

# MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS

## A - MEDICAMENTS A ACTION NON SPECIFIQUE

## B - MEDICAMENTS A ACTION SPECIFIQUE

### I - RECEPTEUR MEMBRANAIRE

#### 1 - GENERALITES SUR LES RECEPTEURS

#### 2 - CLASSIFICATION DES RECEPTEURS

#### 3 - RCPG

##### a) RECEPTEUR $\beta$ -ADRENERGIQUE

##### b) RECEPTEUR COUPLE A LA PLC

#### 4 - RECEPTEURS CANAUX

#### 5 - RECEPTEURS-ENZYMES

#### 6 - RECEPTEURS DIVERS

## II - RECEPTEURS INTRACELLULAIRES

### RECEPTEURS DES HORMONES STEROIDES ET THYROIDIENNES

## III - INHIBITION ENZYMATIQUE

## IV - MODIFICATION DE L'EQUILIBRE IONIQUE

#### 1 - GENERALITES

#### 2 - ECHANGEURS IONIQUES

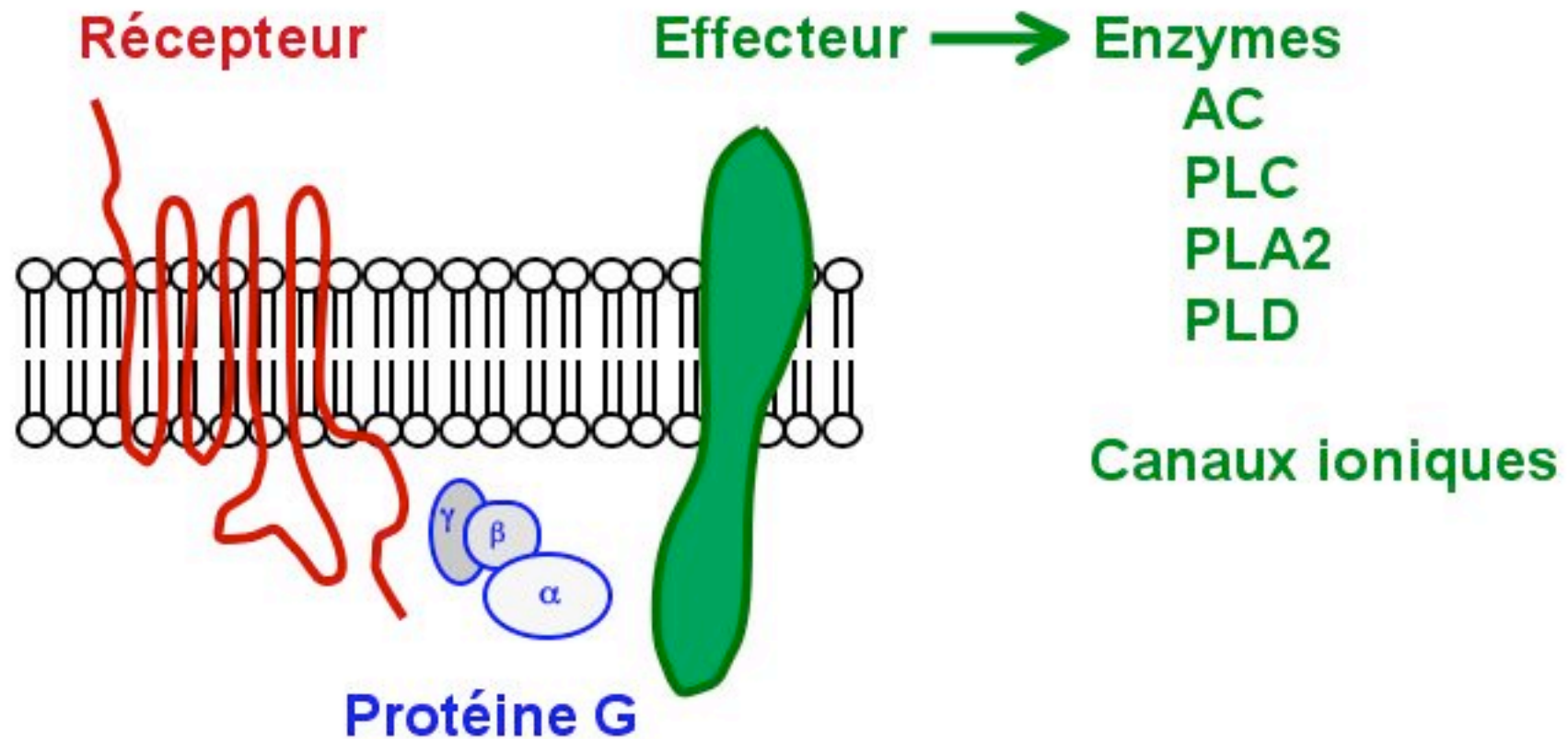
