'il y a des gradients de concentration entre la cellule et le milieu extérieur. Avec dans le milieu extracellulaire, [ $\text{Na}^+$ ] élevées, [ $\text{K}^+$ ] basses, [ $\text{Ca}^{2+}$ ] et [ $\text{Cl}^-$ ] élevées. Donc il y a un gradient de concentration variable qui tend à faire rentrer le  $\text{Na}^+$  dans la cellule et à faire sortir le  $\text{K}^+$ , faire rentrer le  $\text{Ca}^{2+}$  et faire entrer le  $\text{Cl}^-$ . Donc ces pompes à ions, qui consomment de l'énergie, vont favoriser un transport actif selon ou à l'inverse du gradient de concentration intracellulaire.

## 2) Les récepteurs de type canal ionique : exemple du récepteur à l'acétylcholine (ACh)



Le récepteur à l'ACh est constitué de 5 protéines qui s'associent et d'un canal qui à l'état de repos est fermé. Lorsque l'ACh se lie à ses sites de liaison, il va y avoir ouverture du canal et entrée de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule. On dit que le canal est excité et la barrière est ouverte.

L'entrée des ions va entraîner des modifications à l'intérieur de la cellule : ce sont les événements 2ndaires qui correspondent à l'activation de protéines, à des mouvements de protéines d'un pôle à l'autre de la cellule.

Ces effets sont utilisés en thérapeutique : cas des barbituriques, de certaines classes d'antidépresseurs qui favorisent ces mouvements ioniques.

On remarque que lorsque la stimulation est importante et permanente, il y a un phénomène de désensibilisation c'est-à-dire qu'au bout d'un certain temps, si l'excitation par l'Ach continue, il va quand même y avoir fermeture partielle du canal malgré la présence de neurotransmetteurs. Le phénomène est donc saturable : c'est la désensibilisation.

### 3) Exemples pharmacologiques

#### a. La maladie d'Alzheimer

C'est une maladie qui malheureusement augmente de manière très significative pour des raisons qu'on ne s'explique pas encore très bien.

- Actuellement, 5% des plus de 65 ans et 20% de la population de plus de 85 ans est concernée.

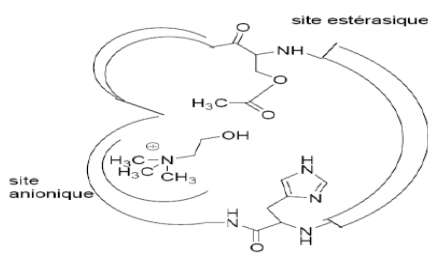
- Elle se caractérise par un déficit cholinergique au niveau central dû à une forte diminution :

- de l'activité de l'acétylcholine transférase (ChAT) et peut-être par
- une hyperactivité du système glutamatergique, l'acide glutamique ainsi libérée en excès agit par excito-toxicité (en augmentant les concentrations d'acide glutamique au niveau du cerveau, on excite certaines zones et on augmente la toxicité de cet acide)

- Le traitement sera donc :

- de favoriser la formation de l'acétylcholine en inhibant l'acétylcholine estérase,
- ou d'antagoniser l'acide glutamique au niveau central.

*Par quelles méthodes essayer d'inactiver l'acétylcholine estérase ?*



l'acétyl cholinestérase

Hydrolyse de l'acétylcholine en acétate et choline par

Les inhibiteurs réversibles de l'acétylcholine estérase se fixent sur cette enzyme. Ils s'opposent en cela aux inhibiteurs irréversibles (dérivés organo-phosphorés : insecticides contre les moustiques ou gaz de combat). Les inhibiteurs réversibles sont pour la plupart des carbamates qui vont transférer la fonction carbamate à l'enzyme sur le résidu sérine. Cette fonction carbamate est suffisamment solide pour inactiver l'enzyme. L'inactivation réversible ne marche uniquement que dans les phases extrêmement précoces de la maladie et ne semble pas montrer d'efficacité particulière lorsque les lésions sont déjà établies...

*Petit rappel : L' Ach transférase permet la synthèse d'Ach et l'estérase sa dégradation, comme vous l'aurez tous compris !*

### **b. Les anesthésiques locaux**

Action : Les anesthésiques locaux bloquent les canaux ioniques sodiques qui interviennent dans la transmission de l'influx nerveux = empêchent leur ouverture et donc la propagation du potentiel d'action + les canaux potassiques et les canaux calciques (fonction des concentrations). Ainsi, ils bloquent la transmission du signal véhiculant la perception de la douleur.

On a des antagonistes de ces canaux qui sont forts ou faibles, à durée d'action courte ou longue : on a donc différents anesthésiques locaux qui fonctionnent plus ou moins longtemps et de manière plus ou moins efficace.

C'est le cas par exemple de la lidocaïne (xylocaïne) utilisée en injection locale : délai d'action court (effet anesthésique marqué au bout de 2-3 min), durée d'action courte (1h-1h30).

## **III- Les récepteurs couplés à des protéines G**

### **1) Structure et différents types de protéine G**

Les récepteurs couplés à des protéines G sont des récepteurs à 7 domaines TM avec une extrémité NH<sub>2</sub> extracellulaire et une extrémité COOH intracellulaire. Leur activation par un médicament va entraîner une interaction avec la protéine G et l'activation de 2<sup>nds</sup> messagers qui sont des protéines effectrices responsable de l'effet en aval.

La protéine G est constituée de 3 sous-unités :  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$ .

