

Université des frères Mentouri Constantine 1

Faculté : SNV

Département : Biologie Appliquée

Master 1 : Microbiologie et hygiène hospitalière (MHH)

Matière : Communication et signalisation cellulaire

Enseignante : Dr BENHAMDI A.

Les cytokines sont des glycoprotéines de faible poids moléculaire (8 à 70 kDa) produites par de très nombreux types cellulaires. Elles sont une centaine et classées selon l'**homologie de structures**. Parmi elles on trouve le **TNF- $\alpha$** , les **interleukines**, les **chimiokines** et les **interférons**.

### Rôles

Les cytokines régulent des fonctions biologiques extrêmement variées (prolifération, différenciation, activation, survie ou mort cellulaire).

Elles sont impliquées dans :

- l'inflammation.
- la réponse immunitaire (innée et spécifique).
- l'hématopoïèse.

### Propriétés

- Les cytokines ne peuvent agir que par l'intermédiaire des récepteurs qui doivent être présent sur les cellules.
- Elles peuvent avoir une action autocrine, paracrine ou endocrine
- Une même cytokine peut être produite par plusieurs types cellulaires.
- Une même cellule peut produire différentes cytokines.
- Son activité est brève et généralement locale.
- Elle est comprise entre le nanomole et le picomole.
- Une même cytokine peut avoir plusieurs effets (la pléotropie)
- Un même effet peut être obtenu par différentes cytokines se fixant chacune sur leur récepteur spécifique (redondance).
- La plupart des cytokines entraînent des réactions en cascade en induisant la production d'une autre cytokine par la cellule cible (activité en cascade)
- Elles peuvent avoir un effet antagoniste ex : l'INF- $\gamma$  inhibe la production d'IgE induite par l'IL-4 (antagoniste).

### Principales classes

#### 1) Les chimiokines

La plupart des chimiokines sont produites lors d'une réponse inflammatoire. Elles ont pour rôle d'activer les cellules immunitaires et de les recruter au site de l'inflammation.

#### 2) Le TNF- $\alpha$ ([facteur de nécrose tumorale](#))

Le TNF- $\alpha$  est la plus importante des cytokines pro-inflammatoires. Elle agit au niveau du foie lors d'une infection (en induisant la synthèse de molécules de la phase aigüe de l'inflammation), et agit également au niveau de l'endothélium vasculaire en induisant la synthèse de protéines membranaires qui seront indispensables à la diapédèse des cellules immunitaires.

### 3) Les interférons

Les interférons sont des cytokines dont la production est induite suite à une infection virale, une infection bactérienne, une infection parasitaire ou à la présence de cellule tumorales, et ceci en réponse à la présence d'acide nucléique étranger à l'organisme (Ils ont pour action principale d'interférer avec la réplication virale. Ils ont également une action antibactérienne, antiproliférative et d'activation d'autres cellules immunitaire telles que les cellules NK, les macrophages et les lymphocytes).

### 4) Les interleukines

Ce sont des protéines messagères et régulatrices du système immunitaire. On compte aujourd'hui 35 cytokines sous l'intitulé IL-. Elles permettent la maturation des lymphocytes B, grâce à sa sécrétion au niveau de la moelle osseuse (L'IL-7). la différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocytes T auxiliaire 1 (LTH1) L'IL-18.

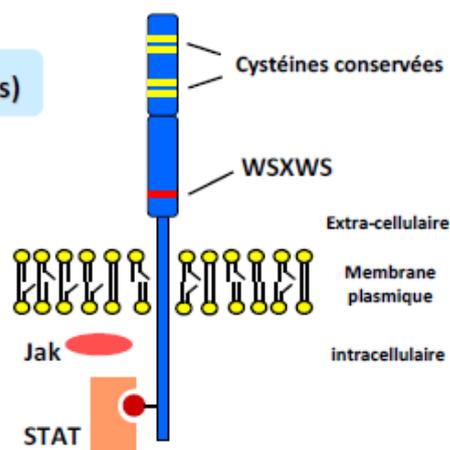
#### Les récepteurs des cytokines :

Les récepteurs des cytokines sont classés en fonction des domaines qui les constituent (selon la présence de motifs communs dans leur structure primaire).

#### Récepteurs des cytokines de classe I (récepteurs des hématopoïétines)

- ✓ Une ou plusieurs copies d'un domaine comprenant:  
2 paires de résidus cystéine conservés  
1 motif conservé WSXWS
- ✓ Signalisation intracellulaire par les protéines JAK et STAT
- ✓ Oligomérisation fréquente

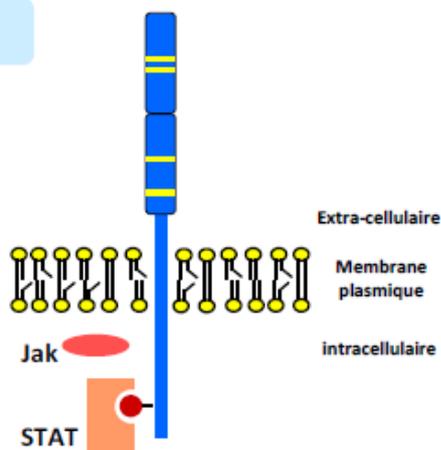
**IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-15, IL-21, IL-23, GM-CSF**



#### Récepteurs des cytokines de classe II (récepteurs des interférons)

- ✓ Organisation extracellulaire similaire au récepteur de type I, mais absence du motif WSXWS
- ✓ Signalisation intracellulaire par les protéines JAK et STAT
- ✓ Oligomérisation fréquente

**IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-10**

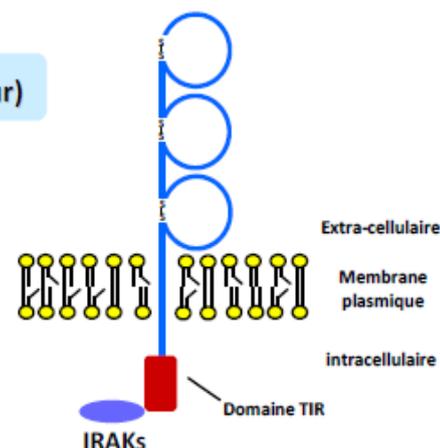


Les hématopoïétines provoquent la prolifération et la différenciation de cellules, donnant naissance aux globules rouges, plaquettes, globules blancs etc...