#### 3 - POMPES IONIQUES

#### 4 - CANAUX IONIQUES

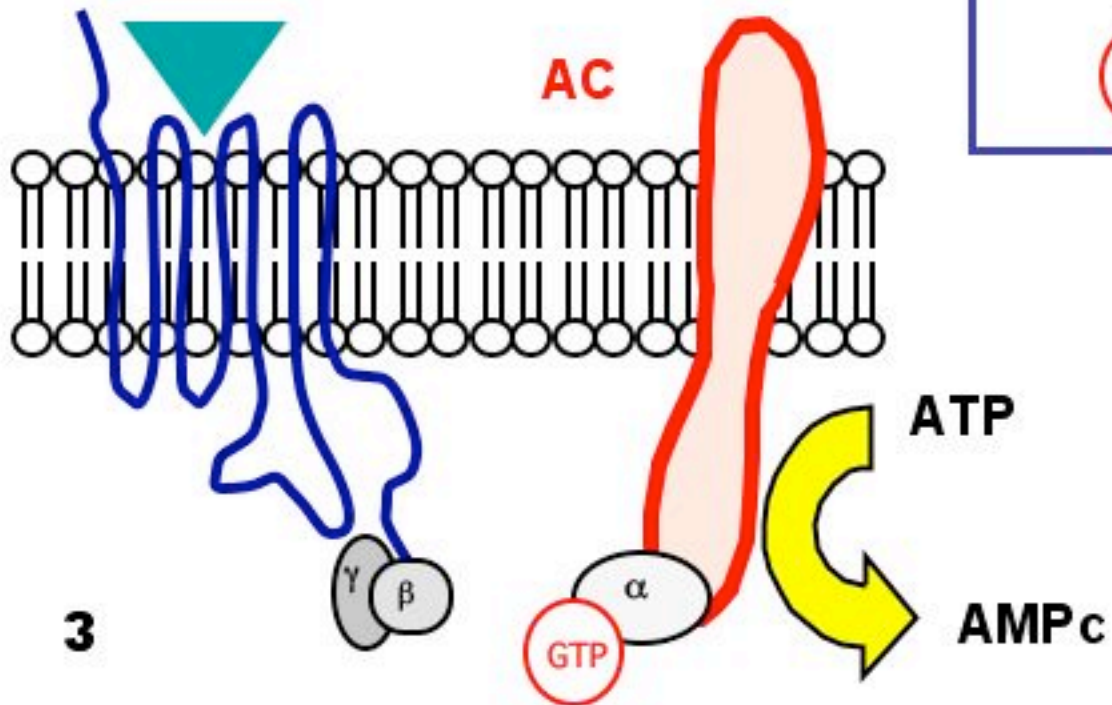
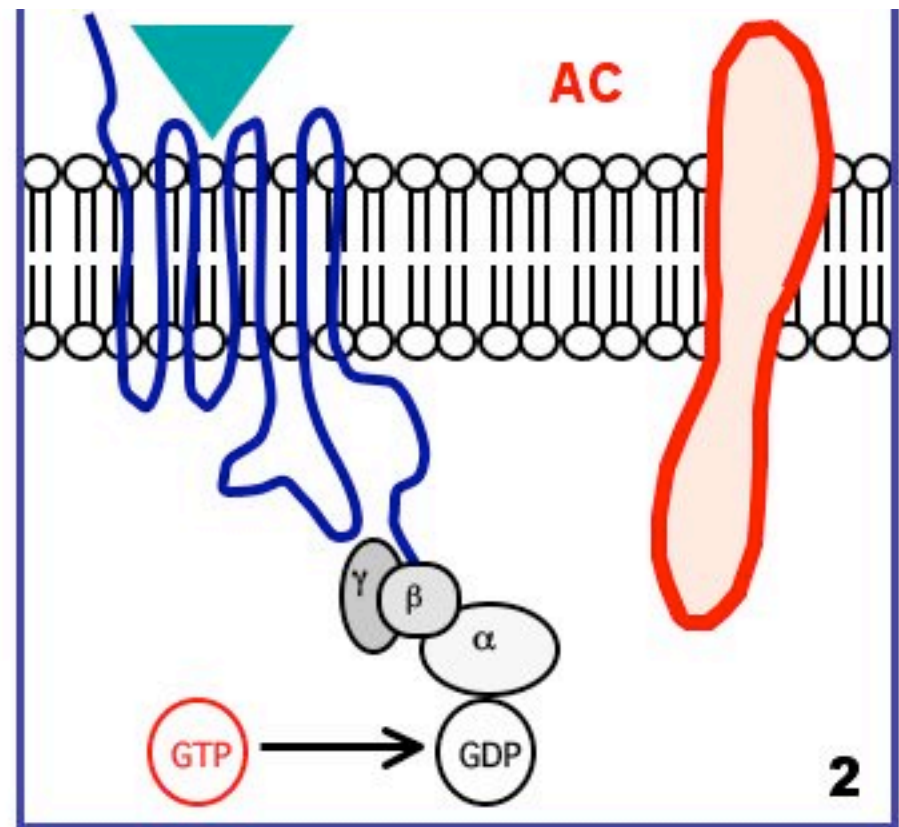
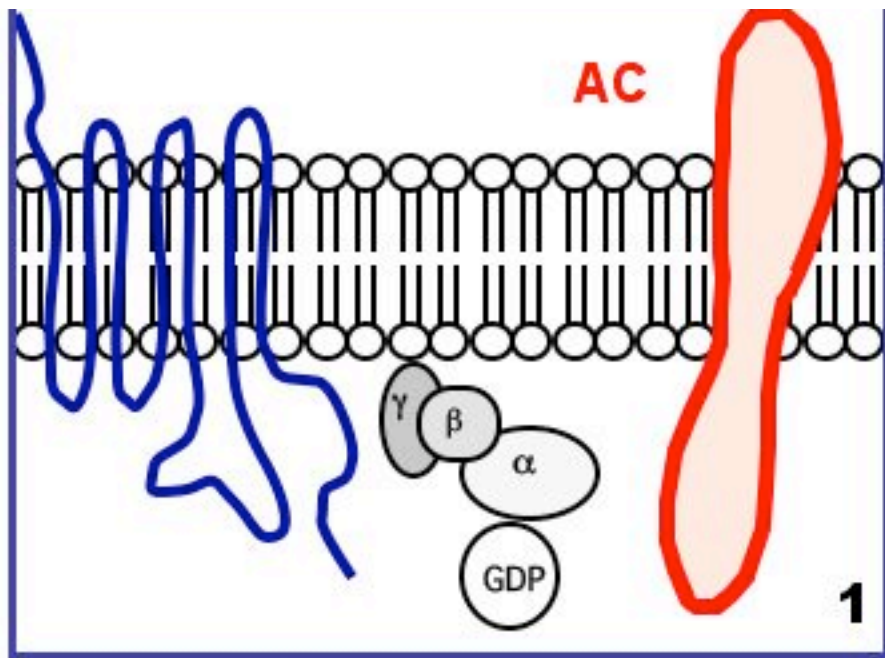
##### a) CLASSIFICATIONS

##### b) PARAMETRES CARACTERISANT LES CANAUX IONIQUES

##### c) EXEMPLES



<p><b>Ligands :</b></p> <p><b>Petites molécules</b></p> <p><b>Nad, Ad, ACH, Dopamine, Histamine</b></p> <p><b>Leucotriènes, Prostaglandines,</b></p> <p><b>Sérotonine, GABA, Adénosine,</b></p> <p><b>Morphine, .....</b></p>	<p><b>Peptides</b></p> <p><b>Enképhalines, endorphines,</b></p> <p><b>Angiotensine, ....</b></p> <p><b>Protéines</b></p> <p><b>Vasopressine, Thrombine, ...</b></p> <p><b>Lumière, Agents olfactifs</b></p>
---	---



