

Enzymes du métabolisme et du transport des xénobiotiques (EMTX) : cibles, transporteurs, voies de signalisation

1- Définitions

- **Un xénobiotique** (du grec ancien xenos « étranger » et bios « vie ») est une substance présente dans un organisme vivant mais qui lui est étrangère : il n'est ni produit par l'organisme lui-même, ni par son alimentation naturelle. Le terme xénobiotique désigne une «substance étrangère», c'est-à-dire extérieure à l'organisme, par opposition aux composants endogènes.

En général, un xénobiotique est une molécule chimique polluante et parfois toxique à l'intérieur d'un organisme, y compris en faibles voir très faibles concentrations. Les xénobiotiques comprennent **les médicaments** en particulier les antibiotiques, les produits chimiques industriels, les poisons naturels et les polluants environnementaux.

- **La pharmacocinétique** : c'est l'étude de devenir d'une substance active d'un médicament après son administration dans l'organisme de l'évolution dans le temps des concentrations des médicaments dans les liquides biologiques
- **La pharmacodynamie** correspond à l'action exercée par les médicaments sur l'organisme, c'est l'étude détaillée de l'interaction entre récepteur et substance active. Cette réponse est une composante de l'effet thérapeutique recherché. Lors de cette étape, la substance active quitte la circulation sanguine pour diffuser jusqu'au site d'action dans l'organe cible et se combine avec un récepteur, une enzyme ou une structure cellulaire quelconque pour provoquer la réponse

La pharmacocinétique ce que fait l'organisme à un médicament, tandis que **La pharmacodynamie** ce que le médicament fait à l'organisme

2- Différentes catégories de cibles :

L'activité biologique de la majorité des médicaments résulte de leur interaction avec des macromolécules. Ainsi, l'interaction du médicament avec sa cible moléculaire va déclencher une cascade d'évènements qui aboutira à un effet pharmacologique et qui pourra être favorable et utilisable en thérapeutique, soit au contraire sera toxique.

Les principales cibles de l'action d'un médicament sur les cellules peuvent globalement être divisées en :

2-1. Les récepteurs : Ce sont des macromolécules dont la fonction est de lier un ligand (ici le médicament) et de convertir cette interaction en un effet, c'est-à-dire en une modification du fonctionnement cellulaire. Pour cela, ces récepteurs peuvent être couplés avec des enzymes ou des canaux ioniques. Un des principaux type est représenté par les récepteurs couplés à une protéine G ;

2-2. Canal ionique : Ces cibles sont représentées par un canal ionique (cationique ou anionique). La liaison du médicament sur un site de reconnaissance du canal modifie sa conformation et donc sa conductance. Ainsi un canal peut être activé ou inhibé et on parle à ce moment de "récepteur-canal"

2-3. Les enzymes : Un certain nombre de médicaments agissent directement sur des enzymes. Il s'agit le plus souvent d'inhiber (parfois d'activer) leur activité catalytique ou alors de détourner leur activité pour diminuer le rôle de la protéine normalement synthétisée. Il existe également une catégorie de récepteurs-enzymes associant dans la même structure un site de fixation et de reconnaissance du ligand et une activité enzymatique (récepteurs à activité tyrosine kinase: insuline, facteurs de croissance, etc.)

2-4. Les transporteurs de molécules : Le transport des ions et des petites molécules organiques à travers les membranes cellulaires nécessite généralement une protéine de transport. Selon les cas, ce transport sera passif ou au contraire actif et nécessitant de l'ATP (ex. Na/K ATPase, cible des digitaliques). Un certain nombre de médicaments ont pour cible ces transporteurs (par exemple ceux qui interfèrent avec les systèmes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline). L'action stimulatrice ou inhibitrice dépend du système concerné

2-5. Les récepteurs régulant la transcription de l'ADN : Outre les récepteurs capables de réguler indirectement la transcription génique, il existe une catégorie de cibles des médicaments qui permet une modulation directe de la transcription protéique. Il s'agit principalement des récepteurs aux stéroïdes et aux hormones thyroïdiennes.

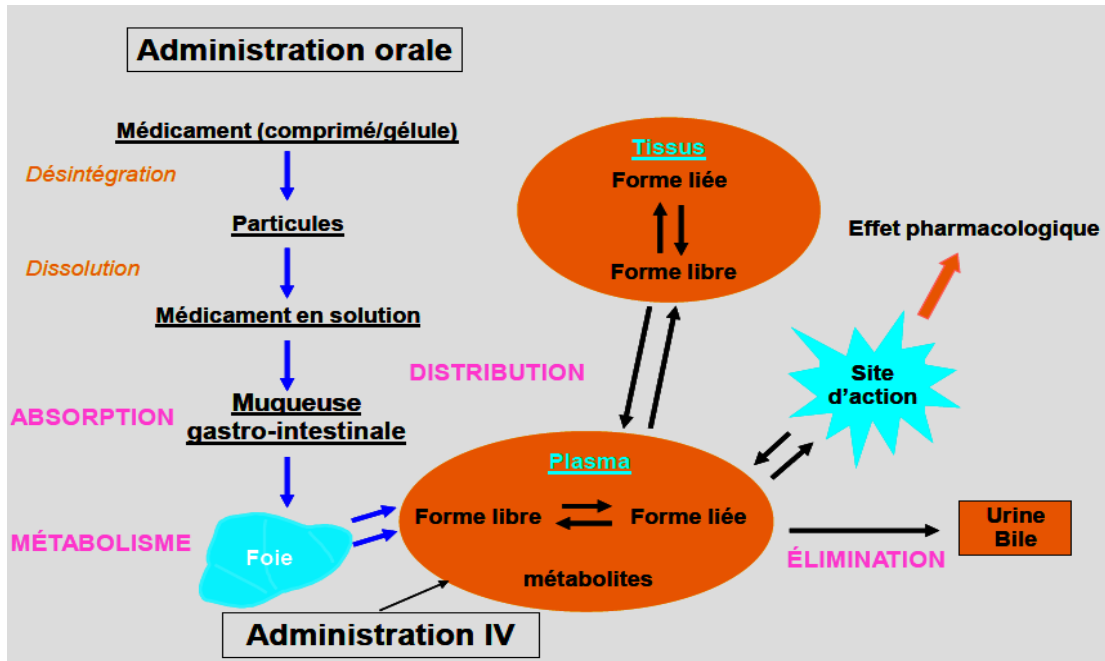
2-6. La transduction du message : La fonction de ces cibles est d'assurer la transmission du signal véhiculé par le médicament vers l'intérieur des cellules. Ainsi selon leur nature, les cibles des médicaments peuvent être reliées à une variété de composants cellulaires (enzymes, canaux ioniques...) ou effecteurs, permettant d'assurer le relais du message véhiculé initialement par le médicament : c'est la transduction du message. Ces systèmes de transduction du signal initial sont multiples et permettent ultérieurement de distinguer différentes sous-catégories de récepteurs. Dans ce processus, certaines molécules sont libérées ou synthétisées de novo et à leur tour, ces dernières vont permettre de transmettre le signal à d'autres éléments cellulaires, amplifiant ainsi le message initial : ce sont les seconds messagers.