### Récepteurs de la superfamille des Immunoglobulines ( IL-1 récepteur)

- ✓ Domaine extracellulaire de type Immunoglobuline
- ✓ Domaine cytoplasmique TIR (*Toll/IL-1 receptor*) – Association avec les kinases de la famille IRAK (*IL-1 Receptor associated Kinase*)

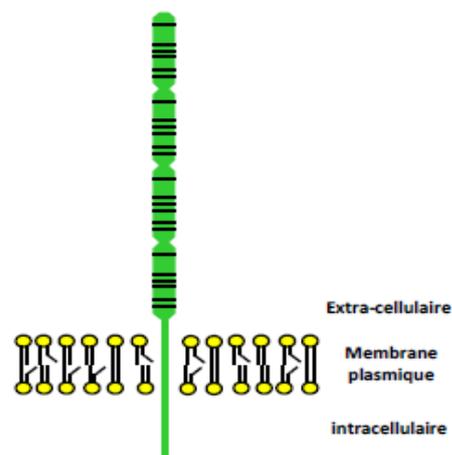
IL-1, IL-18, M-CSF



### Récepteurs des TNF

- ✓ Domaines répétitifs riche en cystéines
- ✓ Récepteur actif : homotrimère
- ✓ Reconnaît également d'autres ligands non classés comme cytokines
- ✓ La fixation du ligand sur le récepteur conduit
  - Soit à une réponse pro-inflammatoire et anti-apoptotique
  - Soit à l'apoptose

TNF, lymphotoxine LT, Fas, CD40L



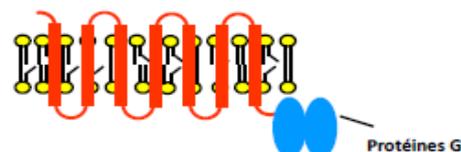
### Récepteurs aux chimiokines

- ✓ Récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplé aux protéines G

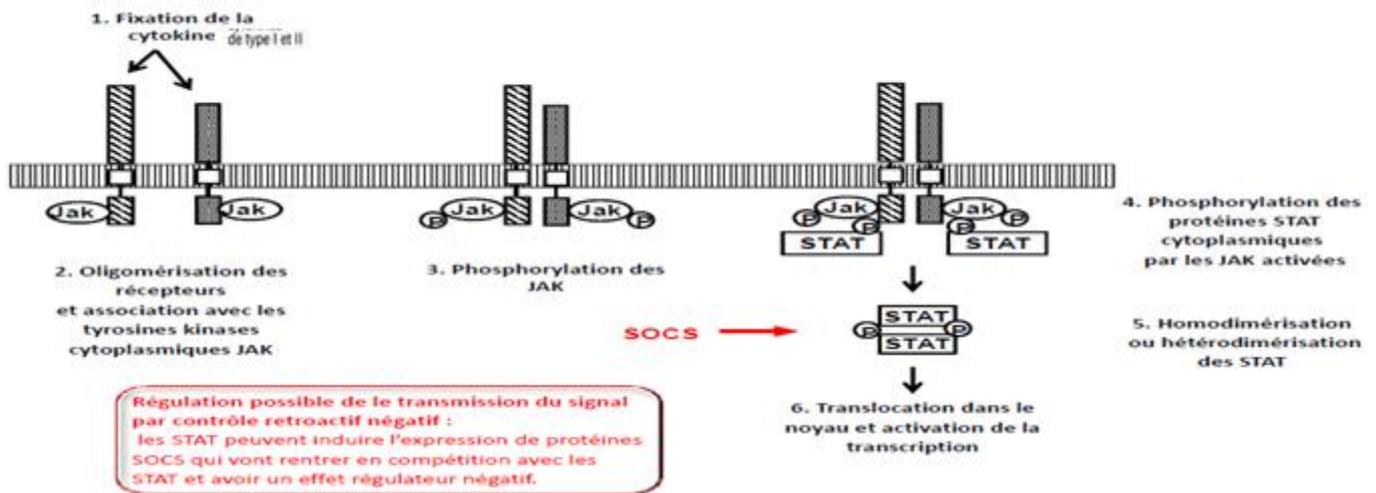
IL-8, RANTES, MIP1,...

Nomenclature :

Chimiokines C	→	CR
Chimiokines CC	→	CCR
Chimiokines CXC	→	CXCR
Chimiokines CX3C	→	CX3CR