**Protéine G : Gs**

**Sous unité  $\alpha$  :  $\alpha_s$**

AMPC → PKA



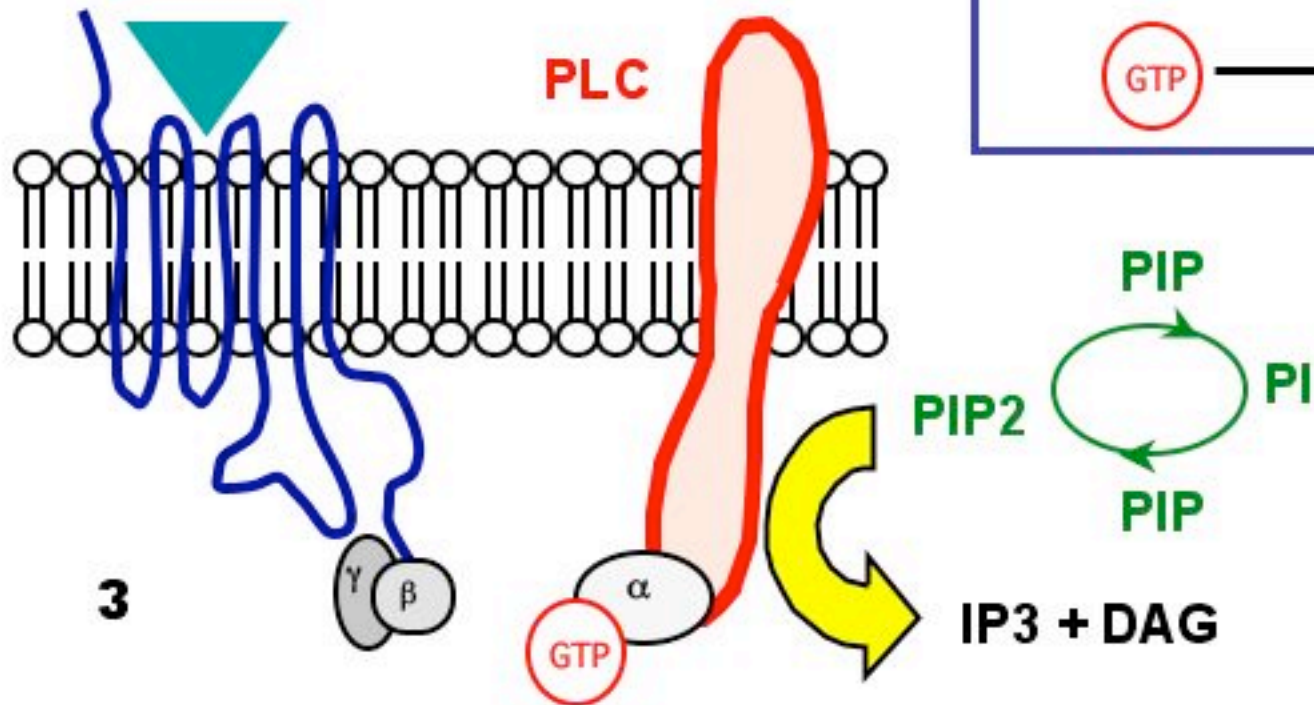
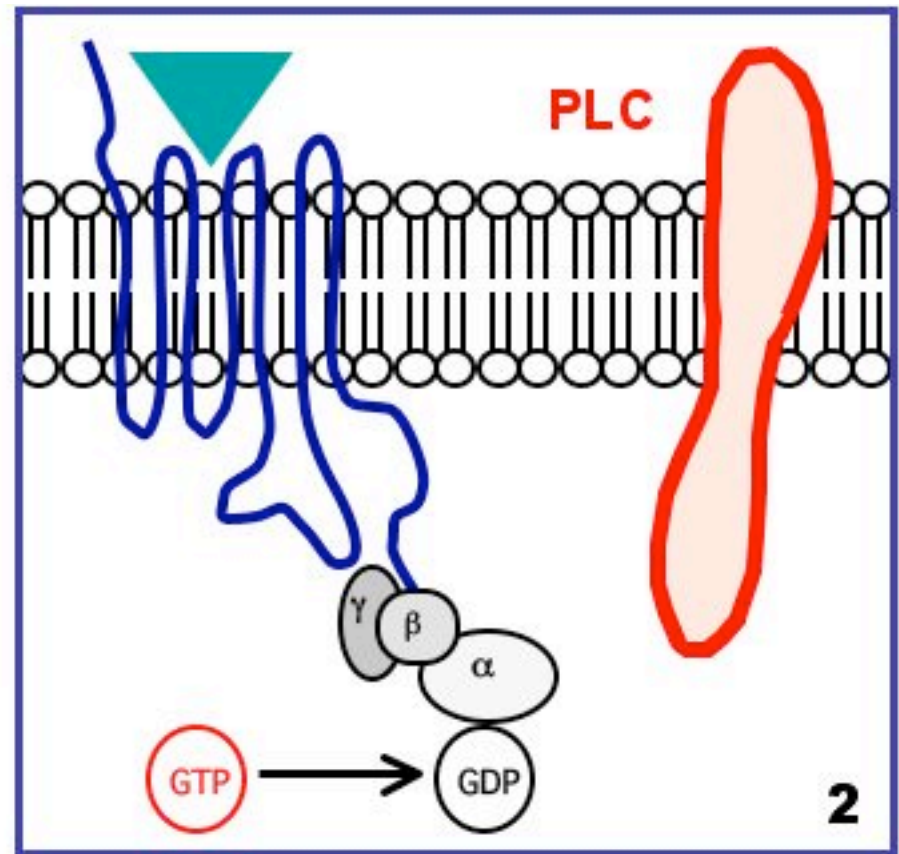
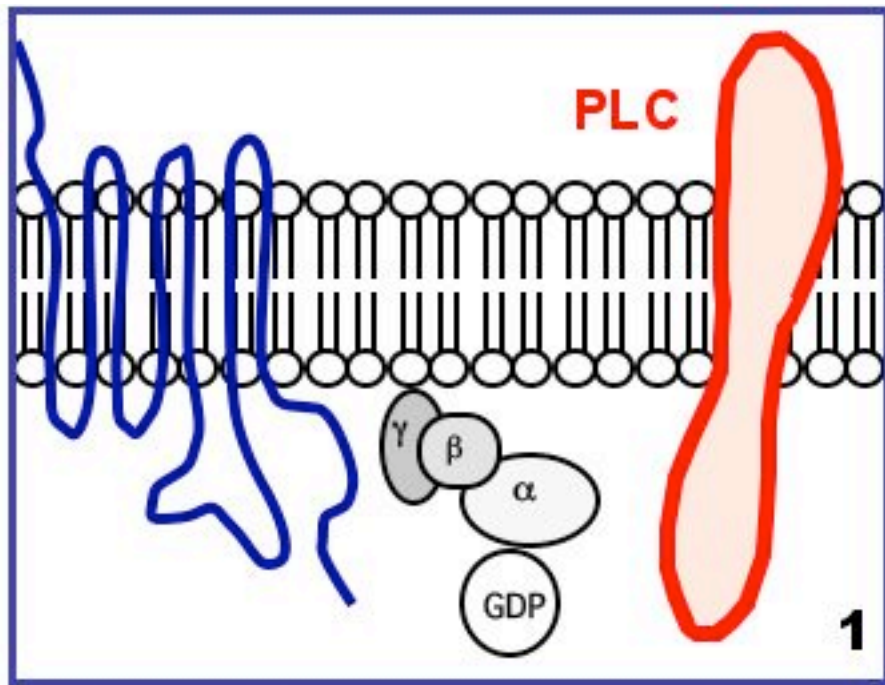
- Kinase/phosphatase des chaînes légères de la myosine
- Echangeur sodium calcium (Sortie de calcium de la cellule)
- Sodium potassium ATPase (Sortie de calcium de la cellule)
- Calcium ATPase membranaire (Sortie de calcium de la cellule)
- Calcium ATPase du réticulum (séquestration de calcium)
- Inhibe l'activité de la phospholipase C