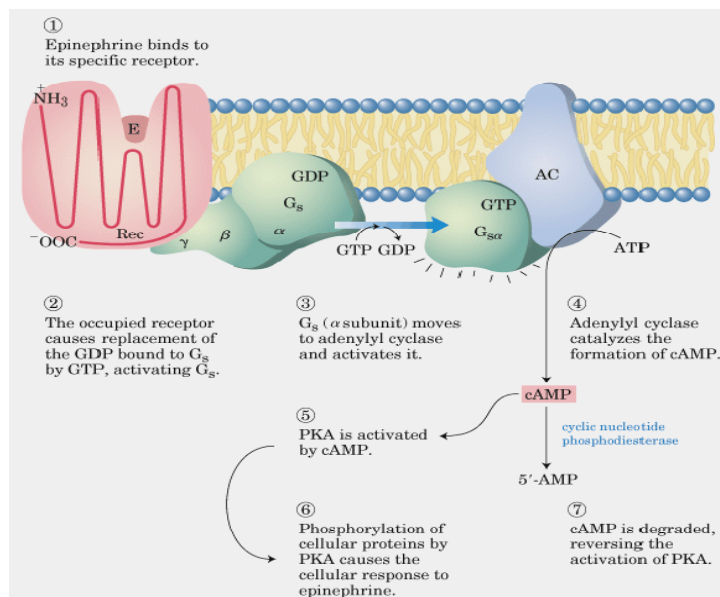
Activation par le récepteur → Hydrolyse de la protéine G → Libération de la sous-unité G $\alpha$ -GTP → Activation de 2<sup>nds</sup> messagers.

## Les différents types de protéines G

Famille	Effecteur secondaire
Gs	Adénylate cyclase (+)
Gi	Adénylate cyclase (-) Canaux potassiques (-) Phospholipase C (-) Phospholipase A2 (-)
Gq	Phospholipase C (+)
Go	Courant calcique (-)

## 2) Exemples : Epinéphrine et Dopamine

### • 1<sup>er</sup> exemple : l'épinéphrine



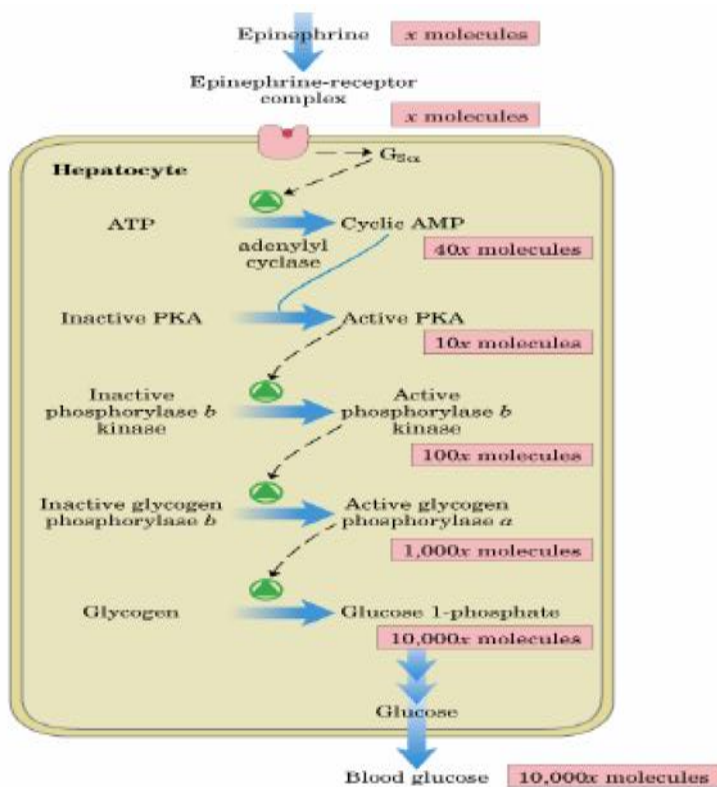
Le ligand se fixe au récepteur qui active la protéine G et libère la sous-unité G $\alpha$  qui va se coupler à l'adénylate cyclase et l'active. L'adénylate cyclase catalyse la formation d'AMPc qui est un médiateur. L'AMPc active la PKA (si le ligand est l'épinéphrine). La PKA, quant à elle, a une activité enzymatique intrinsèque : elle va phosphoryler des 2<sup>nds</sup> messagers qui vont être des effecteurs de l'action de l'épinéphrine.

### • 2<sup>ème</sup> exemple : la dopamine

La dopamine va activer la PKA en se fixant à son récepteur.

- C'est un système d'amplification majeure

Par exemple, lorsqu'une molécule d'épinéphrine se lie à son récepteur, la cascade va être extrêmement importante. Une molécule de  $G_{\alpha}$  libérée entraîne la formation d'environ 40 molécules d'AMPc. Ces 40 molécules vont activer environ 10 fois plus de molécules de PKA. Secondairement, cela va activer la phosphorylase b kinase, phénomène qui va encore s'amplifier de 100 fois. Puis, la glycogène phosphorylase b de 1000 fois. Donc, on arrive, lors de la dégradation du glycogène en glucose, à partir d'une molécule stimulante, à la libération de 10 000 molécules de glucose ! C'est un phénomène considérablement amplifié.



- Il existe d'autres 2<sup>nd</sup>s médiateurs que la PKA : exemple de la PKC

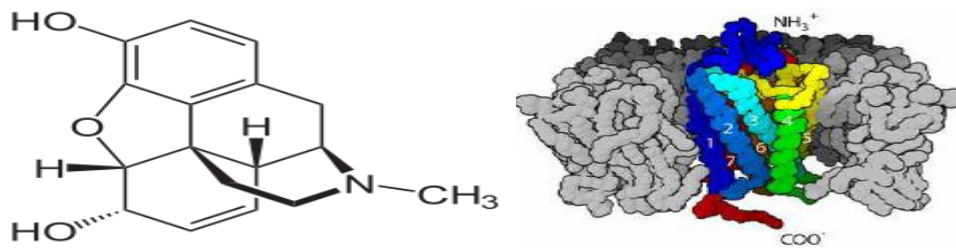
L'activation du récepteur par le ligand entraîne la libération de  $G_{\alpha}$  qui se lie à la PLC (Phospholipase C) avec 2 types d'action :

-activation du DAG (Diacylglycérol) et de la PKC

-mais aussi ouverture de canaux calciques du réticulum endoplasmique qui permettent la libération de calcium à l'intérieur du cytoplasme qui elle-même favorise l'activation de la PKC.

Là encore, chaque système a une bonne amplification des signaux et une activité très spécifique.

### 3) La morphine et les récepteurs opiacés



La morphine est une molécule assez simple. C'est une petite molécule capable d'interagir avec son récepteur : nous allons voir comment.