**Exemple : Signalisation des récepteurs des hématopoïétines**



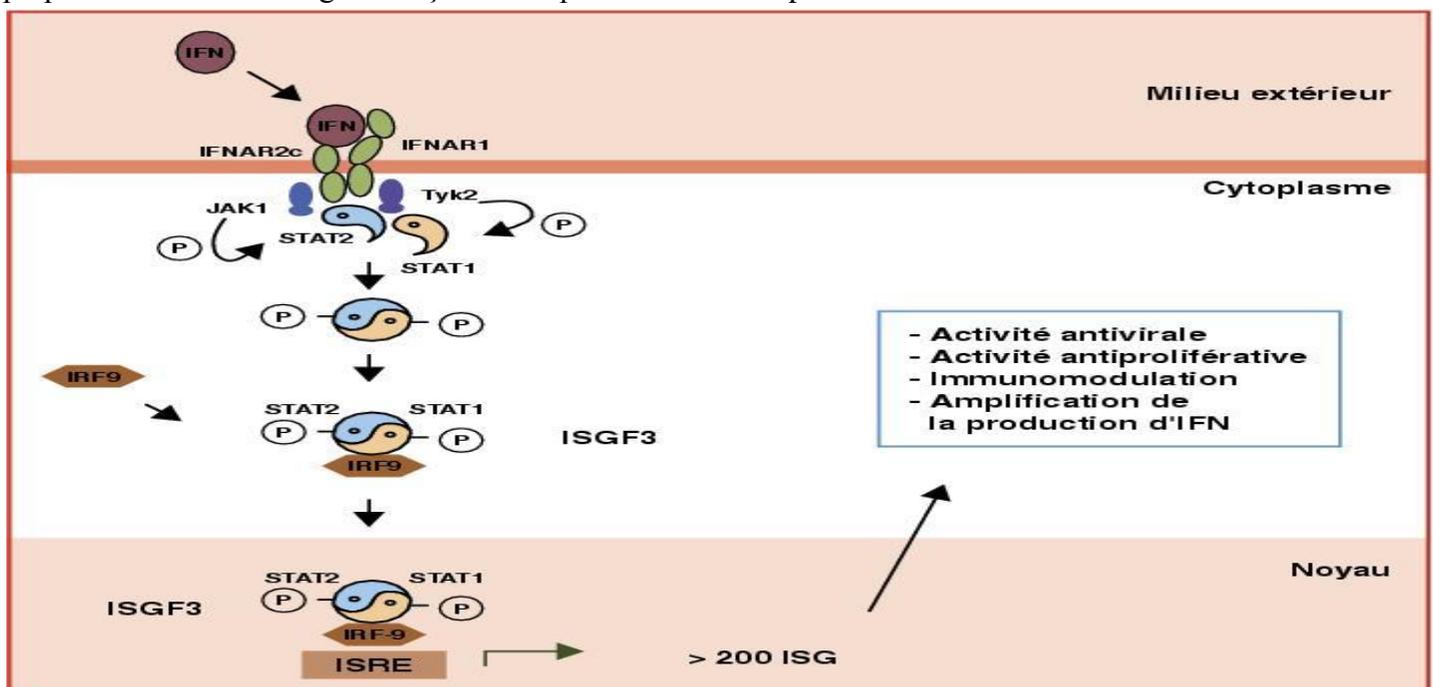
**Figure 1 : Signalisation des récepteurs des hématopoïétines**

A l'exception de certains récepteurs formant des homodimères, les récepteurs sont composés de 2 ou 3 chaînes distinctes :

- une chaîne qui assure la spécificité vis-à-vis du ligand.
- une ou deux chaînes ( $\beta$  et  $\gamma$ ) qui s'associent au complexe chaîne  $\alpha$  + cytokine pour former un récepteur de haute affinité et transmettre le signal.

**Voie de signalisation des interférons :**

Schéma général de la réponse IFN : 3) La liaison de l'IFN au récepteur des cellules voisines (non infectées) active une voie de transduction du signal qui aboutit à l'activation de la transcription de plus de 200 gènes appelés ISG (IFN-stimulated genes) qui codent notamment pour une série de protéines dont certaines préparent la cellule à réagir de façon très rapide à l'infection par un virus.



**Figure 2 : Signalisation par l'IFN.**

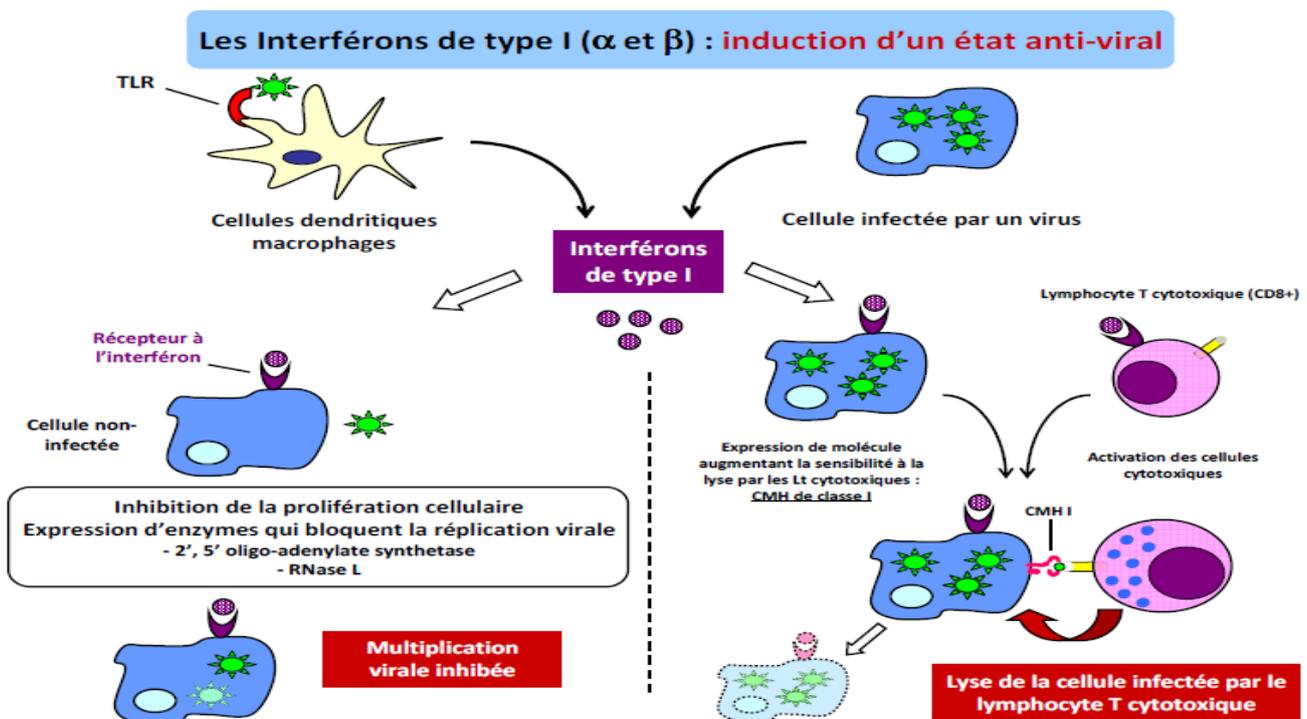
- Une cellule peut percevoir la présence d'une infection virale, soit via une famille d'hélicases qui sont des senseurs intracytoplasmiques de la présence de l'ARN double brin (produit au cours de la réplication des virus), soit via certains récepteurs toll-like (TLR) endosomiaux qui s'activent suite à la liaison de ligands extracellulaires qui témoignent de l'infection d'une cellule voisine (particules virales, acides nucléiques relargués par une cellule infectée...).