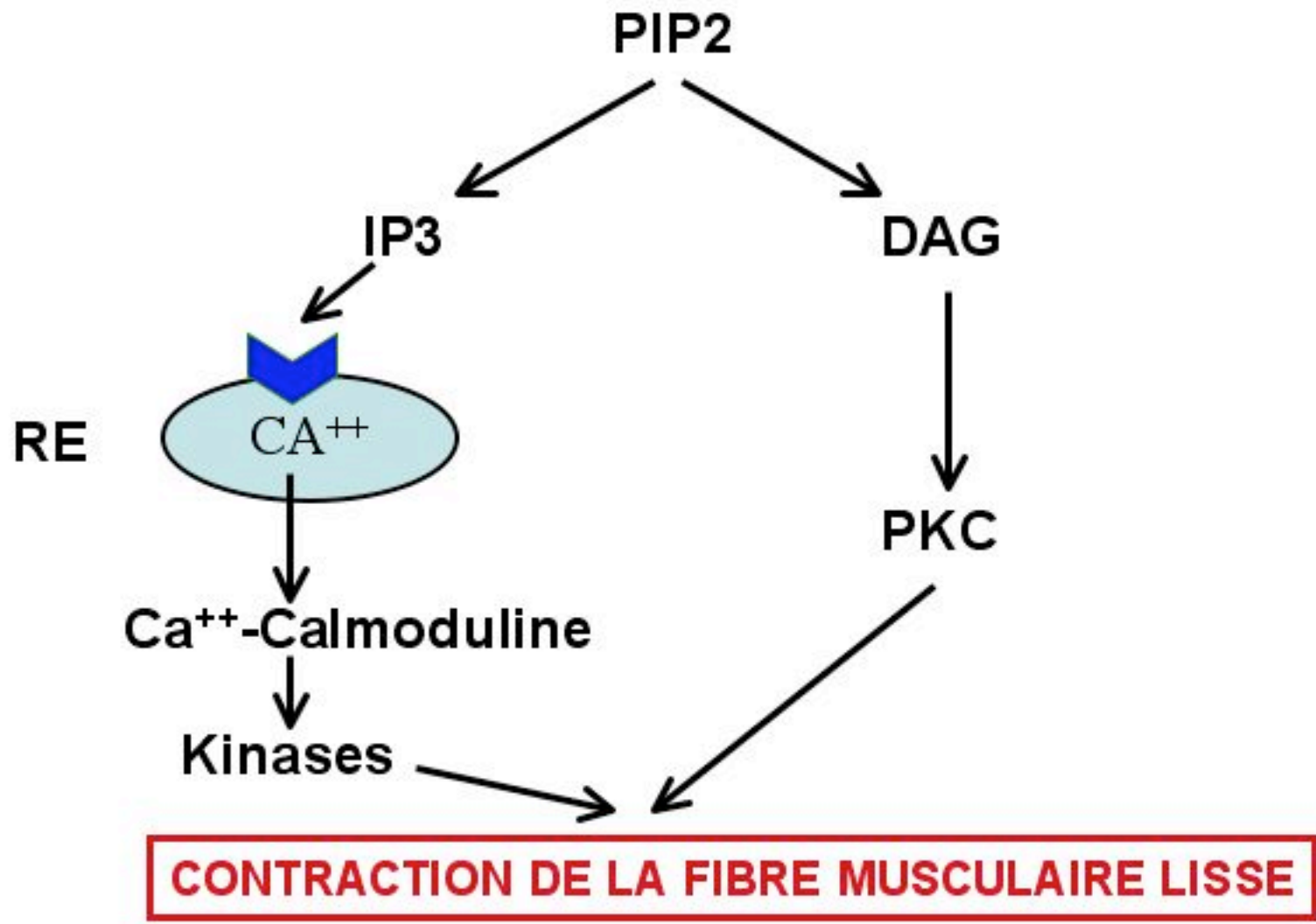
**RELAXATION DE LA FIBRE MUSCULAIRE LISSE**

Autre action si récepteur présent dans d'autres types cellulaires





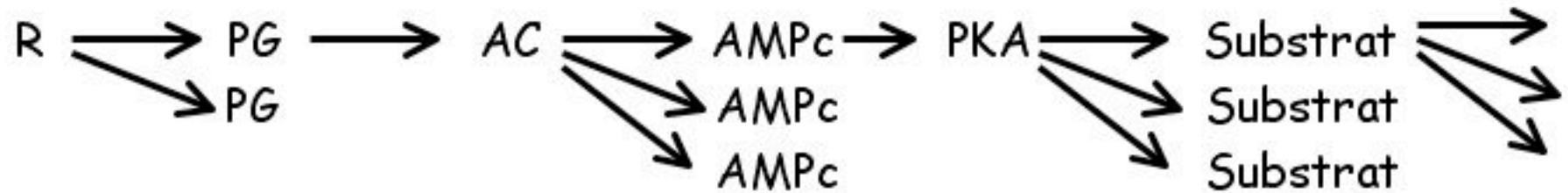
**Protéine G : Gq**  
**Sous unité  $\alpha$  :  $\alpha_q$**



Autre action si récepteur présent dans d'autres types cellulaires

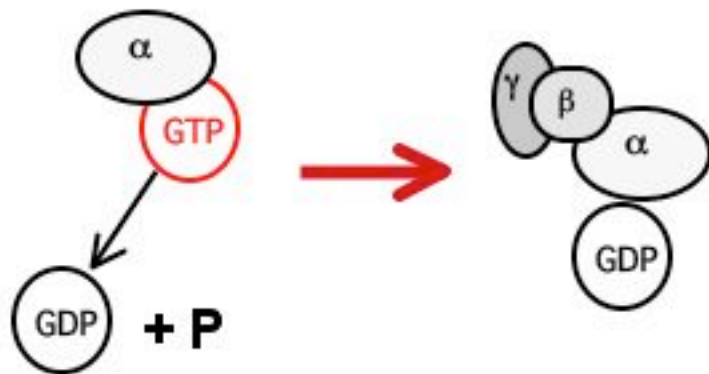
# INTERET DU SYSTEME

## ◇ Amplification du signal



## ◇ Phénomènes de régulation

Activité GTPasique de la sous unité alpha



Métabolisme des seconds messagers



## EXEMPLES DE COUPLAGE

### ◇ Adénosine

Récepteur	Protéine G	Effecteur	Messageur
A1	G <sub>i</sub>	AC	AMP <sub>c</sub> (-)
A2	G <sub>s</sub>	AC	AMP <sub>c</sub> (+)