Cette molécule interagit via ce qu'on appelle des récepteurs opiacés qui sont situés dans le Système Nerveux Central avec une répartition anatomique très particulière.

#### Les récepteurs opiacés

- La distribution régionale de ces sites de liaison correspond à la localisation des sites d'action centraux de la morphine.
- L'affinité des morphiniques pour ces sites de liaison est corrélée avec leur efficacité pharmacologique et leur activité analgésique (= anti-douleur).

En fait, le récepteur n'a pas été créé pour cette petite molécule qu'est la morphine, mais pour des molécules endogènes qui sont des ligands naturels et qu'on appelle les **enképhalines** ou **endomorphines**.

#### Les endomorphines ou morphines endogènes

En fait, on connaît une vingtaine de molécules qui sont des ligands naturels de ces récepteurs morphiniques, peptides qu'on appelle Met-enképhaline ou Leu-enképhaline. En effet, ces différentes molécules ont une séquence peptidique terminale constante soit avec une leucine, soit avec une méthionine à la fin.

- Met-enképhaline : Tyr-Gly-Gly-Phe-**Met**
  - Leu-enképhaline : Tyr-Gly-Gly-Phe-**Leu**
- (exception: endomorphine-1 et -2)

#### Production et dégradation

Tous les peptides opioïdiques biologiquement actifs sont produits à partir de précurseurs protéiques sous l'action de diverses enzymes (endopeptidases) et dégradées par d'autres enzymes (endopeptidases).

#### Récepteurs opioïdes (de type liés aux protéines G)

- Trois types :

-μ : MOR / OP3

-δ : DOR / OPI Sous types

-κ : KOR / OP2

Distribution dans l'encéphale différente selon le type et le sous-type de récepteur.

• Certaines observations suggèrent l'existence d'autres types de récepteurs (en cours d'identification actuellement) : epsilon ( $\epsilon$ ), zêta ( $\zeta$ ), lambda ( $\lambda$ ).

Ce sont des récepteurs à 7 segments hydrophobes et couplés à des protéines G.

L'activité des enképhalines et de la morphine va être :

- D'inhiber l'activité de l'adénylate cyclase

- De moduler la conductance (c'est-à-dire l'ouverture et la fermeture) de certains canaux ioniques ( $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{K}^{+}$ )

- De réguler la libération de divers neuromédiateurs

→ Hyperpolarisation membranaire

→ Inhibition des fonctions cellulaires et notamment de la transmission des messages nociceptifs : la fonction de ces molécules va être d'empêcher la transmission du message de la douleur au niveau central en bloquant l'activité de ces récepteurs.

### Effets biologiques

• Effets centraux (au niveau du cerveau) :

- Analgésie = non perception de la douleur

- Thymique

- Fonctions cognitives (apprentissage et mémoire)

- Autres : hypotension et dépression respiratoire (récepteurs situés au niveau des zones de contrôle de la respiration), sécrétion Prolactine, régulation thermique (hyperthermie), prise de nourriture, somnolence, nausées et vomissements...

• Effets périphériques (notamment au niveau des vaisseaux) : effets au niveau de la muqueuse digestive qui diminuent la mobilité et la sécrétion intestinale → constipation qui accompagne la prescription des morphiniques.

### Tolérance et dépendance

• **Tolérance** : Diminution des effets pharmacologiques à la suite d'administrations répétées (= pour obtenir le même effet, on est obligé d'augmenter les doses de manière régulière).

- **Dépendance** : Se caractérise sur le plan comportemental par l'apparition d'un « besoin impérieux » de prise de la substance.

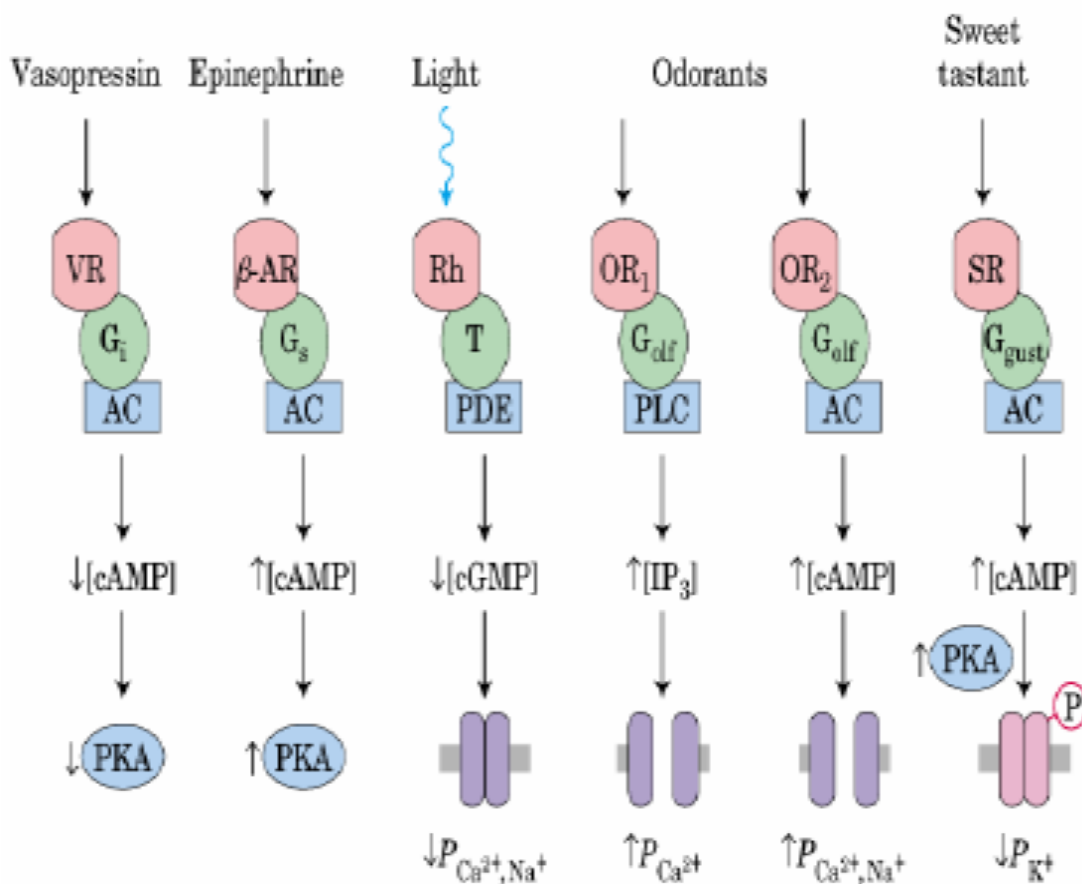
Ces 2 phénomènes sont très importants dans l'addiction.