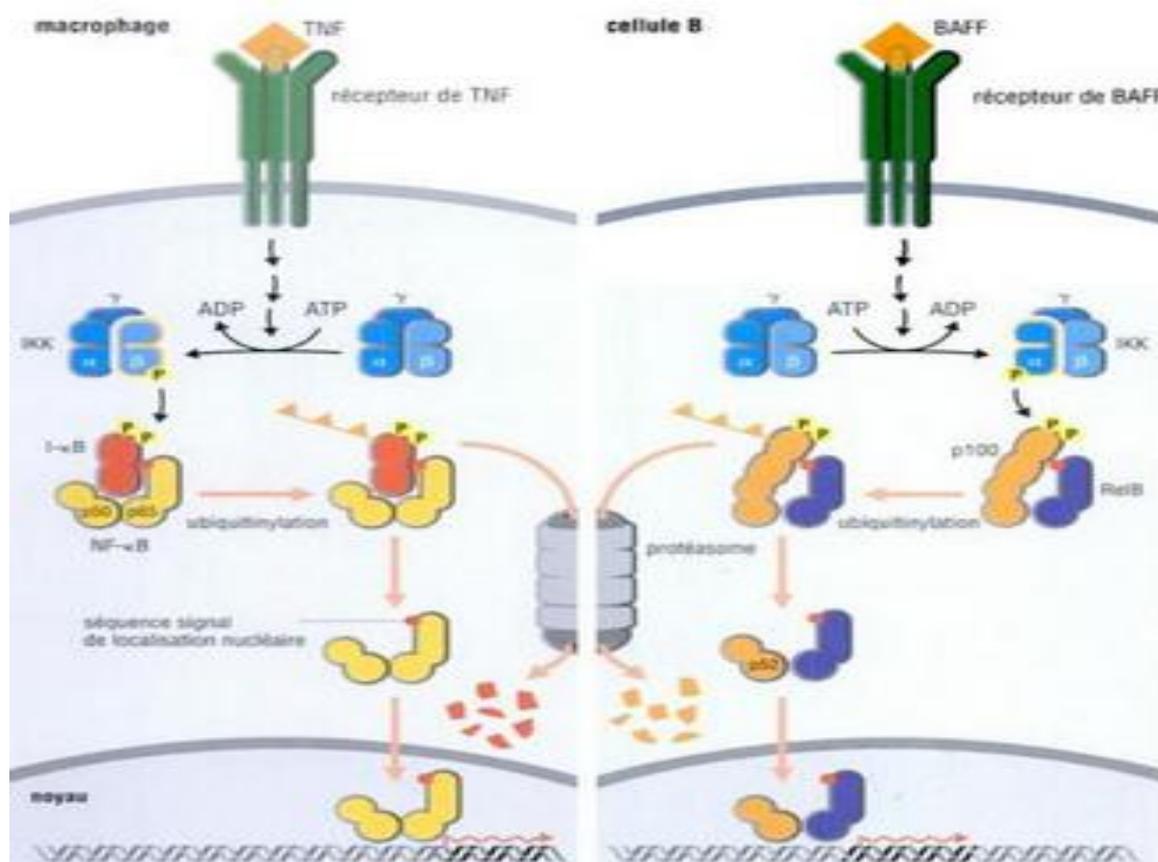
- L'activation de ces senseurs induit la production et la sécrétion de l'IFN.

- L'IFN se fixe à un récepteur hétérodimérique composé des sous-unités IFNAR1 et IFNAR2c et active les kinases associées à ce récepteur : JAK1 et Tyk2.

- Les facteurs STAT1 et STAT2, phosphorylés par ces kinases forment un hétérodimère qui s'assemble ensuite avec le facteur IRF9 (ou p48) pour former le complexe tripartite ISGF3. Celui-ci migre vers le noyau et active plus de 200 gènes (ISG : IFN stimulated genes) impliqués dans la défense antivirale, l'inhibition de la prolifération cellulaire, la modulation de la réponse immunitaire ou l'amplification de la production d'IFN.

D'autres facteurs STAT peuvent également être activés, ce qui peut conduire à l'activation de gènes supplémentaires dans certaines cellules.





**Figure 3 : Activation de NF- $\kappa$ B par le recepteur 1 de TNF dans une voie inflammatoire**

La liaison du TNF au récepteur recrute des composants TRAF du signal qui à leur tour activent le complexe kinase I-KB (IKK).

Dans la plupart des cas IKK est composé de 2 sous-unités protéines kinases (IKK alpha et IKK bêta aussi appelé IKK1 et IKK2) et d'une sous-unité appelée IKKy ou NEMO, qui sert d'adaptateur entre les sous-unités kinases et les activateurs en amont (représentés ici par des flèches noires).

Dans la voie montrée ici, IKKbêta et son activité kinase sont essentielles mais IKK alpha ne l'est pas.

IKKbêta phosphoryle deux résidus sérine voisins sur I-KB, marquent ainsi I-KB pour l'ubiquitinylation suivie de dégradation par protéasome. Un vaste complexe enzymatique cytoplasmique à activité protéolytique. L'élimination de I-KB démasque une séquence de localisation nucléaire dans les sous-unités de NF-KB ce qui permet leur ranslocation dans le noyau, leur liaison à l'ADN et l'activation de la transcription de gène cibles. Les sous-unités de NF-KB vont aussi être phosphorylées, ce qui va moduler leur effet activateur de transcription

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes réactionnels de défense par lesquels l'organisme reconnaît, détruit et élimine toutes les substances qui lui sont étrangères.