Enfin, il faut garder à l'esprit que la cible d'un médicament n'est pas unique et que bien souvent, celui-ci possède plusieurs cibles dans l'organisme.

3- La pharmacocinétique des xénobiotiques : le devenir d'un médicament dans l'organisme

La pharmacocinétique comprend 4 différentes étapes :

- Absorption
- Distribution
- Métabolisation
- Excrétion



2-1-L'absorption :

Il s'agit de l'ensemble des phases qui vont permettre à un médicament déposé en un point quelconque de l'organisme de passer dans le milieu intérieur, c'est-à-dire en pratique, dans le plasma sanguin.

a/ Voies d'administration

Intravasculaires:

- (Intra-artérielle)
- Intraveineuse

Extravasculaires:

- Orale +++
- Intramusculaire
- Sous-cutanée
- Percutanée
- Rectale
- Sublinguale
- Nasale
- Pulmonaire...

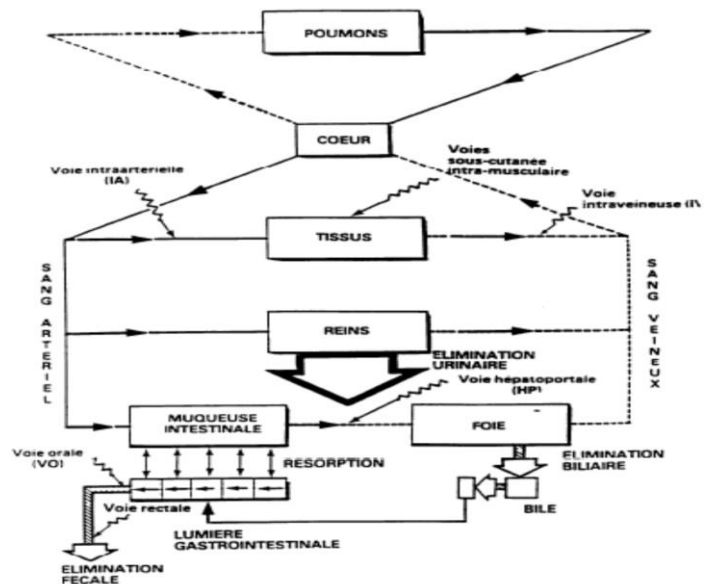


Fig. 1.12. — Trajet d'un médicament dans l'organisme après son administration par différentes voies. D'après (modifié) M. ROWLAND and T. N. TOZER, in *Clinical Pharmacokinetics*, by Lea and Febiger, 1980.

b- Modalités d'absorption

Le médicament doit passer une barrière qui le sépare de la circulation générale (l'épithélium digestif lors d'une administration orale par exemple). Parmi les différents mécanismes, deux sont importants:

- **Diffusion passive** : pas de consommation d'énergie/non spécifique/ pas de compétition/ pas de saturation
- **Transport actif** : contre un gradient/ saturable/ spécifique/ compétition++/ énergie++

L'absorption est influencée par :

- **Les caractéristiques du médicament :**

-Physico-chimiques : pKa (la forme non ionisée d'un médicament est absorbée plus facilement)

Hydro/lipo solubilité

-Taille et morphologie de la molécule

-La forme galénique (sirop, comprimé, gélule...) qui détermine la vitesse de dissolution du médicament...

- **Les caractéristiques liées à l'individu :**

-Le pH digestif

-La vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale

-L'alimentation : repas riche en graisses...

-La prise associée de médicament (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique)

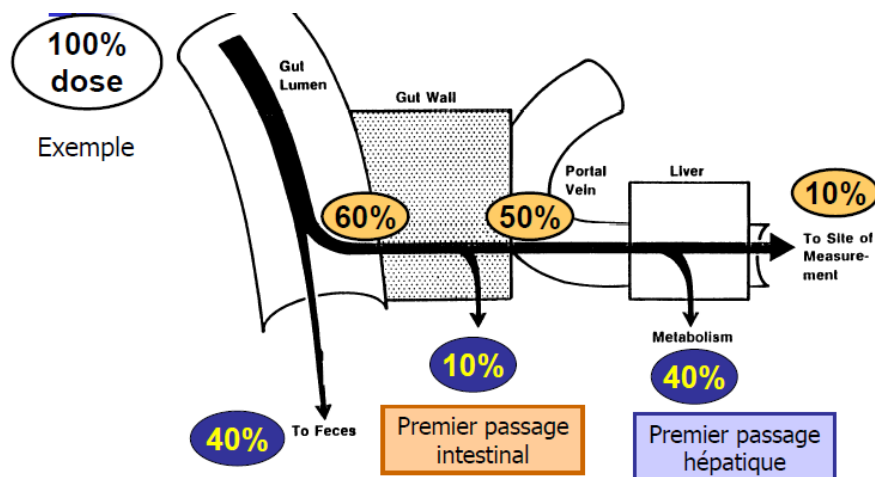
-L'âge

-Les pathologies associées : digestives, cardiaques (diminution débit...)

c/ Effet du premier passage

DEFINITION

« Perte de médicament par métabolisme avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable de la biotransformation »



3- Métabolisme des xénobiotiques :

3-1- Définition

Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés, dits **métabolites** qui peuvent être aussi **actifs** que la molécule originale

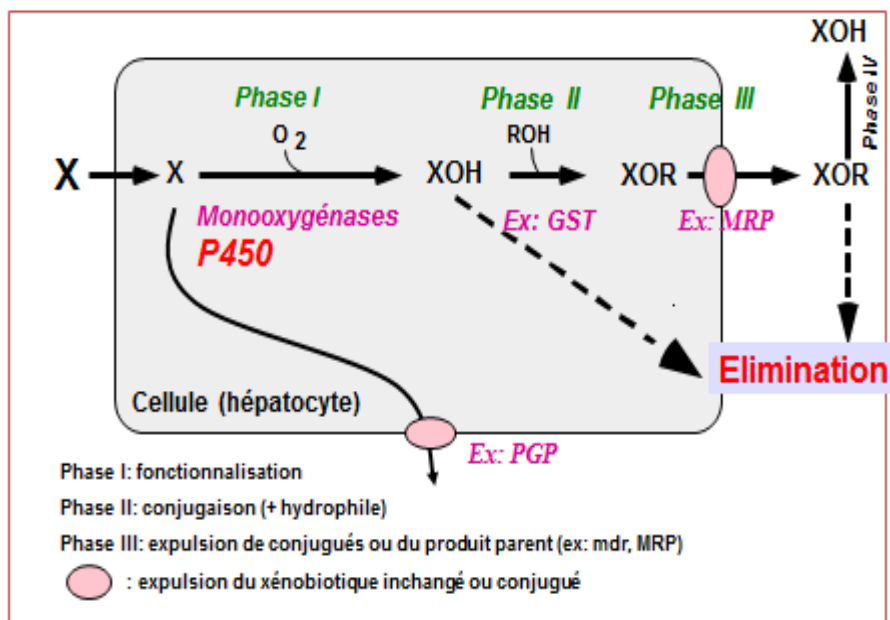
(diazépam), **inactifs** jusqu'à ce qu'ils soient métabolisés en médicament actif dans l'organisme (la levodopa), ou parfois toxiques.