### Systeme anti-opioïde

- Le SNC synthétise et libère des molécules antagonistes, des **anti-opioïdes**, à la suite de la prise de toute substance capable de stimuler les récepteurs des opioïdes.
- Réseaux neuronaux capables de s'opposer aux actions des opioïdes.
- Peut expliquer en partie la tolérance et la dépendance.

D'une manière générale, indépendamment des effets « bénéfiques » que peut apporter la consommation de cette substance, il y a le **systeme de récompense** : sensation de plaisir associée à la prise de drogue ou d'alcool ; sensation de malaise, de mal-être en cas de manque.

**Enfin, ces récepteurs couplés aux protéines G sont actifs dans tout un tas de manifestations biologiques :**



- *Récepteurs à la lumière* : la lumière active ces récepteurs au niveau de la rétine et cela passe par l'ouverture de canaux calciques et sodiques



- Récepteurs à la vasopressine

- Les substances perçues par l'odorat qui sont agréables ou désagréables : neurotransmission via des *récepteurs olfactifs* ; en fonction de la sensation agréable ou désagréables, différents canaux s'ouvrent

- Récepteurs *gustatifs* fonctionnent de la même façon.

Ce sont donc des récepteurs en permanence mobilisés dans la vie de tous les jours avec une signalisation très constante et complexe.

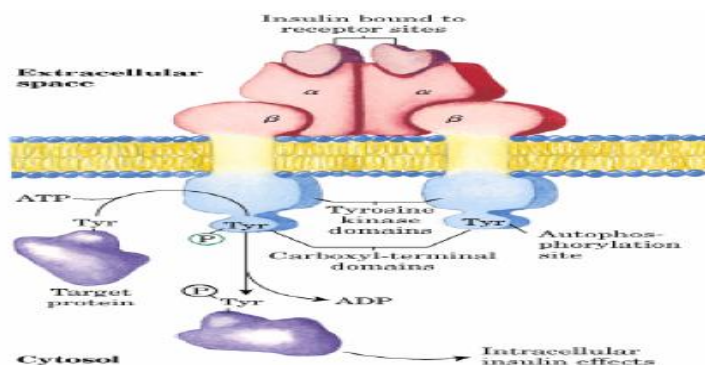
## IV- Les récepteurs liés à des enzymes

### 1) Les récepteurs à médiation enzymatique

• Récepteurs *tyrosine kinases*

- Les récepteurs TK sont une famille de récepteurs très importante puisqu'on estime qu'il y a environ 500 gènes codant pour ces récepteurs. Ce type de récepteur est représenté par les récepteurs aux facteurs de croissance : FGF, PDGF, Insuline, IGF-1, CSF, etc... Liaison du ligand au RTK → Activation de l'activité TK → Autophosphorylation → Liaison à une protéine à activité GTPase ou à la PI3K ou à la PLC → Activation de la PKC et/ou de Ras → Activation de MAPKKK → Activation de MAPKK → Activation de MAPK → c Jun (médiateur) activé → Activation de la transcription. C'est un phénomène très général avec des conséquences très différentes en fonction du type de cellule cible et du type de médiateurs concernés.

- La plupart des récepteurs ont une organisation assez voisine c'est-à-dire que leur efficacité maximale est obtenue après dimérisation du récepteur. Pour que cette dimérisation survienne, il faut qu'il y ait liaison de la protéine ligand au récepteur : exemple de l'insuline (schéma ci-dessous). Cette liaison de l'insuline à son récepteur et la dimérisation de celui-ci va aboutir à l'activation d'une fonction enzymatique : phosphorylation d'un résidu Tyr à l'extrémité intracellulaire (domaine carboxyl-terminal). Cette phosphorylation va entraîner une phosphorylation de médiateurs 2ndaires à l'intérieur du cytoplasme. Puis à une cascade de phosphorylations qui aboutit jusqu'à des médiateurs qui agissent au niveau nucléaire en portant à la fois sur la prolifération cellulaire, la synthèse de protéines,...



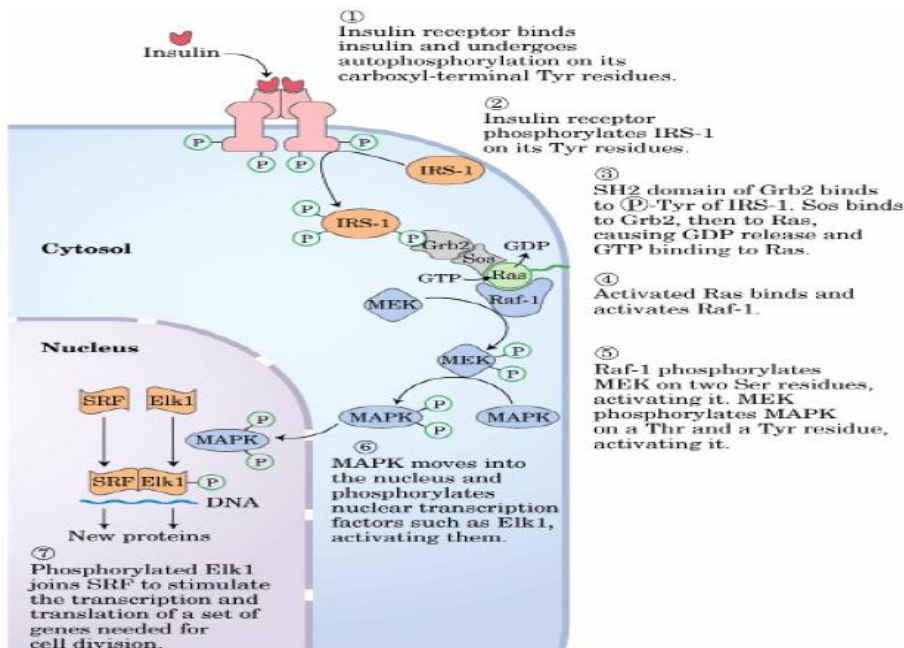
- Récepteurs sérine/thréonine kinases

Exemple : TGF- $\beta$  récepteur.