Elle est déclenchée par les signaux de danger (DAMP : Danger Associated Molecular Pattern) délivrés par :

- des cellules endommagées (cellules cancéreuses)
- des irritants chimiques (ex : polluants),
- des perturbations physiques (ex : forces mécaniques).
- des agressions biologiques (microorganismes et leurs produits (toxines), Venins).

### **Mécanisme d'inflammation par les agents pathogènes**

Lors d'une exposition à un agent pathogène, la réponse immunitaire s'organise en trois phases successives :

- (i) la réponse innée immédiate qui permet la reconnaissance de l'agent infectieux par des molécules préexistantes (membranaires ou solubles),
- (ii) la réponse inflammatoire aiguë qui consiste en la production de molécules solubles permettant le recrutement de médiateurs cellulaires au point d'infection et la réparation du tissu lésé,
- (iii) la réponse immune acquise qui survient au 4e jour de l'infection mais qui est spécifique de l'agent infectieux.

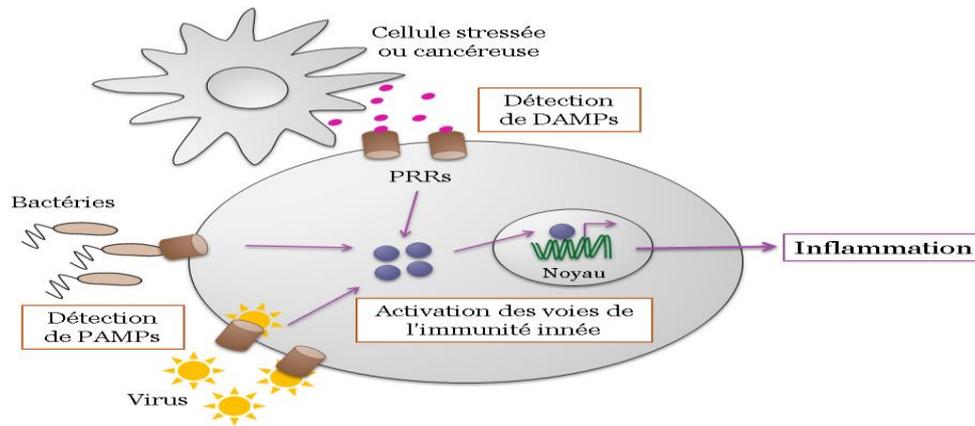
### **Reconnaissance de l'agent infectieux**

Les **PAMP** (Pathogen Associated Molecular Pattern) sont des motifs conservés, exprimés par les micro-organismes pathogènes (non soi, ex : lipopolysaccharides à la surface des bactéries Gram négatives).

Reconnaissance des PAMP par les cellules du système immunitaire : se sont les mastocytes, les macrophages et les cellules dendritiques tissulaires exprimant des récepteurs de type PRR (Pattern recognition receptor).

Activation et maturation des cellules du système immunitaire par les DAMP : ce qui permet la sécrétion des médiateurs de l'inflammation (histamine, cytokines pro-inflammatoires, chimiokines, dérivés lipidiques par exemple),

Activation des cellules endothéliales par ces médiateurs et initiation de la phase vasculaire de la réponse inflammatoire.



### Les motifs pathogéniques ou PAMPs

Chaque groupe de micro-organismes possède un certain nombre de PAMP caractéristiques. Parmi ces PAMP on trouve :

- le lipopolysaccharide (LPS) : bactéries Gram négatives
- la flagéline : bactéries flagellées
- les mannanes : champignons, levures
- les ARNdb : virus à ARN
- le mannose : bactéries
- etc...

### Les récepteurs

Les PRRs sont exprimés par toutes les cellules de l'immunité innée. On distingue quatre types de récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires :

- les récepteurs solubles,
  - les récepteurs membranaires stimulant la phagocytose,
  - les récepteurs membranaires stimulant des voies de signalisation
- et les récepteurs cytoplasmiques.

Certains PRRs sont membranaires, d'autres sont cytoplasmiques, ce qui permet un repérage efficace du pathogène.

### La reconnaissance des PAMPs par les PRRs.

La reconnaissance d'un PAMP par un PRR peut en particulier déclencher :

- la phagocytose
- l'activation de la cellule et la mise en place de mécanismes effecteurs.

### L'activation différentielle des cellules

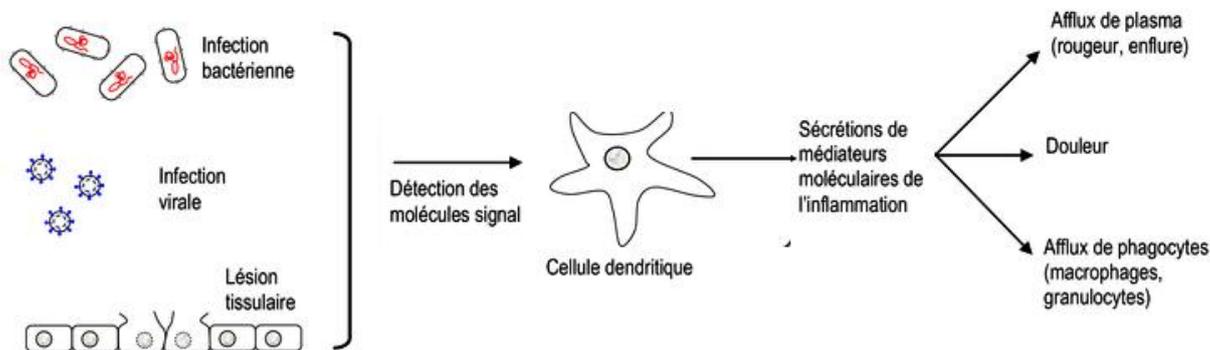
La reconnaissance de motifs pathogéniques conservés par les cellules immunitaires innées permet d'instaurer un premier degré de spécificité de la réponse.