Le métabolisme est une des phases d'élimination d'un médicament : les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux tels que l'urine, la bile, la salive, ...

Le métabolisme des médicaments se fait essentiellement dans le foie, mais également dans les reins, poumons, intestins, etc. Il fait intervenir deux types de réactions :

- Les réactions de phase I.
- Les réactions de phase II.

Métabolisme des xénobiotiques



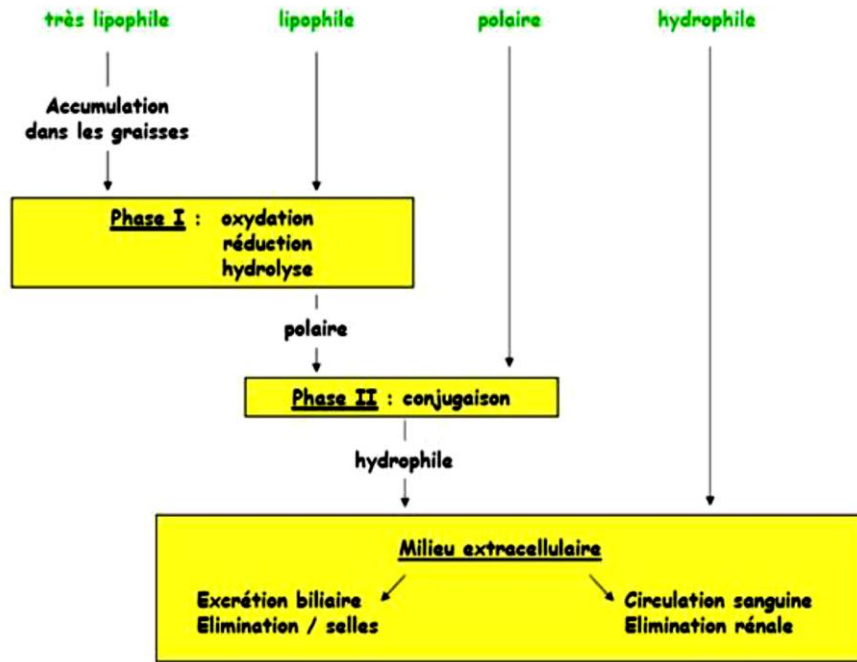
Les enzymes de la phase I (essentiellement des cytochromes P450), dites de fonctionnalisation, catalysent essentiellement les réactions d'oxydo-réduction et d'hydrolyse. Les enzymes de la phase II (glutathion-S-transférases ou GST, UDP glucuronosyltransférases ou UGT...), dites de conjugaison, catalysent les réactions de conjugaison.

Généralement, après fonctionnalisation, les transporteurs de la phase III (P-glycoprotéine ou Pgp, multidrug resistance proteins ou MRP...) transportent au travers des membranes les xénobiotiques, et surtout leurs dérivés, en vue de leur élimination de la cellule.

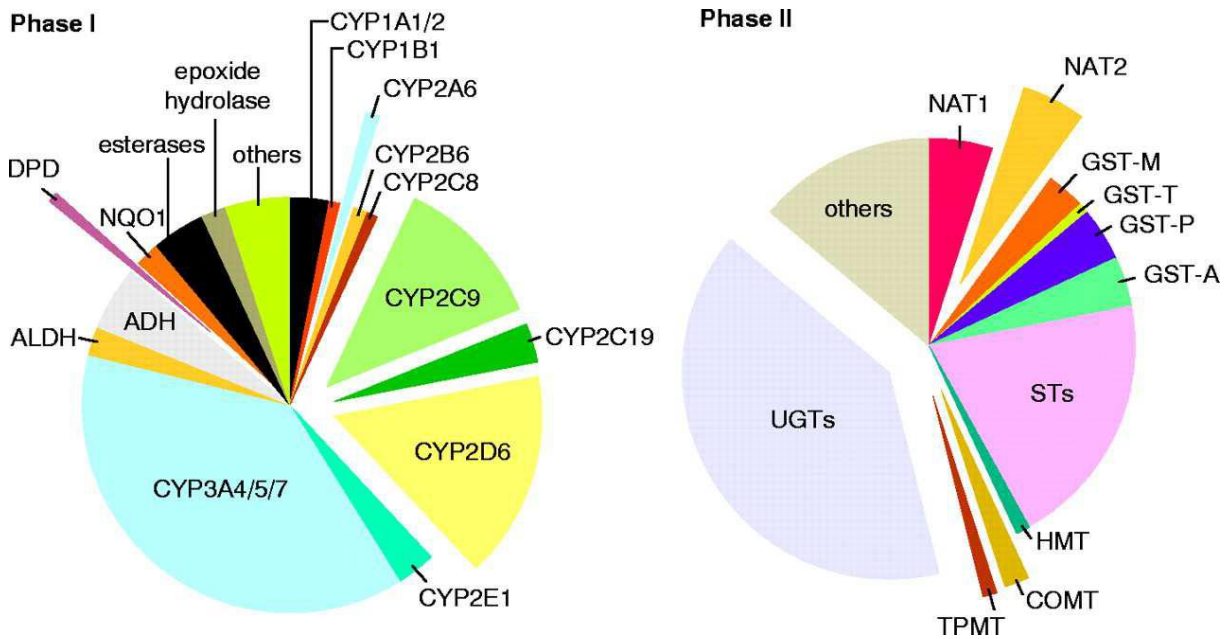
Les xénobiotiques (X) sont généralement des molécules hydrophobes, qui pénètrent facilement dans la cellule. Ils peuvent en être expulsés par des protéines comme la P-gp ou être métabolisés par fonctionnalisation (phase I, exemple : les cytochromes P450) puis/ou par conjugaison (phase II, exemple : les glutathion-S-transférases), en produits plus hydrophiles (XOH et XOR), ce qui facilite

leur élimination hors de la cellule. L'élimination est directe ou effectuée par l'intermédiaire de protéines dites de phase III, comme les MRP (multidrug resistance proteins).

Selon xénobiotique :



Lipophile → Hydrophile



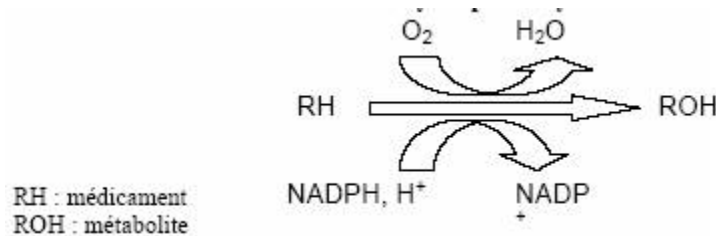
Les enzymes du métabolisme

3-2- Les réactions de phase I.