## 2) Exemple de l'insuline

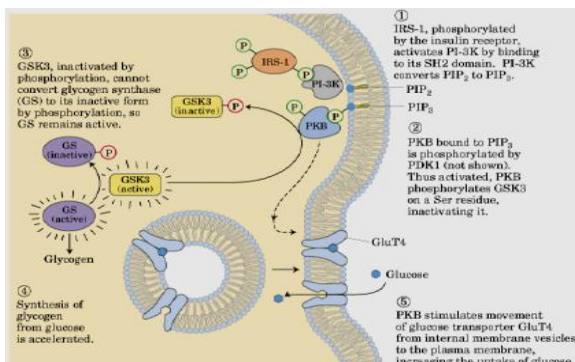
### a. Des effets nucléaires mais pas que

- L'effet nucléaire :



L'insuline se fixe sur son récepteur → Dimérisation du récepteur → Phosphorylation des Tyr intracellulaires et de la **molécule IRS-1** → IRS-1 s'associe à Grb 2 et la phosphoryle (complexe Sos-Grb-Raf1) → Ce complexe phosphorylé phosphoryle MEK qui phosphoryle les MAPK → Ces MAPK phosphorylées vont elles-mêmes agir au niveau nucléaire en activant la transcription d'un certain nombre de gènes.

- On a également d'autres effets : au niveau membranaire en favorisant l'entrée de glucose dans la cellule (par l'intermédiaire de la PKB)



La molécule IRS-1 phosphorylée va s'associer à la PI3K et va aussi phosphoryler la PKB. Un des effets de cette phosphorylation est la fusion de vésicules

intracellulaires, contenant le transporteur au glucose GLUT 4, avec la membrane cellulaire, ce qui va permettre l'entrée de glucose dans la cellule.

### ***b. Structure et synthèse***

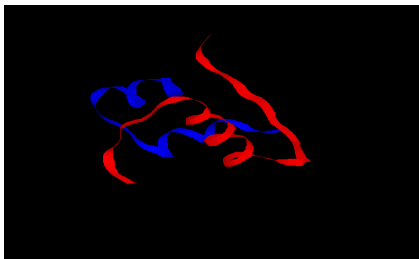
L'insuline est un médicament très important donc nous allons en parler comme d'un médicament. C'est un **médicament de substitution** qui remplace une **hormone peptidique** fabriquée dans le pancréas par les **cellules Beta (au centre)** des Ilots de Langerhans endocrines. Dans ces ilots, les cellules Alpha fabriquent le glucagon et les cellules Delta la somatostatine.

Les ilots sont très vascularisés et permettent ainsi le transfert rapide sanguin des hormones. Ils sont innervés par les neurones parasympathiques et sympathiques.

#### Structure de l'insuline

C'est une petite protéine d'environ 6000 Daltons. Elle est composée de 2 chaînes réunies par des ponts disulfures (chaîne A en bleu et chaîne B en rouge).

Sa structure est extrêmement bien conservée à travers les espèces (les insulines animales –porcines, extraites du pancréas- continuent à être utilisées chez les patients).



#### Synthèse de l'insuline

L'insuline est synthétisée par les cellules  $\beta$ , sous la forme d'une protéine linéaire la Pré-pro-insuline, maturée dans le RE en pro-insuline par clivage enzymatique du peptide signal. La pro-insuline comporte 3 domaines : aminoterminal A, carboxyterminal B et un peptide intermédiaire le peptide C qui va être excisé par des endopeptidases spécifiques dans le RE. Les 3 protéines vont migrer dans le Golgi, s'accumuler et être libérées par exocytose après stimulation appropriée.

Le peptide C n'a pas d'activité très spécifique mais la mesure de sa concentration donne un reflet précis de la libération d'insuline.

### ***c. Le contrôle de la sécrétion d'insuline***

- L'insuline est sécrétée en réponse à l'élévation des concentrations sanguines de glucose, pour faciliter l'entrée du glucose dans les cellules. D'autres signaux neurologiques ou nutritionnels stimulent sa sécrétion (alimentation, AA, AG...).

Le glucose est transporté dans les cellules  $\beta$  par diffusion facilitée par le transporteur de glucose.

- Les concentrations élevées de glucose dans la cellule  $\beta$  entraînent une dépolarisation de la membrane et un influx calcique, qui déclenche l'exocytose des granules de sécrétion d'insuline.
- D'autres mécanismes de sécrétion indépendants du flux calcique existent.

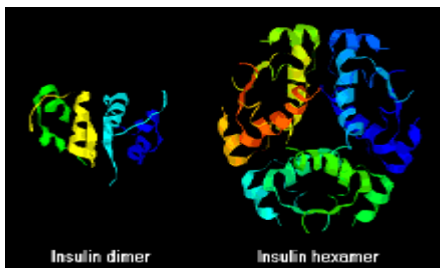
• Stimulation de la sécrétion d'insuline (cf courbe montrant l'évolution de l'insuline plasmatique en fonction du temps quand on injecte du glucose au temps 0)

La concentration normale de glucose sanguin est de **4 à 5 mMoles chez l'homme** associée à des taux très faibles d'insulinémie.

La perfusion de glucose aboutit immédiatement à un pic d'insulinémie libéré par les cellules, suivi d'une chute transitoire (déplétion des stocks), et d'une réascension secondaire liée à la synthèse de novo d'insuline suggérant un effet transcriptionnel du glucose sanguin.

• En connaissant la structure de l'insuline, on peut donc fabriquer des médicaments de substitution.