En fonction de la nature du pathogène reconnu on observe une activation différentielle des cellules infectées. Si par exemple les cellules reconnaissent un motif viral on observera alors une induction locale de la synthèse d'interférons et secondairement l'activation, la prolifération et la différenciation de clones lymphocytaires T cytotoxiques au niveau des organes lymphoïdes secondaires.

Les cellules immunes résidentes des tissus jouent donc le rôle de cellules "sentinelles" puisqu'elles réagissent rapidement suite à la détection d'un danger.

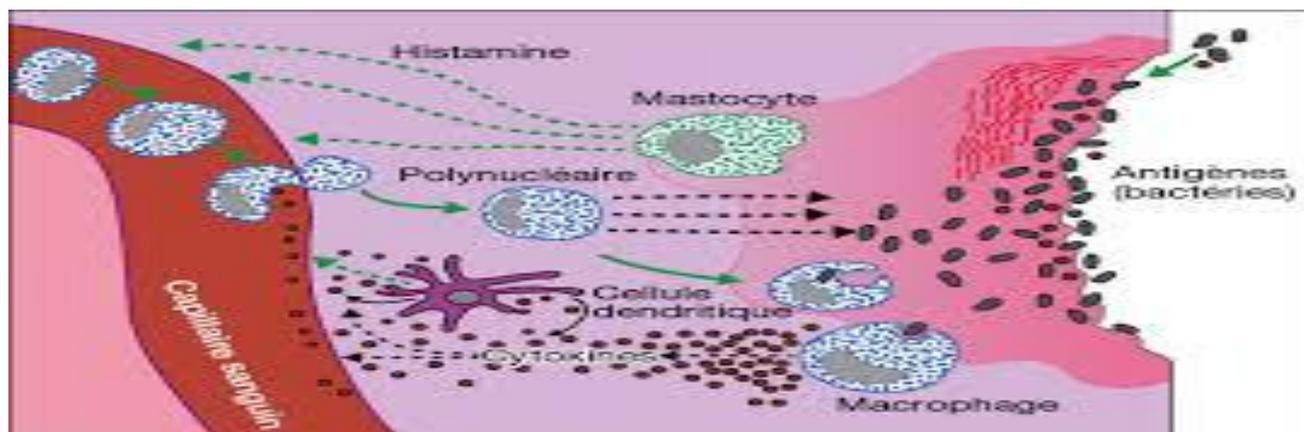
### Activation et maturation des cellules du système immunitaire

La détection des agents infectieux par les des récepteurs présents chez les leucocytes (les mastocytes, les macrophages, les cellules dendritiques) entraîne la sécrétion des médiateurs chimiques de l'inflammation.



### Activation des cellules endothéliales par les médiateurs et initiation de la phase vasculaire de la réponse inflammatoire.

Sous l'influence de ces médiateurs chimiques de l'inflammation, les capillaires sanguins se dilatent, **le flux sanguin qui draine le site inflammatoire est plus important**, les cellules des capillaires s'écartent, permettant un passage facilité des leucocytes (le recrutement de phagocytes, en particulier les neutrophiles) du sang vers les tissus, mais aussi un passage de la lymphe : cela induit **chaleur, rougeur, gonflement**. La stimulation des terminaisons nerveuses provoque une sensation de **douleur**.



### Les médiateurs de l'inflammation

En réponse à l'activation des cellules présentes dans le tissu infecté, ces dernières libèrent des médiateurs de l'inflammation. Les conséquences fonctionnelles de cette activation sont l'élimination du pathogène (par ex. par phagocytose) et/ou la réparation de la lésion (remodelage de la matrice extracellulaire).

#### \* L'histamine

C'est une amine vasoactive stockée dans les granules des mastocytes et des basophiles. Les mastocytes activés les DAMP, PAMP ou par les C3a et C5a, libèrent l'histamine stockée dans leurs granules dans le milieu extracellulaire.

L'histamine augmente la perméabilité vasculaire et permet la contraction des muscles lisses localement. Elle agit aussi au niveau de système nerveux et provoque la sensation de douleur.

#### \* Les cytokines pro-inflammatoires

- TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ )

- IL-1 (Interleukine-1) L'IL-1 est sécrétée par les leucocytes, mais aussi les cellules endothéliales, les fibroblastes, présents dans tous les tissus. Induction de la fièvre. Il stimule l'expression de molécules d'adhésion au niveau de l'endothélium vasculaire favorisant ainsi la migration des leucocytes circulants vers le site enflammé.

- IL-6 (Interleukine-6) L'interleukine-6 est produite par les phagocytes (macrophages et cellules dendritiques) et les cellules endothéliales en cas d'inflammation.

- IFN (interférons)

- l'IL-12

- l'IL-18,

#### \* Les chimiokines

#### \* Autres médiateurs de l'inflammation

##### Les médiateurs lipidiques de l'inflammation

Lorsqu'une cellule détecte un signal de danger, les TNF $\alpha$  active la phospholipase A2. Cette enzyme transforme les acides gras de la membrane plasmique de la cellule en leucotriènes, prostaglandines.... Ces

composés provoquent l'augmentation de la dilatation des vaisseaux et leur perméabilité, facilitant l'arrivée des leucocytes sur le site de l'inflammation.

### **Les protéines de la phase aigües**

Elles sont produites par les hépatocytes (cellules du foie) au moment de la phase aigüe de l'inflammation. Exemple : CRP (C-Reactive Protein) et SAP (Serum Amyloid-P). Elles favorisent la phagocytose des pathogènes par les macrophages.

La CRP est produite rapidement en réponse à l'IL-6, et son dosage dans le serum est utilisé en clinique pour diagnostiquer une inflammation.