### ◇ Adrénaline, Noradrénaline

Récepteur	Protéine G	Effecteur	Messageur
$\alpha$ 1	G <sub>q</sub>	PLC	IP3 - DAG
$\alpha$ 2	G <sub>i</sub>	AC	AMP <sub>c</sub> (-)
$\beta$ 1, $\beta$ 2, $\beta$ 3	G <sub>s</sub>	AC	AMP <sub>c</sub> (+)

### ◇ Dopamine

Récepteur	Protéine G	Effecteur	Messageur
D1	G <sub>s</sub>	AC	AMP <sub>c</sub> (+)
D2	G <sub>i</sub>	AC	AMP <sub>c</sub> (-)
D4	G <sub>i</sub>	AC	AMP <sub>c</sub> (-)
D5	G <sub>s</sub>	AC	AMP <sub>c</sub> (+)



## EXEMPLES DE COUPLAGE

### ◇ Histamine

Récepteur	Protéine G	Effecteur	Messenger
H1	Gq	PLC	IP3 - DAG
H2	Gs	AC	AMPc (+)

### ◇ Acétylcholine

Récepteur	Protéine G	Effecteur	Messenger
M1	Gq	PLC	IP3 - DAG
M2	Gi	AC	AMPc (-)
	Gk	Canal K <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>
M4	Gi	AC	AMPc (-)

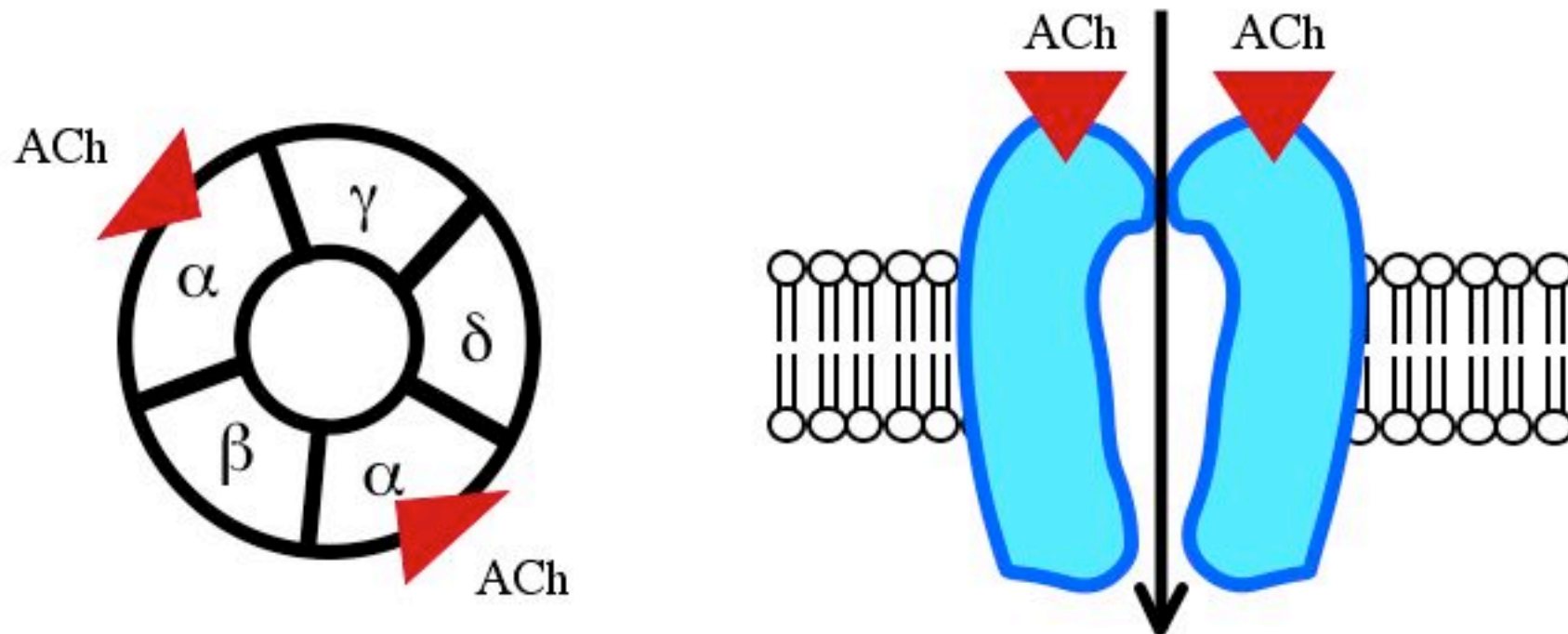
### ◇ Morphine

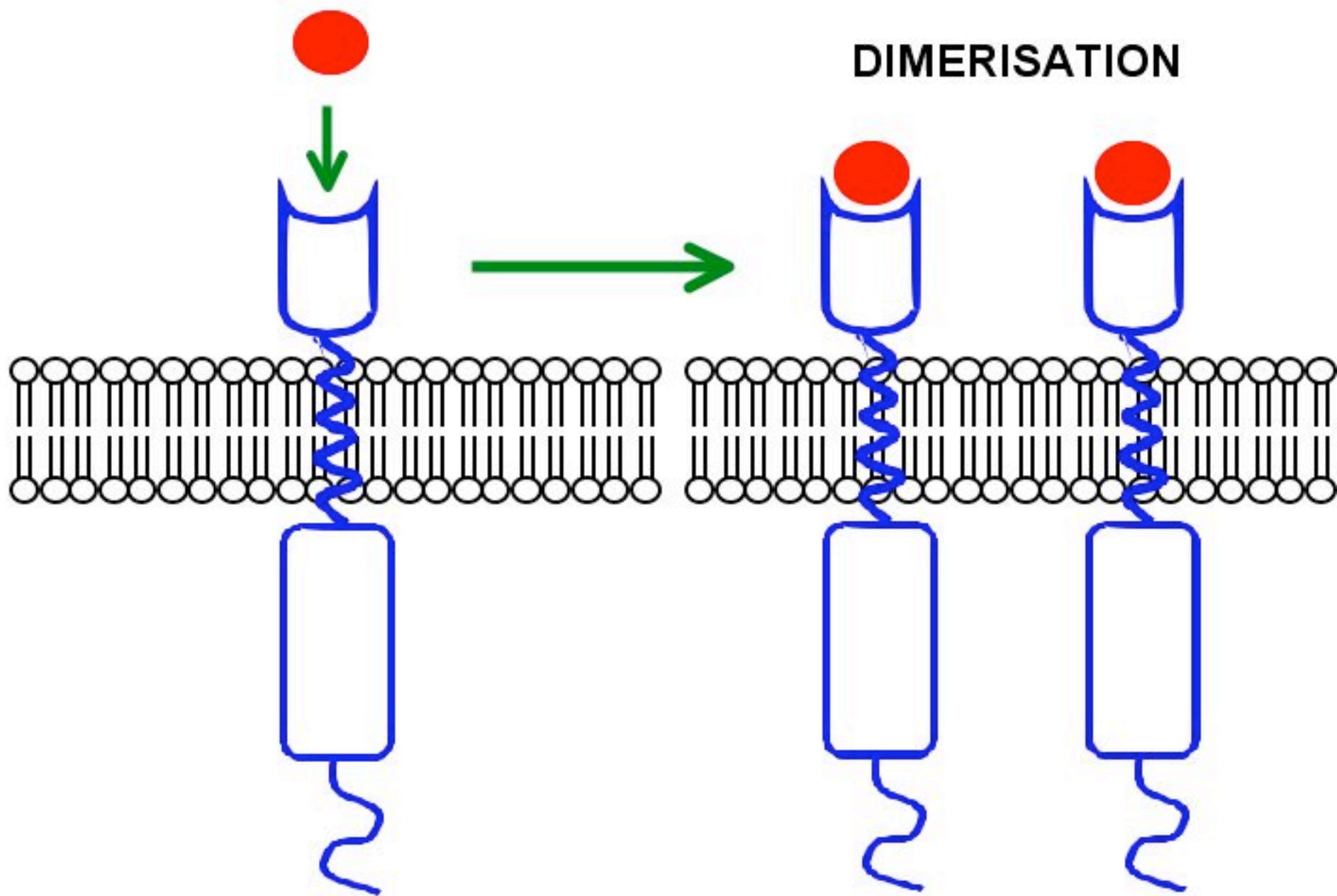
Récepteur	Protéine G	Effecteur	Messenger
μ	Gi	AC	AMPc (-)
δ	Gi	AC	AMPc (-)
κ	G	Canal Ca <sup>++</sup>	Ca <sup>++</sup>