En solution, l'insuline a tendance à se dimériser ou à former des hexamères en présence de zinc. Or seuls les **monomères sont actifs**, les **dimères et les hexamères** diffusent difficilement dans le sang et sont donc des **formes retard**. Ainsi, on s'est servi de ces caractéristiques pour avoir des **insulines à durées d'action différentes** : un dimère doit être coupé en 2 monomères pour être actif et a fortiori, l'activation d'un hexamère sera encore plus longue. On a donc des formes d'insuline qui ont une durée de vie plus longue dans la circulation. Avec le génie génétique, en introduisant un certain nombre de mutations, on est capable de favoriser la formation de polymères.



A l'inverse, on est aussi capable de modifier les domaines d'interaction pour obtenir des **insulines d'action rapide**. Par exemple, l'**insuline LISPRO** présente une simple interversion de PRO et LYS par rapport à l'insuline naturelle, qui ne modifie pas la liaison au récepteur mais empêche la formation de dimères et d'hexamères.

#### **d. Ses effets biologiques**

• L'insuline facilite l'entrée du glucose dans le **muscle**, le **tissu adipeux**, et d'autres tissus par les transporteurs d'hexoses dont le représentant majeur est le **GLUT4**. Le foie et le cerveau utilisent d'autres transporteurs indépendants du récepteur de l'insuline.

• L'insuline stimule le **stockage hépatique de glucose sous forme de glycogène**. Elle active l'hexokinase hépatique qui phosphoryle le glucose et inhibe la G6 phosphatase, permettant son trappage (une fois phosphorylé, il ne peut plus

ressortir). Elle stimule les enzymes de synthèse de glycogène (PFK et glycogène synthase).

Cette hormone **diminue ainsi les taux sanguins de glucose** et son effet cesse dès que la glycémie baisse. Les cellules utilisent alors les AG comme source d'énergie à l'exception des neurones,...

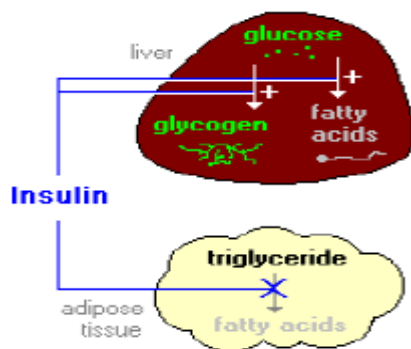
En l'absence d'insuline, la synthèse de glycogène est remplacée par sa dégradation en glucose. Cette dégradation est aussi sous la dépendance du **glucagon**.

- L'insuline **augmente la synthèse d'acides gras par le foie**, ce qui constitue encore une forme de stockage.

Dès que la synthèse de glycogène dépasse un niveau (>5% masse hépatique), celle-ci ralentit au profit d'autres voies métaboliques comme la **synthèse d'AG** qui sont libérés sous forme de lipoprotéines qui vont être captés par d'autres tissus dont les **adipocytes** pour synthétiser les **triglycérides**.

L'insuline **inhibe la dégradation des lipides dans le tissu adipeux** en inhibant la lipase intracellulaire qui hydrolysent les triglycérides.

Elle **facilite l'entrée du glucose dans les adipocytes** où il permet la **synthèse de glycérol** utilisé avec les AG hépatiques pour former les triglycérides.



Globalement, l'insuline a un rôle d'épargne lipidique, favorisant l'oxydation périphérique du glucose plutôt que celle des AG pour fournir de l'énergie, stimulant indirectement l'**accumulation de graisses dans les adipocytes**.

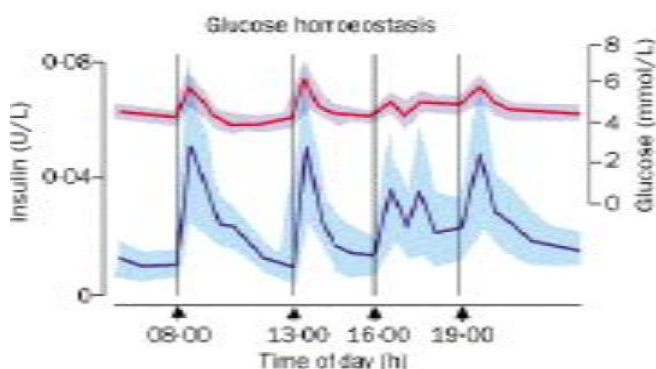
### e. Pathologie : le diabète

Il y a 2 grands types de diabète : le **Diabète Insulino-Dépendant (DID)** et le **Diabète Non Insulino-Dépendant (DNID)**.

	DID	DNID
Age d'apparition	<30 ans (jeune)	>40 ans (âgé)
Antécédents familiaux	Inhabituels	Habituels
Poids	Non obèse	Obèse
Acidocétose	Oui	Non
Traitement insulinique	Oui	Rare et tardif
Prévalence	0,5% (forme rare)	5% en augmentation (on se rapproche des 10% dans la population française)
Association avec HLA	Oui	Non

Dans l'avenir, c'est le DID qu'on sera amené à traiter.

### Profils quotidiens du glucose et de l'insuline plasmatiques chez des volontaires sains (n=12)



En abscisses, sont présentés les rythmes de prises alimentaires (petit déjeuner à 8h, déjeuner à 13h, goûter éventuel à 16h, dîner à 19h).

La variation de la glycémie se fait entre des valeurs de **4,5 à 5,6 mmol/L**. A chaque fois qu'on mange, il y a une petite augmentation de la glycémie qui revient très vite à la normale.

En termes d'insulinémie, on a une insulinémie de base relativement faible. Lorsqu'on mange, il y a une augmentation très vive de la concentration d'insuline qui revient assez vite aux valeurs de base puisque la glycémie se corrige dans le sang.

### Que se passe-t-il chez un diabétique ?

Chez le DID, on a un défaut de sécrétion d'insuline donc absence de ses pics correcteurs. On aura un pic de glycémie pouvant atteindre des chiffres très importants. Par exemple, si la glycémie augmente à 15 mmol/L, on aura 2 effets :

- présence de sucre qui est éliminé dans les urines
- élimination du sucre et donc de l'eau (par un phénomène osmotique) → déshydratation

**Les signes cardinaux du DID sont donc que le sujet urine beaucoup et a très soif.**

L'objectif est de donner de l'insuline quand il mange pour ramener le plus vite possible la glycémie à un taux normal, à chaque repas.