### **Le système des kinines**

La bradykinine est un peptide produit suite à l'activation du système de coagulation sanguine. C'est vasoactif très puissant qui induit la dilatation des veinules, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la contraction locale des muscles lisses, événements favorisant le recrutement de leucocytes.

Comme l'histamine, les prostaglandines et la bradykinine participent au déclenchement de la sensation douloureuse.

### **Les enzymes et le système de la plasmine : remodelage tissulaire**

Le lysozyme produit par les macrophages dégrade les protéoglycanes de la paroi bactérienne (directement accessible sur les bactéries Gram+). L'urokinase, la collagénase, l'élastase, ainsi que les métalloprotéinases (MMP) détruisent la matrice extracellulaire, ce qui favorise le remodelage tissulaire, et facilitent ainsi la migration des cellules immunitaires vers le site inflammé.

### **Les protéines microbicides et les dérivés oxygénés**

Les défensines et cathélicidines sont de petits peptides chargés positivement, capable de s'insérer dans les membranes contenant des phospholipides de charge négative (comme les bactéries Gram-), et de former ainsi des canaux perméables capables de lyser les pathogènes (bactéries, champignons, et même virus comme Herpes simplex)

### **Définition :**

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).

### **Les cibles des médicaments :**

- L'effet d'un médicament est initié par sa liaison avec une macromolécule de l'organisme appelée cible moléculaire.

- Le gros de l'activité des médicaments porte donc sur les activités enzymatiques ou des interactions avec des récepteurs de membrane.
- La cible est généralement une protéine cellulaire, et plus rarement de l'ADN (pour les anti-cancéreux) ou de l'ARNm.
- Les deux classes de cibles les plus importantes sont les récepteurs membranaires des médiateurs (45% des cibles actuelles).
- Les enzymes (28%).
- Les canaux ioniques (5%)
- Les récepteurs nucléaires (2%) sont d'autres cibles potentielles des médicaments.

### L'effet thérapeutique des médicaments :

L'effet thérapeutique d'un médicament dépend de :

=> la cible moléculaire et son fonctionnement

=> le(s) mécanisme(s) biochimique(s) permettant la réponse de la cellule, appelés voies de transduction ou signalisation.

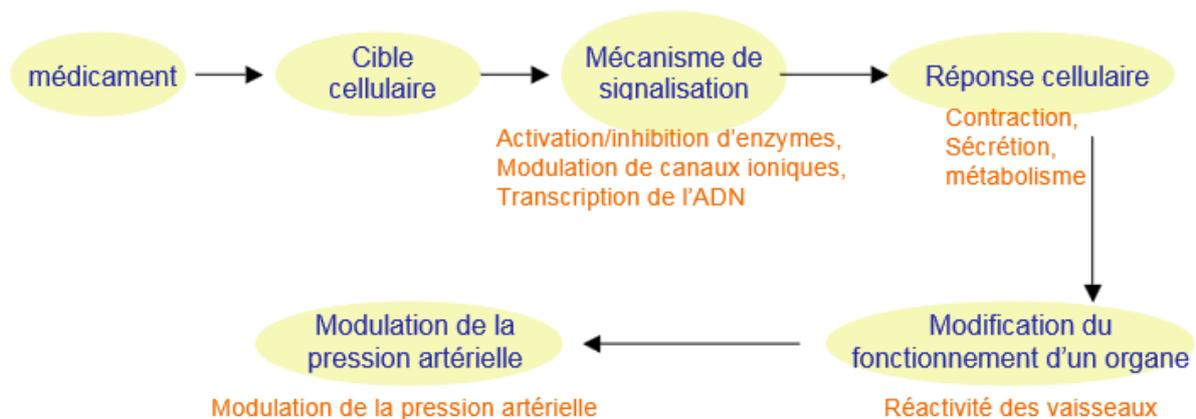


Figure : Les effets thérapeutiques des médicaments

### 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-oxygénase (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 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 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),

### **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 « 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)

- 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**

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.

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

Quelques exemples :

**Bloqueurs des canaux calciques**, potassiques, digitaliques (= inhibiteurs de l'ATPase membranaire Na-K, sont utilisés en cardiologie pour favoriser la contraction myocardique),

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).

## Les récepteurs couplés à des protéines G

### Exemple :

La morphine et les récepteurs opiacés

La morphine est un analgésique (contre la douleur) qui interagit via les récepteurs opiacés qui sont situés dans le Système Nerveux Central avec une répartition anatomique très particulière.

## Les récepteurs liés à des enzymes

### Exemple de l'insuline

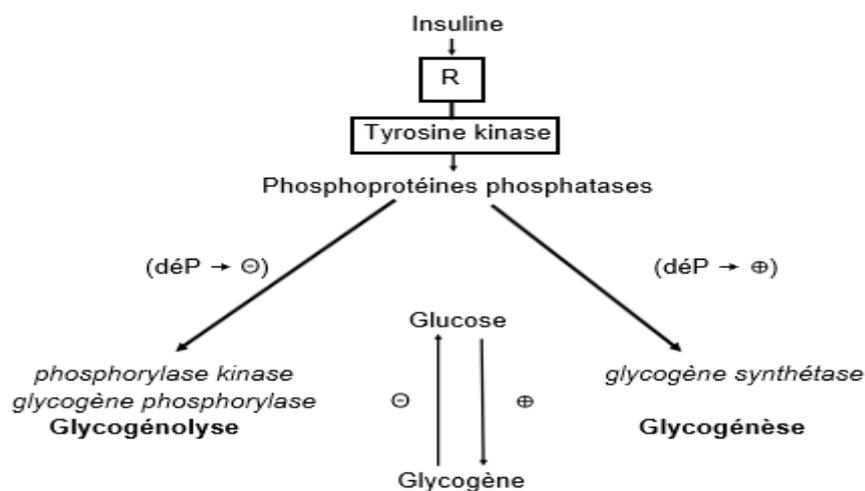
#### Effet nucléaire

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.

#### Effet membranaire

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.



## Les récepteurs nucléaires

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.