Les réactions de phase I impliquent une biotransformation du médicament en un métabolite polaire qui peut être éliminé directement ou poursuivre les processus de métabolisation par la phase II. Cette première phase n'est pas obligatoire, certains médicaments peuvent subir immédiatement la phase II.

Les réactions de phase I sont des réactions :

- D'oxydation : elles ont lieu au niveau des microsomes qui impliquent la présence de nicotinamide- adéninedinucléotide phosphate (NADPH), de l'oxygène et deux enzymes clés : la flavoprotéine (NADPH-cytochrome P 450 réductase) et l'hémoprotéine cytochrome P450 qui agit comme une oxydase de fin de réaction.



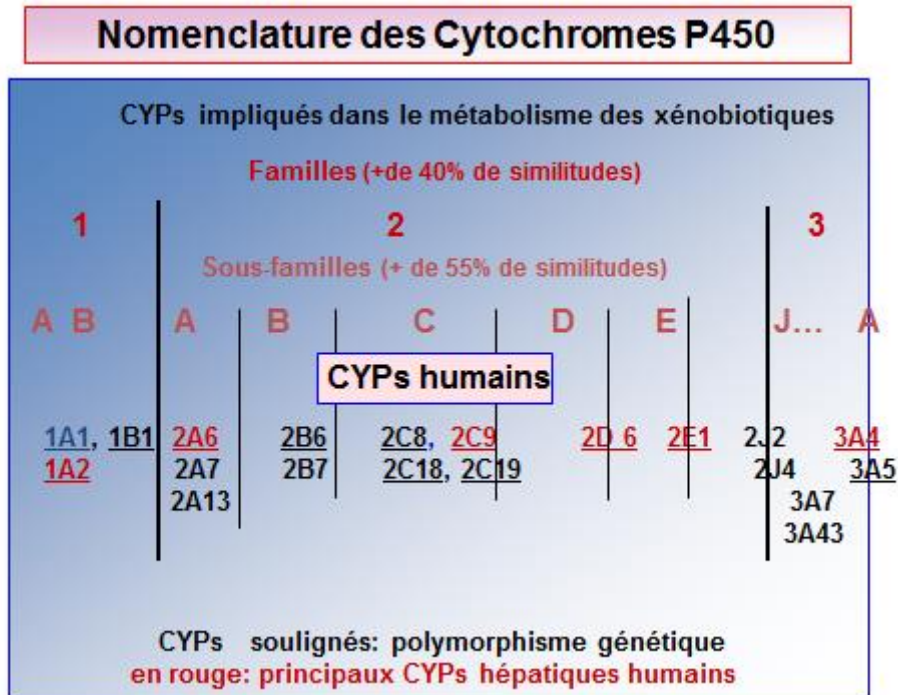
Réaction catalysée par le Cytochrome P450

- De réduction : moins fréquentes ; Les réactions de réduction sont moins importantes que les réactions d'oxydation dans l'organisme humain. Néanmoins, elles peuvent parfois être importantes à cause de l'action des bactéries de la flore intestinale chez lesquelles cette voie de métabolisme est très développée.

- D'hydrolyse : elles ont lieu au niveau des organes comme le rein, le foie, ... mais aussi au niveau de plasma. L'hydrolyse des esters et des amides est une voie commune du métabolisme. Un certain nombre d'estérasés et amidases non spécifiques se trouvent dans les cellules du foie, de l'intestin ou dans le plasma. Les alcools et les amines ainsi formés sont des substrats pour les réactions de conjugaison qui se dérouleront lors de la phase II.

S'ils ne sont pas éliminés rapidement dans l'urine, les produits des réactions de biotransformation de la phase I peuvent réagir avec des composés endogènes pour former des conjugués hautement solubles dans l'eau.

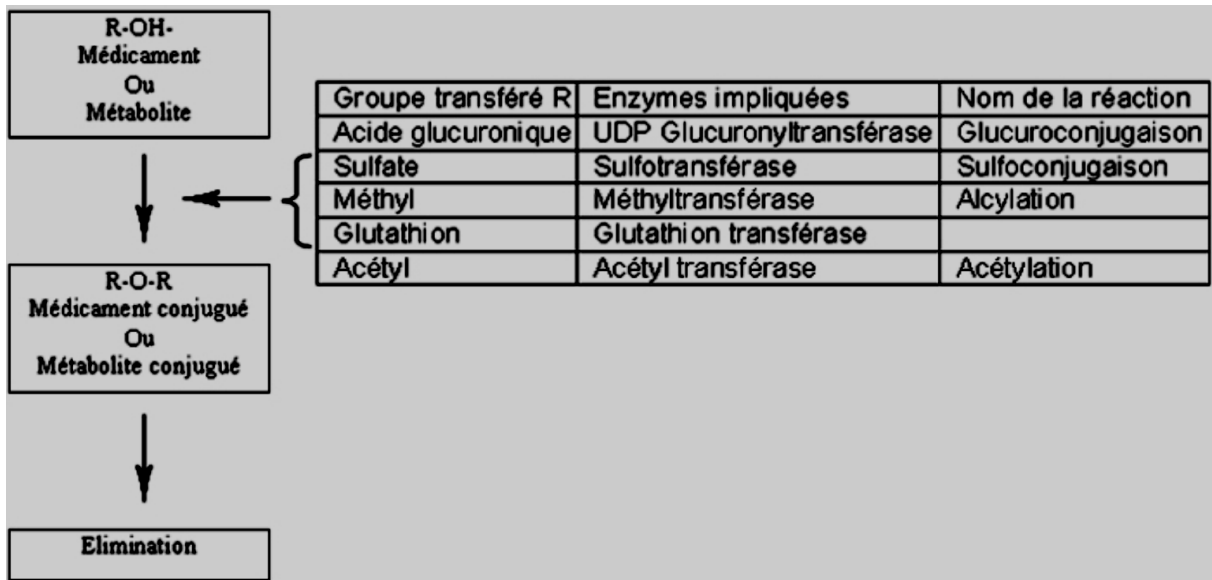
- **Les monooxygénases** à cytochrome P450 (CYP) jouent un rôle majeur dans le métabolisme des xénobiotiques. Ce sont des enzymes membranaires localisées dans le réticulum endoplasmique. On dénombre une soixantaine de CYP différents chez l'homme et une douzaine d'entre eux sont utilisés dans le métabolisme des xénobiotiques, parmi lesquels les formes 1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 sont les plus fréquemment impliquées. Ces différentes formes peuvent être inhibées, activées ou induites par les xénobiotiques, ce qui affecte non seulement le temps de séjour de la substance dans l'organisme, mais peut également se traduire par une modification des taux de synthèse ou de dégradation de certaines hormones lorsqu'elles sont prises en charge par ces enzymes. C'est ainsi que l'on explique, par exemple, l'effet féminisant de l'atrazine, herbicide longtemps utilisé dans la culture du maïs. Ce pesticide est un inducteur du CYP19A1 (aromatase), favorisant une surproduction d'œstrogènes et des effets féminisants. Il existe un polymorphisme génétique important pour plusieurs CYP, en particulier les formes 2C9, 2C19 et 2D6, conduisant à des niveaux d'expression enzymatiques très différents selon les individus. Ce polymorphisme se traduit par des différences interindividuelles de susceptibilité à l'action des toxiques.