Le risque est :

- soit qu'on n'en donne pas assez → glycémie remonte
- soit qu'on en donne trop → glycémie à 2,5-3 mmol/L → sous-alimentation cérébrale → coma hypoglycémique avec séquelles.

### **f. Préparations d'insuline**

• Insulines immédiates : séquences modifiées empêchant la dimérisation, peuvent être administrées immédiatement avant ou même après le début du repas

- Insuline lispro
- Insuline aspart



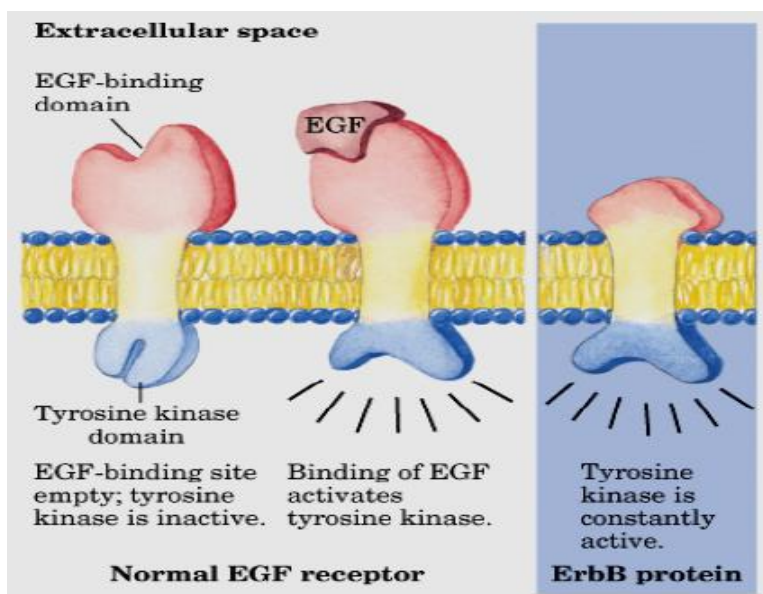
- Insulines à courte durée d'action : ou neutre et soluble, administrées 30min avant le repas, durée d'action de 8h
  - Actrapid, humuline S
  - Insuline bovine ou porcine
- Insulines intermédiaires et à longue durée d'action : complément indispensable à la couverture quotidienne en complément des insulines rapides (insulines isophane)
- Insulines biphasiques : mélange d'insuline immédiate et d'insuline à longue durée d'action
- Nouvelles préparations susceptibles de couvrir sur 24h les besoins en association avec les insulines immédiates (Ins-Glargine, Ins-Determir).

### **g. Surveillance du traitement insulinique**

- Glycémie capillaire au doigt >3 fois par jour avant chaque repas permet d'adapter le traitement
  - HbA1c (/2mois) : mesure dans le sang du degré de glycation de l'hémoglobine (taux normaux <6%, diabétiques mal équilibrés : peut monter jusqu'à 8-9%)
  - Adaptation des doses à la mesure de la glycémie
- Le taux résiduel de glucose avant un repas est le reflet de la quantité d'insuline injectée la fois d'avant. Par exemple, si la glycémie du matin est trop élevée, c'est la dose de la veille au soir qu'il faut augmenter. (Notion à bien comprendre !!!)*
- C'est suffisamment astreignant et compliqué pour que l'éducation du patient soit capitale : il doit se prendre en charge et devient son thérapeute
  - Carnet de surveillance

### **3) Le récepteur à l'EGF**

C'est un autre type de récepteur Tyrosine Kinase.



Liaison de l'EGF à son récepteur → Activation du domaine kinase → Phosphorylations en cascade → Activation de la prolifération cellulaire, de la traduction de protéines,...

On reverra ça lors du cours sur les thérapies ciblées mais en gros, on a :

1. Dimérisation du récepteur après fixation du ligand.
2. Cascade d'événements faisant intervenir les protéines Ras, Raf, MAPK, etc...
3. Au bout du compte, dissociation du complexe E2F-RB qui va favoriser l'activation du cycle cellulaire.

(Le schéma complet est disponible sur les diapos du prof).

#### 4) Les médicaments bloquant l'activité des récepteurs TK

##### a. Les anticorps monoclonaux ciblant des récepteurs TK

Ils bloquent le site externe, ce qui empêche la fixation du ligand et l'activation de la TK. Par exemple :

- Anticorps anti HER2 dans les cancers du sein (efficacité dépendant de la surexpression de HER2)
- Anticorps anti EGFR dans les cancers coliques (efficacité dépendant de la conservation de la signalisation – absence de mutation de Ras)
- Anticorps anti VEGFR dans les cancers du rein

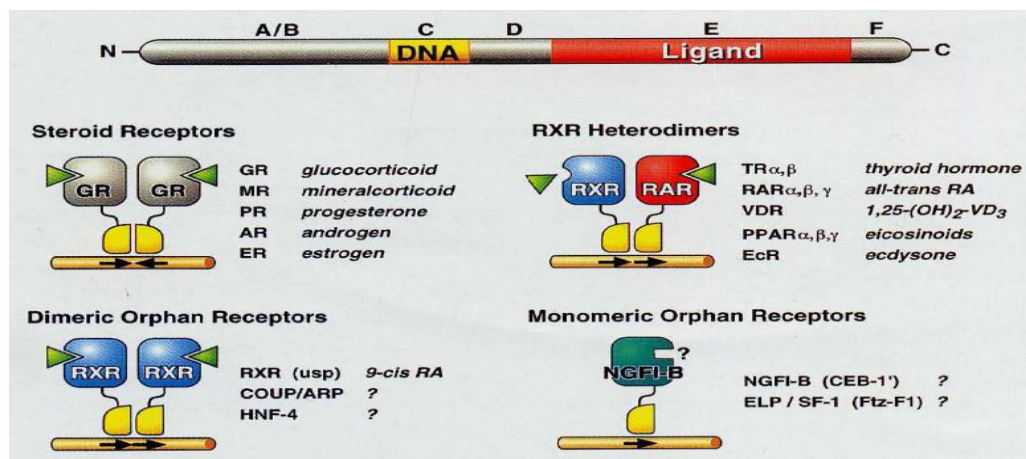
##### b. Les petites molécules Tyrosine Kinase Inhibitors

Ce sont des petites molécules dont l'activité dépend de la présence de mutations activatrices de l'EGFR. Elles rentrent dans la cellule, vont sur le site ATP de l'enzyme et donc bloquent l'activité enzymatique. Exemples : Gefinitib (Iressa®) et Tarceva®.