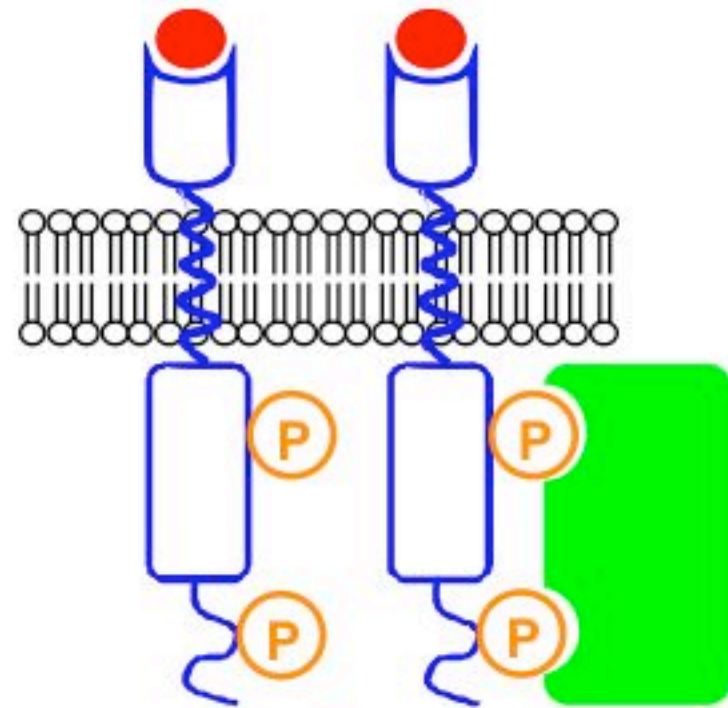
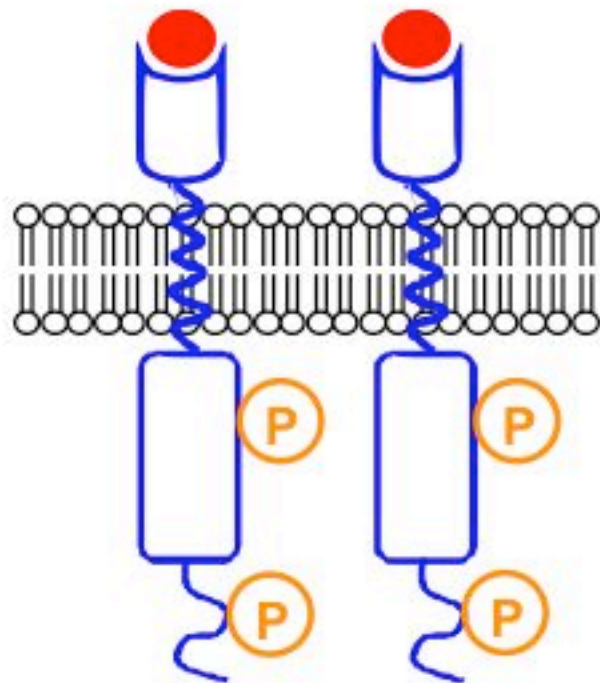
## Exemple du récepteur nicotinique de l'Acétylcholine

ACh: médiateur du SN p $\Sigma$  présente deux types d'effets

- effets muscariniques bloqués par l'atropine liés aux récepteurs M1 - M5
- effets nicotiques bloqués par les curares liés à l'activation du récepteur nicotinique : récepteur membranaire localisé au niveau du cerveau, des ganglions du SNA et dans le muscle squelettique