Parmi les 57 CYP humains, 15 sont impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques appartenant essentiellement aux familles 1, 2 et 3. Bien que quelques substrats endogènes aient été identifiés, la grande majorité des molécules transformées sont des xénobiotiques. En effet, plus de 90 % du métabolisme des médicaments passe par l'activité des CYP et plus de 2 000 substrats ont été identifiés à ce jour

3-3- Les réactions de phase II.

La phase II se passe généralement dans le foie et c'est une phase de conjugaison qui aboutit à la formation de substances conjuguées, hydrosolubles et donc facilement éliminées par le rein. Les métabolites subissent différentes réactions de conjugaison pour donner un produit conjugué qui sera éliminé. La conjugaison est en fait le transfert sur un groupe fonctionnel (OH, NH₂, COOH) d'un composé type sulfate, glucuronide, méthyl, ...



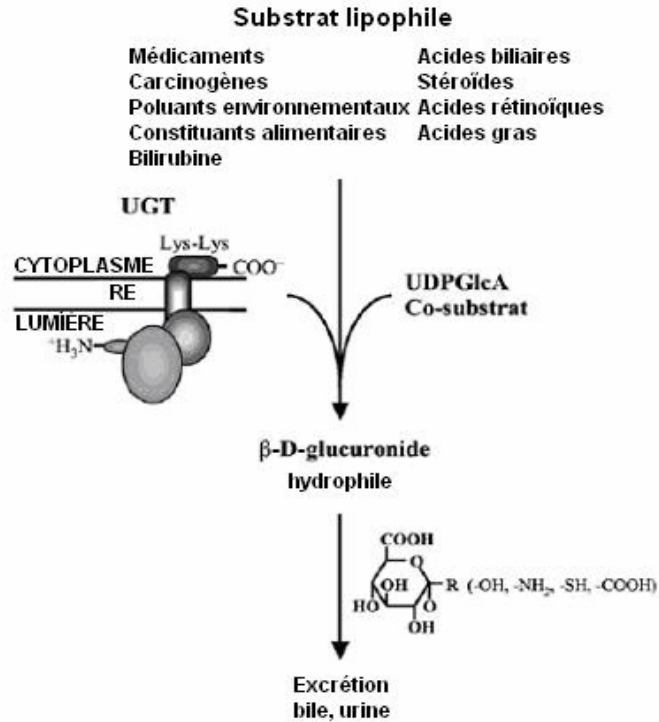
Les réactions de phase II les plus fréquemment utilisées par l'organisme sont la glucuronidation et la conjugaison au glutathion et au groupement sulfate. Alors que la conjugaison à l'acide glucuronique et au sulfate intervient sur des substrats nucléophiles, celle faisant intervenir le glutathion concerne les molécules électrophiles.

-L'**uridine-diphosphate glucuronosyl transférase (UGT)** est une famille d'enzymes capable de catalyser le transfert d'un acide glucuronique sur une molécule possédant une fonction alcool, amine ou thiol. Il existe près d'une vingtaine d'UGT différentes chez l'homme localisé dans la membrane du réticulum endoplasmique. La plupart des substrats pris en charge par les UGT peuvent également être métabolisés par les sulfotransférases qui, pour celles impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques, sont des enzymes cytosoliques qui utilisent le *phospho-Adénosine-phosphosulfate* comme co-facteur. Chez les vertébrés, les UGT, comme les sulfotransférases sont impliquées dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes.

- **La réaction de glucurono-conjugaison**

Les UGT sont des enzymes impliqués dans le métabolisme de diverses substances endogènes et exogènes. La réaction de glucurono-conjugaison consiste en l'ajout d'un acide glucuronique, provenant de l'uridine diphosphate acide glucuronique (UDPGA), sur la partie aglycone d'une molécule cible afin de faciliter son excrétion par la bile ou l'urine en augmentant la polarité (Figure). Cette réaction est catalysée par les UGT. La majorité des substances biotransformées par cette famille d'enzyme sont inactivées de cette façon mais il existe des exceptions où l'ajout d'acide glucuronique augmente l'effet pharmacologique comme la morphine. La morphine-6-glucuronide est 20 fois plus puissante que la morphine non conjuguée.

Les médicaments ainsi que plusieurs substances carcinogéniques environnementales comme les amines aromatiques hétérocycliques (AAH) ainsi que des substances endogènes comme les stéroïdes ou la bilirubine sont les cibles des UGT. La glucurono-conjugaison est une réaction essentielle à la vie qui agit comme protecteur contre diverses substances pharmacologiques potentiellement toxiques ou carcinogéniques et agissent comme modulateur pour les molécules endogènes.



Réaction de glucurono-conjugaison. L'enzyme UDP-glucuronosyltransférase catalyse le lien entre le C1 de l'acide glucuronique (Co-substrat) à un groupement aglycone (-OH, -COOH, -SH, -NH₂) de divers substrats lipophiles. Le substrat glucuronide est beaucoup plus hydrophile et peut être excrété par l'urine ou la bile.

Familles UGT :

Il existe deux familles dans les UGT, la famille 1A et la famille 2 qui comprend les 2A et 2B

.1 UGT1

La famille 1A est composée huit protéines ont été caractérisées chez l'homme :

UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 et UGT1A10. La fonction d'UGT1A5 n'est pas encore connue à ce jour

Chacun des membres de cette famille d'enzyme semble métaboliser préférentiellement certaines substances. **UGT1A1 est le seul isoenzyme à métaboliser la bilirubine**, il peut métaboliser divers composés endogènes comme les stéroïdes et également des composés exogènes comme des médicaments tel le SN-38 ainsi que des xénobiotiques tel le 1-naphtol. UGT1A6 et UGT1A7 métabolise peu de substances endogènes et UGT1A8 à UGT1A10 métabolisent principalement des polluants environnementaux et des médicaments.

.2 UGT2

Les UGT2 peuvent se diviser en deux sous-familles, les UGT2A et les UGT2B. Les UGT2A ne possèdent que deux membres et semblent être impliqués dans l'olfaction. Les UGT2B métabolisent, tout comme les UGT1A, un grand nombre de substances autant endogènes qu'exogènes (Kiang et al.

2005). Notons que les androgènes sont principalement glucurono-conjugués par les enzymes de cette famille et qu'ils sont largement étudiés.

.3 Distribution tissulaire

Les UGT sont des enzymes qui ne sont pas exprimés constitutivement dans tous les tissus. Même si le foie est l'organe de prédilection pour le métabolisme de diverses substances chez l'être humain, il n'en demeure pas moins que le foie n'exprime pas tous les isoformes UGT. Il est établi que les organes extra-hépatiques jouent également un rôle majeur dans le métabolisme de ces substances et dans la protection de l'organisme.