## V- Les récepteurs nucléaires

### 1) Structure et mode d'action

Ce sont des récepteurs intracellulaires dont l'activité se passe au niveau du noyau. Ils circulent entre le cytoplasme et le noyau. En gros, c'est la liaison du médicament à son récepteur qui les fait rentrer dans le noyau. Parmi ces récepteurs nucléaires, on a les récepteurs aux corticostéroïdes, aux minéralo-corticoïdes, aux stéroïdes sexuels, à la vitamine D, aux hormones thyroïdiennes, au monoxyde d'azote (NO). Ils sont liposolubles.





C'est une **superfamille de récepteurs** qui contiennent 5 domaines dont un domaine de liaison à l'hormone et un domaine de liaison à l'ADN. Certains sont actifs sous forme de **dimères** (récepteurs aux stéroïdes) : la fixation à l'ADN va entraîner la transcription d'un certain nombre de gènes. D'autres fonctionnent soit sous forme d'**homodimère**, soit d'**hétérodimère** (cas de l'acide rétinoïque), soit sous forme **monomérique**. Il y a également des **récepteurs dimériques orphelins** dont on ne connaît pas encore les ligands.

## 2) Exemple des œstrogènes

- Une molécule d'œstrogène se lie à son récepteur. S'ensuit une interaction avec tout un tas de protéines associées. Puis, le récepteur se lie à l'ADN, provoquant sa transcription en ARNm et enfin la traduction de l'ARNm en protéines spécifiques. Celles-ci vont agir sur le comportement cellulaire en augmentant par exemple la prolifération.

- Les **effets de l'œstrogène sont variables** en fonction des tissus :

- Dans le **foie**, elle stimule la synthèse de protéines qui vont **augmenter la concentration de certains lipides (HDL) et diminuer la concentration d'autres (LDL)**.
- Au niveau des **seins** et de l'**utérus**, elle stimule la **prolifération cellulaire**, en particulier de la **muqueuse utérine** lors de la 1<sup>ère</sup> phase du cycle menstruel.

- On a utilisé ces propriétés pour, lors d'un déficit comme au moment de la ménopause (pouvant entraîner l'ostéoporose), être amené à prescrire une **thérapeutique de remplacement par les œstrogènes**.

A l'inverse, on peut utiliser des **antagonistes de l'œstrogène** dans le **cancer du sein**, avec un médicament qui va se fixer sur le récepteur et **bloquer l'effet œstrogénique sur la prolifération cellulaire**.

Il existe 2 manières de bloquer le système œstrogénique :

- Utiliser des **médicaments antagonistes** qui se fixent au récepteur (Tamoxifen)
- Empêcher la synthèse d'œstrogènes, c'est alors plus une **inhibition enzymatique** qui est recherchée notamment au niveau des surrénales et de l'ovaire en **bloquant la conversion des stéroïdes en œstrogènes**.

En résumé, on utilise donc des agonistes dans le cas d'un déficit ou des antagonistes lorsqu'on veut bloquer un système.

## **DEDICACES**

Tout d'abord à Mat, mon ronéolecteur, qui a corrigé les quelques petites fautes qui s'étaient glissées dans cette ronéo et qui surtout m'a supportée l'année dernière en P1 ! ☺

A ma petite Elsa alias Dextro Woman, nos délires de merde sur Lara Fabian (Non non je ne chanterai plus jamais « je t'aime »...), à Sandra notre infirmière préférée (« Ma belle » tu parles ouais...), à Zezette, à ton CCA le pervers, à nos plaintes interminables, à l'expo Monet et ses 3h d'attente, enfin bref, la liste est très longue !!

A Soraya et Caroline que j'ai rencontrées au stage infirmier et que je regrette de ne pas voir plus souvent. Soraya, il n'y a que toi pour comprendre le calvaire du réveil à 5h du mat' et la sale gueule qui s'en suit... XD Merci d'avoir été là !!!

A Morgane, collègue stagiaire en chir gynéco obstétrique, le 8 novembre 2010 restera à jamais gravé dans nos mémoires... et notre petite Louise née le même jour à 11h59 précises <3 La prochaine fois, avant une autre césarienne, je te fais un steak frites ! =)

A Margot, rencontrée en plein amphi de garnison, et sans qui la formation PSC1 aurait été encore plus horrible qu'elle n'a été ! Je tiens à préciser que tu es la pro des saignements abondants quoi qu'en disent les autres ^^

A Léa et Lucas, qui me tiennent compagnie en cours (quand on y allait encore...)

A Benjamin, qui a décidément bien du mal à se lever le matin ☺ Je ne désespère pas, au 2<sup>nd</sup> semestre, j'arriverai à te réveiller à 7h du mat' !!

A la sémio ortho team: Elsa, Aicha, Hugo, Edouard, Jordan. Parce que la sémio ortho c'est cool, même si on n'y comprend pas grand-chose...

Et enfin, à mes P1 chéris : ma Gasthoo sans qui la P1 n'aurait juste pas été possible <3, Ruben, Joanna, Sonia, Alex, Fanny, Isa, Cri-cri, Benoit, Olivier, Mushu,... pour qui les vacances commencent alors qu'elles se terminent pour nous... Courage, on vous attend de pied ferme l'année prochaine à bouh Bichat !!! :D

A tous les P2 : allez, 3 semaines avant les partiels... il serait peut-être temps de s'y mettre là non ?! :P Bon courage à tous mais...

**JOYEUX NOEL** et **BONNE ANNEE** quand même !!!