Domaine  
SH<sub>2</sub>



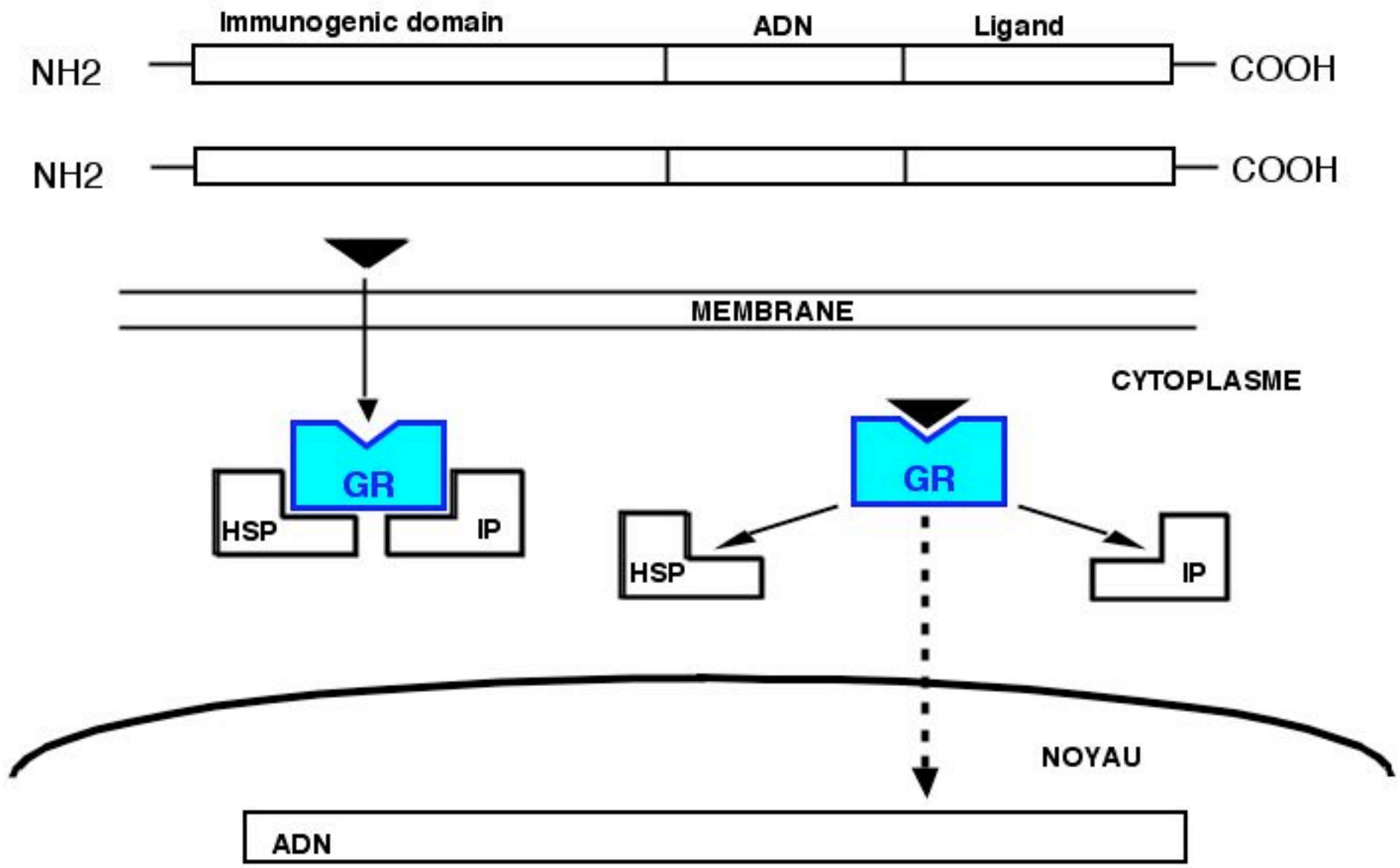
Activation  
d'une enzyme

Activation d'un  
facteur de  
transcription

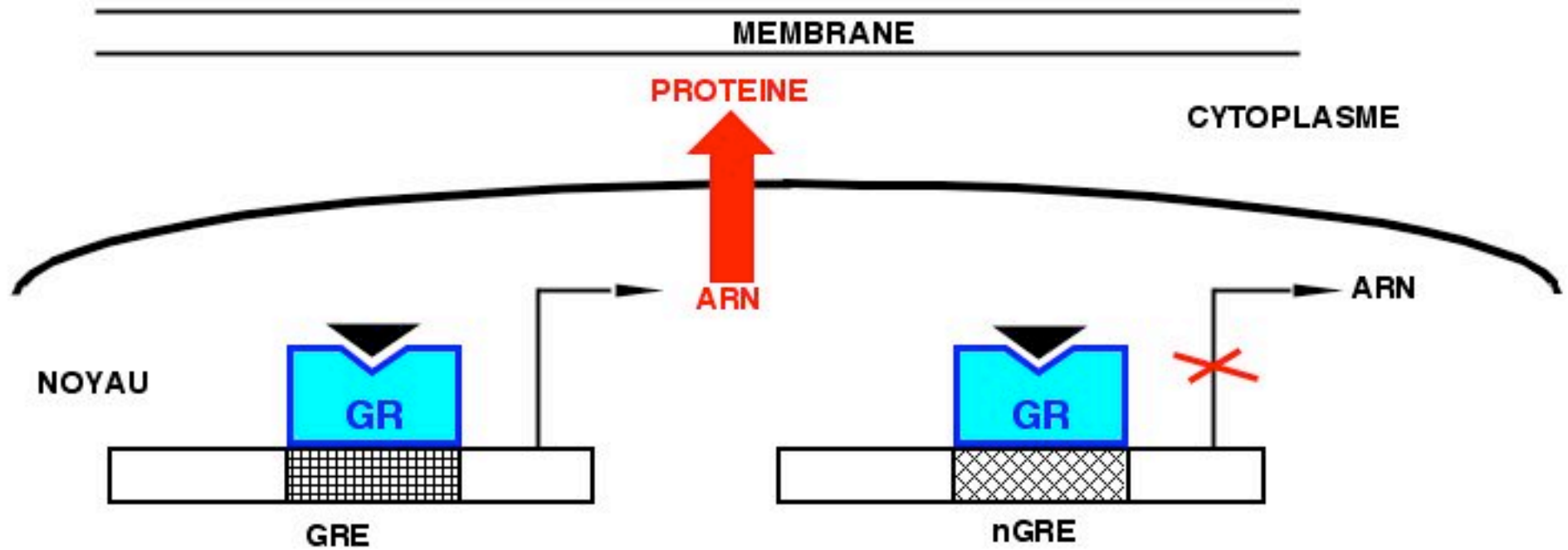
Modification dans la  
transcription d'un gène