Le tractus gastro-intestinal exprime une gamme élevée d'enzymes UGT dont certaines ne sont pas exprimées au foie. Pour cette raison, l'activité de glucurono-conjugaison est propre pour chacun de ces sites. Il existe beaucoup d'autres organes où les UGT sont exprimés notamment les glandes endocrines comme l'utérus, le sein, la prostate et les testicules. Plusieurs autres tissus expriment également différents UGT comme les reins, les poumons et le cerveau etc. (Tableau).

Tableau : Distribution tissulaire des 18 isoformes UGT transcrites

Isoforme UGT	Exprimé
UGT1A1	Tissu biliaire, côlon, intestin, foie, estomac
UGT1A3	Tissu biliaire, côlon, foie, estomac
UGT1A4	Tissu biliaire, côlon, intestin, foie
UGT1A5	Non détecté
UGT1A6	Tissu biliaire, cerveau, côlon, intestin, rein, larynx, foie, poumon, estomac
UGT1A7	Oesophage, tissu orolaryngée, estomac
UGT1A8	Côlon, oesophage, intestin, rein, larynx
UGT1A9	Sein, côlon, oesophage, foie, rein, prostate, ovaire, peau, testicule
UGT1A10	Tissu biliaire, côlon, oesophage, intestin, tissu orolaryngée, estomac
UGT2A1	Cerveau, poumon fœtal, épithélium olfactoire
UGT2A2	Côlon, intestin, foie, estomac
UGT2B4	Tissu adipeux, adrénale, sein, rein, foie, poumon, ovaire, placenta, prostate, peau, testicule,
UGT2B7	Cerveau, sein, côlon, oesophage, intestin, rein, foie, poumon, pancréas
UGT2B10	Sein, oesophage, rein, foie, poumon, placenta, prostate, testicule
UGT2B11	Adipeux, adrénale, sein, rein, foie, poumon, prostate, peau
UGT2B15	Adipeux, sein, oesophage, rein, foie, poumon, ovaire, placenta, prostate, peau, testicule, utérus
UGT2B17	Adrénale, sein, rein, foie, poumon, placenta, peau, ovaire, prostate, testicule, utérus
UGT2B28	Sein, foie

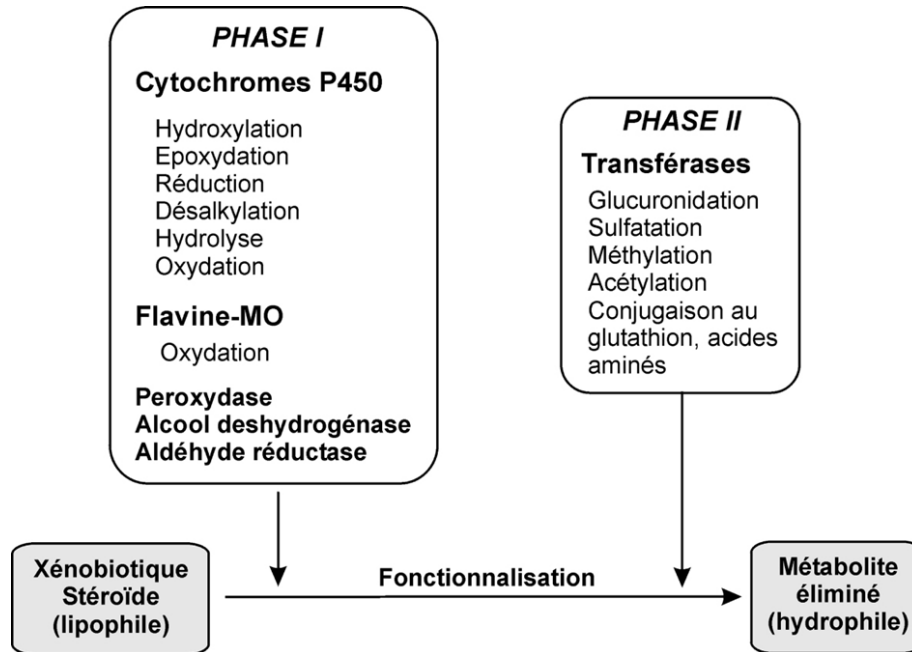
- **Les glutathion-transférases**

Les glutathion-S-transférases (GST) constituent une famille d'enzymes jouant un rôle clé dans la détoxification d'un grand nombre de composés hydrophobes et électrophiles endogènes et exogènes tels que les époxydes et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (composants cancérigènes de la fumée de tabac, benzo[a]pyrène).

Ce sont des enzymes homo-ou hétéro-dimériques qui sont principalement cytosoliques mais qui peuvent, pour certaines classes, être membranaires. Les conjugués au glutathion peuvent être éliminés sous cette forme dans la bile, ou subir d'autres étapes de biotransformation conduisant à la formation d'un conjugué à la cystéine, lui-même pris en charge par les acétyltransférases pour former un conjugué mercapturique finalement éliminé dans l'urine.

Actuellement, les GST humaines sont réparties en 6 groupes selon leurs propriétés structurales (similarité des séquences nucléotidiques, localisations et nature du substrat) biochimiques (point isoélectrique) et immunologiques. On distinguera ainsi les classes : alpha (α), mu (μ), kappa (κ), thêta (θ), pi (π), sigma (σ)

Chez l'homme les GST sont préférentiellement synthétisés dans le foie, mais on les trouve également dans les reins, l'estomac et faiblement dans les muscles squelettiques et cardiaques. Elles sont caractérisées par leur présence aussi bien dans la fraction cytosolique que microsomale.



Les enzymes de phase II peuvent être induites ou inhibées par des xénobiotiques, mais dans une moindre mesure que les cytochromes P450. L'effet des xénobiotiques sur ces enzymes est un des mécanismes impliqués dans la perturbation endocrinienne.

*Même si un grand nombre de tissus peuvent exprimer des enzymes de biotransformation, c'est le foie qui est l'organe principal du métabolisme. Il est toutefois possible que certaines isoformes particulières soient spécifiquement exprimées dans un tissu extra-hépatique. C'est par exemple le cas de l'**aromatase** qui chez l'adulte est exprimée dans les ovaires, le placenta, le tissu adipeux, l'os ou dans une moindre mesure, le testicule, mais pas dans le foie, alors que les niveaux d'expression sont très élevés dans le foie fœtal.*

4- La distribution (le transport)

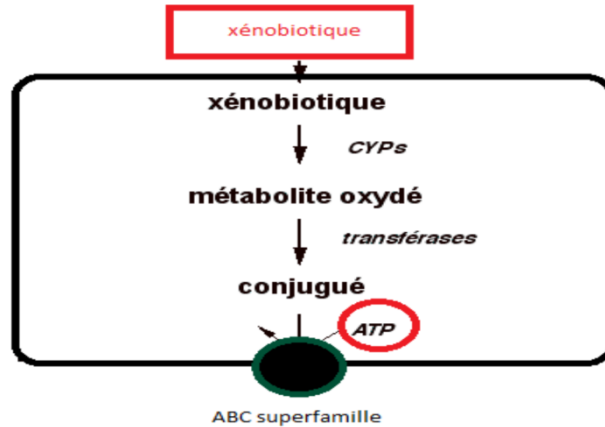
C'est une étape indispensable à la détoxification, elle inclue le transport du métabolite conjugué hydrophile hors de la cellule

Les transporteurs membranaires ont un rôle très important dans l'**absorption** (uptake en anglais) cellulaire ou à l'intérieur des organites et le **relargage** (efflux en anglais) à l'extérieur de la cellule. Ils sont présents dans toutes les cellules, mais ils sont beaucoup plus nombreux dans certaines cellules comme les entérocytes, les hépatocytes, les cellules épithéliales des tubules rénaux, les cellules des barrières hémato-méningée et hémato-testiculaire et du placenta.

En plus de leur rôle physiologique, les transporteurs membranaires peuvent également intervenir dans l'absorption ou le relargage de certains xénobiotiques.

Il existe deux grandes familles de transporteurs membranaires : **les transporteurs ABC** (ATP binding cassette transporters) et **les transporteurs SLC ou SLCO** (solute carrier transporters).

- **ABC (ATP Binding Cassette)**



Les transporteurs ABC ou transporteurs à ATP Binding Cassette forment un vaste ensemble de protéines transmembranaires dont le rôle est le transport unidirectionnel de part et d'autre de la membrane cytoplasmique de diverses substances (ions, stéroïdes, macromolécules...) en utilisant un groupement phosphate comme ligand libéré à la suite de l'hydrolyse d'une molécule d'ATP.

La superfamille des protéines ABC (ATP-binding cassette) présente 7 familles de transporteurs dont certains ont un impact en pharmacologie de par leur capacité à transporter des médicaments. . Il existe 49 transporteurs dont 9 de xénobiotiques

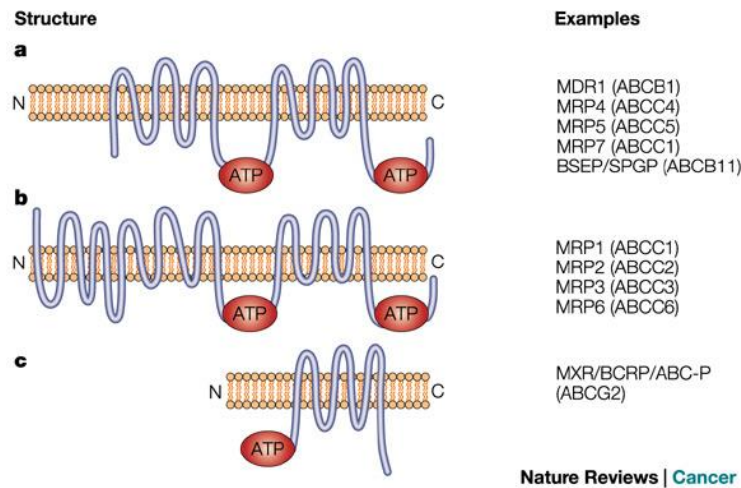
Noms	ABC1	MDR P-gp	MRP	ALD	OABP	GCN20	White BCRP
Sous-familles	ABCA	ABCB	ABCC	ABCD	ABCE	ABCF	ABCG
Membres	12	11	13	4	1	3	5 (+1?)

Ces différents transporteurs participent au phénomène d'efflux, c'est à dire au relargage des xénobiotiques.

Les transporteurs ABC de xénobiotiques se répartissent dans 3 familles :

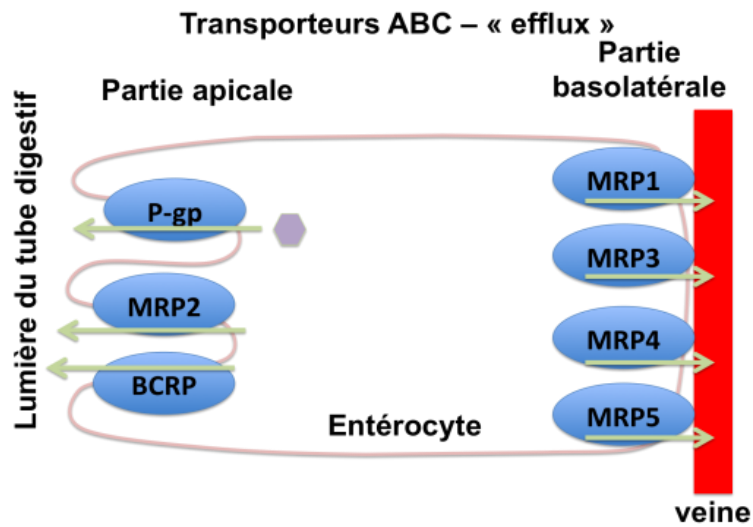
- **ABCB (P-glycoprotéine)** : La P-glycoprotéine (P-gp) également appelée MDR1 (multidrug resistance 1).
- **ABCC (MRPs)** : Les multidrug resistance-associated proteins (MRP ou ABCC) : à ce jour, 9 membres ont été identifiés (MRP1, MRP2, etc.), mais, pour l'instant, il a été démontré que 5 membres (MRP1 à MRP5) participent au transport des xénobiotiques.

- **ABCG** (ABCG2/BCRP): The breast cancer resistance protein (BCRP ou MXR pour mitoxantrone resistance ou ABCG2 pour placentale ABC protein)

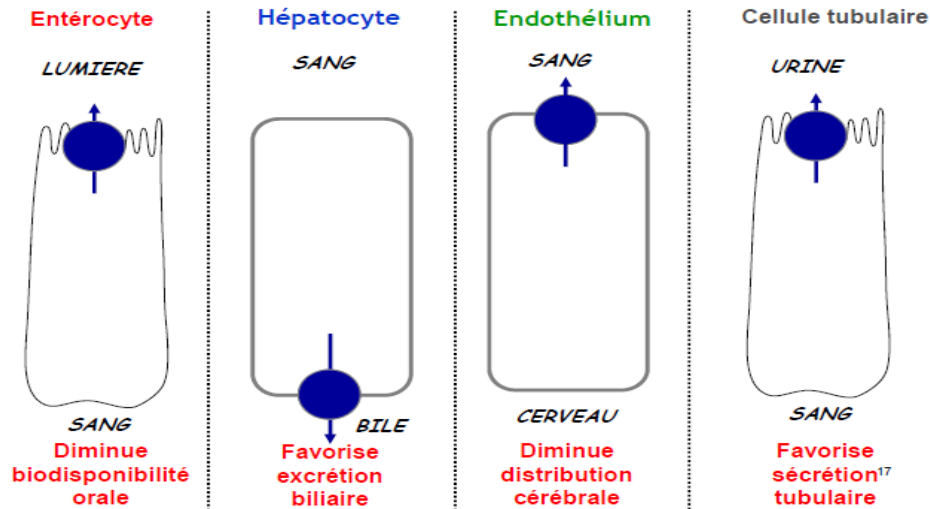


Structure des trois familles des transporteurs ABC

Dans les cellules polarisées, leur distribution est spécialisée : certains sont situés au niveau de la partie apicale, d'autres au niveau de la partie basolatérale. Cette distribution spécialisée est observée par exemple au niveau des entérocytes, ainsi certains transporteurs relarguent les xénobiotiques dans la lumière du tube digestif, d'autres dans les vaisseaux sanguins.