**REPONSE**

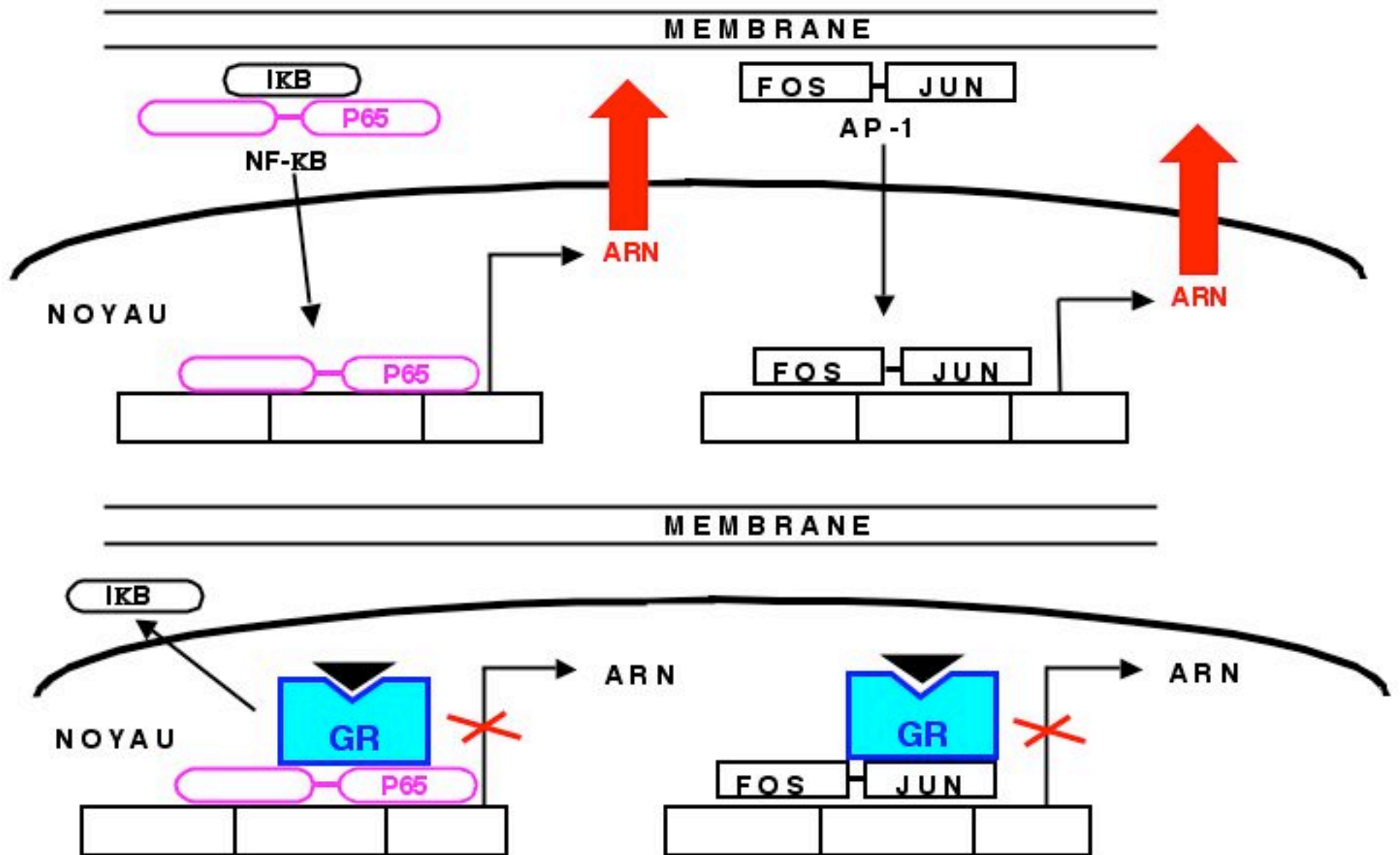




# ACTION TRANSCRIPTIONNELLE DIRECTE



# ACTION TRANSCRIPTIONNELLE INDIRECTE

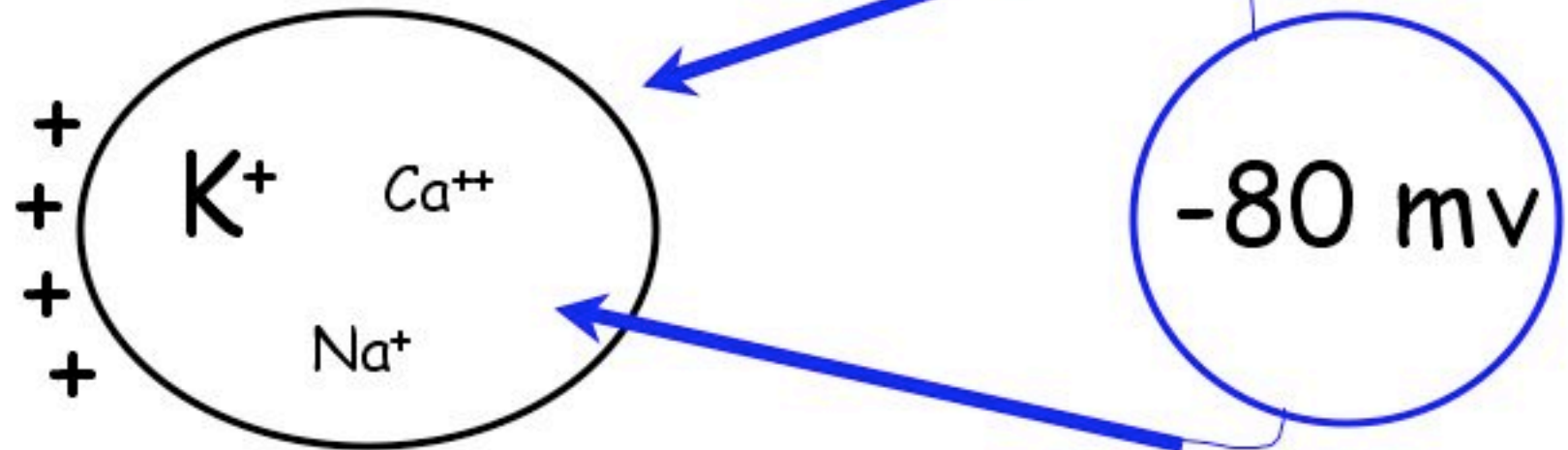


## **EXPRESSION ANTI-INFLAMMATOIRE ET IMMUNOSSUPRESSIVE DE CES EFFETS TRANSCRIPTIONNELS**

- ◇ Synthèse de lipocortine-1 : protéine anti-inflammatoire par inhibition de la phospholipase A2 (leuco, PG, PAF)
- ◇ Inhibition des voies transcriptionnelles NF-KB et AP-1
- ◇ Inhibition de la transcription de certaines cytokines : IL-1, IL-3, IL-6
- ◇ Inhibition de la synthèse de certains récepteurs (IL-2)
- ◇ Inhibition de l'expression de molécules d'adhésion I-CAM1, E-sélectine
- ◇ Inhibition du gène de la COX2
- ◇ Induction de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et de l'endopeptidase neutre (catabolisme de la bradykinine, médiateur impliqué dans les réactions inflammatoires et douloureuses)
- ◇ Inhibition du gène de la NOS (NO source de radicaux libres)
- ◇ Augmentation de l'expression du gène des récepteurs  $\beta$ 2
- ◇ Diminution de l'expression du gène du récepteurs NK1



$\text{Na}^+$   $\text{K}^+$   $\text{Ca}^{++}$



Intérieur	mM	Extérieur
15	$\text{Na}^+$	145
135	$\text{K}^+$	5
0,0001	$\text{Ca}^{++}$	2
20	$\text{Cl}^-$	120

## ECHANGEURS IONIQUES

◇ L'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$

◇ L'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$

◇ Le cotransporteur  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$

**Pas d'activité ATPasique**

$\text{Ca}^{++}$



3  $\text{Na}^+$

$\text{H}^+$



$\text{Na}^+$



$\text{Na}^+, \text{K}^+, \text{Cl}^-$

## POMPES IONIQUES

◇  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase  
Digitaliques

◇  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -ATPase  
Pompe à protons, IPP

◇  $\text{Ca}^{++}$ -ATPase  
Membrane et réticulum