Localisation des transporteurs ABC dans une cellule polarisée



Mécanisme de fonctionnement tissulaire des protéines de transport

- **Les transporteurs SLC**

Les transporteurs SLC «SoLute Carrier» sont des transporteurs actifs secondaires ou indirects. Ils n'utilisent pas directement l'ATP, mais l'énergie produite par une différence de potentiel électrochimique (un gradient d'ions) créé par un transport actif primaire.

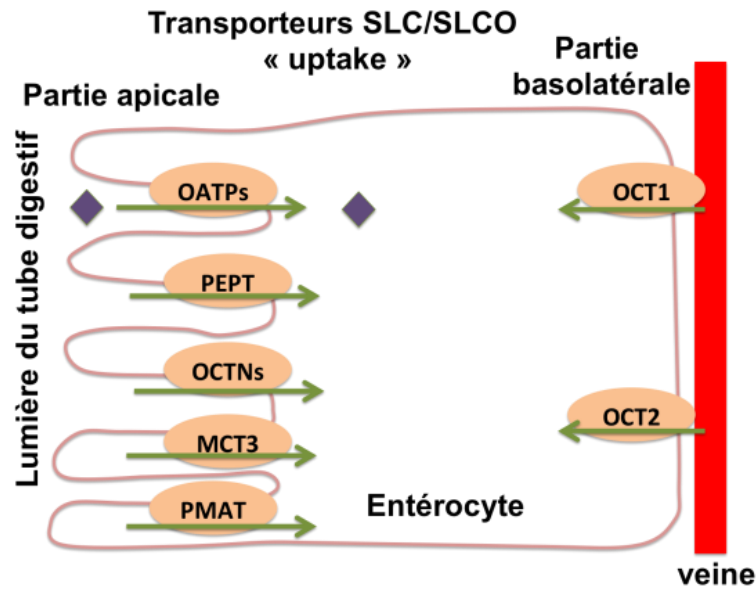
Il existe de nombreux transporteurs SLC qui peuvent être uniports (un seul composé est transporté), antiports (le composé est transporté dans le sens inverse du gradient ionique) ou symports (deux composés sont transportés simultanément, ce système est également appelé cotransport).

Les transporteurs SLC participent à l'absorption cellulaire des xénobiotiques (uptake). C'est également une sous famille vaste avec de nombreux membres :

- les transporteurs d'oligopeptides protons dépendant (ex : PEPT1, PEPT2, PHT1)
- les transporteurs d'anions organiques (ex : OAT)
- les transporteurs de cations organiques (ex : OCT, OCTN)
- les transporteurs de nucléosides (ex : CNT, ENT)
- les transporteurs de mono-amines (ex : PMAT)
- les transporteurs de monocarboxylates (ex :MCT)
- Les transporteurs SLCO permettent l'absorption membranaire des anions organiques (ex : OATP)

En plus des composés endogènes, ces transporteurs participent également à l'absorption de molécules étrangères (uptake).

Leur localisation est spécialisée dans les cellules polarisées. Par exemple, au niveau d'un entérocyte : certains transporteurs sont situés au niveau de la partie apicale de la cellule, d'autres sont situés au niveau de la partie basolatérale.



Les familles identifiées comme impliquées dans le transport des médicaments sont les «Organic Anions Transporting Polypeptide» ou OATPs, les «Organic Cations Transporters» ou OCTs, les «Organic Anions Transporters» ou OATs, les «oligopeptide transporters» ou PEPTs et les «Na⁺/Taurocholate cotransporting polypeptide» ou NTCPs.

- **Caractéristiques communes aux transporteurs membranaires**

Ces différents transporteurs présentent des propriétés communes :

- Ils sont dépendants d'une source d'énergie, soit directement en consommant des molécules d'ATP, soit indirectement. Ce type de passage membranaire ne dépend pas de l'existence d'un gradient de concentration du xénobiotique.
- Les transporteurs peuvent être saturés.
- Les transporteurs peuvent être inhibés.
- Certains transporteurs sont inductibles : en réponse à la présence d'une grande quantité de certains composés, la cellule synthétise plus de transporteurs.
- Ils présentent une certaine spécificité. Tous les xénobiotiques ne peuvent être reconnus par les transporteurs et donc ne peuvent profiter de ce système de passage membranaire. Par contre, le composé reconnu étant pris en charge par le transporteur, il peut ne pas avoir d'affinité pour les lipides. Ainsi des molécules non liposolubles, ionisées ou non, peuvent traverser les membranes cellulaires par ce mécanisme.

L'inhibition et l'induction des transporteurs membranaires peuvent avoir des conséquences importantes sur l'absorption des substances actives et être à l'origine soit de traitements inefficaces par défaut d'absorption ou toxiques par augmentation de l'absorption.

Exemples :

Des jus de fruit modifient certains transporteurs membranaires appartenant à la famille des transporteurs ABC (transporteurs de relargage) et SLC (transporteurs d'absorption).

La substance active talinolol utilisée dans le traitement de problèmes cardiaques peut être absorbée par diffusion passive, mais une fraction des molécules absorbées est relarguée par des transporteurs ABC des entérocytes. Il a été démontré que l'absorption de la talinolol était plus importante si le malade prenait un jus de pamplemousse en même temps que son traitement. Certains composés du jus de pamplemousse inhibent les transporteurs ABC et la fraction de la substance active talinolol normalement relarguée dans la lumière du tube digestif ne l'est plus. La totalité des molécules absorbées par diffusion passive se retrouve donc dans l'organisme et peut être à l'origine d'un surdosage.

Les jus d'oranges et de pommes contiennent des composés qui peuvent inhiber les transporteurs OATP qui sont des transporteurs SLC. Ainsi, si le malade prend un jus de fruits en même temps que son traitement, l'absorption d'une substance active normalement transportée par ces transporteurs sera inhibée. La quantité de substance active absorbée peut alors être insuffisante et le traitement se révélera inefficace.

L'induction des transporteurs peut également modifier l'efficacité d'un traitement et expliquer l'apparition de résistance. C'est d'ailleurs la résistance de certaines cellules aux anticancéreux qui a permis de découvrir les transporteurs ABC. La présence des transporteurs ABC, en plus grande quantité explique également l'émergence d'insectes devenus résistants à certains insecticides. Par contre, l'absence de ces transporteurs peut expliquer une plus grande sensibilité toxicologique de certains individus.

Enzymes du métabolisme et du transport des xénobiotiques (EMTX)

Propriétés communes:

- nombreuses isoformes : Spécificité relative et chevauchante redondantes
- peu efficace
- variabilité d'expression extrême
- substrats exogènes et endogènes

→ Importance dans réponse aux médicaments