### Exemple des œstrogènes

• 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 1ère phase du cycle menstruel.

### Les autres cibles des médicaments

Toute protéine de l'organisme peut être un site de liaison potentiel d'un médicament. Si cette liaison modifie une réponse cellulaire, cette protéine est considérée comme cible du médicament. Quand un médiateur endogène est présent, on parle de récepteur, sinon on parle de cible. Différentes protéines sont impliquées dans les transports membranaires : - les canaux calciques - les canaux potassiques - les canaux sodiques - les pompes  $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$  - les pompes  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  - les co-transporteurs ioniques - les transporteurs des neuromédiateurs

Les cibles sont des enzymes de rôles différents.

### Réticulum sarcoplasmique stockant le calcium

1) Les enzymes des grandes voies métaboliques et des protéines microtubulaires

- HMG CoA réductase - Xanthine oxydase, contrôle le métabolisme des purines (adénine, guanine) - Dihydrofolate réductase ou DHFR, nécessaire à la synthèse des purines - Topo-isomérase II, coupe les deux brins d'ADN et les déroule - Protéines microtubulaires pour le trafic des protéines

2) Les enzymes impliquées dans le métabolisme des médiateurs

- Acétylcholinestérase, dégrade l'acétylcholine - Monoamine-oxydase ou MAO, règle le métabolisme d'hormones comme la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine, cible des antidépresseurs - Enzymes de conversion de l'angiotensine I et II, la II étant un puissant vasoconstricteur provoquant une hypertension - Cyclo-oxygénases, qui forment les prostaglandines

3) Les enzymes de voies de signalisation cellulaire

- Phosphodiésterases des nucléotides cycliques (AMP) - Phospholipases, hydrolysent la phospholipase C - Protéines kinase et tyrosine kinase - Protéines phosphatases

### Pathologies liés aux récepteurs couplés aux protéines G

#### Pathologies liées à la sous-unité $\alpha$ .

#### Mutations des sous-unités $\alpha$ :

Tumeurs de l'hypophyse, ovariennes ou corticosurréaliennes dues à des mutations de  $\alpha$ s.

#### Cholera

Inhibition de l'activité GTPasique de  $\alpha$ s et augmentation de [AMPc] (modification covalente par la toxine cholérique) → Inversion des transports d'eau et de chlore : diarrhées.

#### Pathologies liées aux récepteurs qui peuvent être activé ou inactivé.

Activation constitutive: due à des mutations du récepteur ou à la présence d'auto-anticorps antirécepteurs.

#### \*Mutations

- la rétinite pigmentaire



mutations au niveau C-terminal de la rhodopsine  
empêchement de la désensibilisation du récepteur

masquage des sites de phosphorylation par la GRK1  
dégénérescence de la rétine.

### \*Inhibitions

Récepteur sensible aux ions  $Ca^{2+}$  et troubles du métabolisme calcique

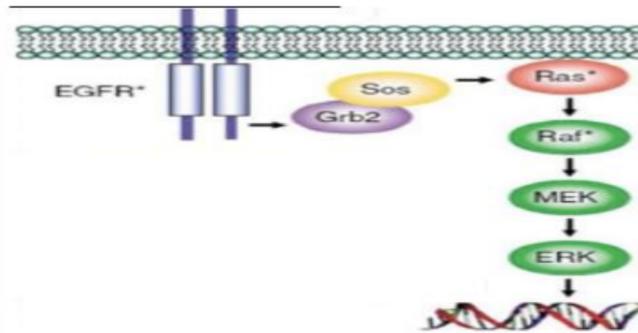
### Pathologies liées à un défaut de liaison des récepteurs et de la protéine G

**Coqueluche** : pas de fixation de  $\alpha_i$  au récepteur → augmentation [AMPC] → sécrétion massive de liquide responsable de la toux.

### Pathologies liées aux récepteurs des tyrosines kinases

## VOIE DES MAP KINASES :

- Activation du récepteur = **Grb2** (protéine adaptatrice) facilite l'accès de **SOS** au récepteur = activation de **Ras** (protéine G) = activation de **Raf** = cascade d'activation de kinases avec **amplification**.



#### En pathologie :

Mutations activatrices de ces protéines entraînent des cancers (ce sont des proto-oncogènes)

- Ras muté dans 90% des **cancers pancréatiques**
- B-Raf muté dans 70% des **mélanomes**
- EGFR muté dans 20% des **glioblastomes** ...

#### Traitement:

Industrie pharmaceutique découvre de plus en plus **d'inhibiteur spécifiques** de ces protéines (ex PLX4032 qui bloque spécifiquement B-Raf et est donc utilisé spécifiquement chez les patients atteints de mélanome et présentant la mutation B-Raf).

### Pathologies liées aux récepteurs des canaux ioniques

#### Hyperthermie maligne

Il s'agit d'une complication **rare** de l'anesthésie générale, déclenchée par des agents halogénés entraînant un **hypermétabolisme musculaire**.

Elle est la conséquence d'une mutation dans le canal récepteur à la ryanodine : sous une influence extérieure (dérivé halogéné) il y a une ouverture incontrôlée des canaux calcium avec la libération massive de calcium à l'intérieur du sarcomère et donc une contraction incontrôlée et simultanée de tous les muscles squelettiques.

#### Physiopathologie :

- Trouble de l'homéostasie calcique dans la cellule musculaire ;
- Dysfonctionnement des canaux calciques (récepteur à la ryanodine RYR1 et récepteur aux dihydropyridines)
- Élément initial : élévation du calcium libre myoplasmique qui entraîne une cascade de destruction dans la cellule musculaire)

#### Conséquences :

- Rigidité musculaire : précoce (localisée aux muscles masséters ou aux membres inférieurs) ou plus tardive (généralisée, gênant la ventilation mécanique)
- Acidose respiratoire
  - troubles du rythme cardiaque
  - insuffisance rénale oligoanurique
  - troubles de l'hémostase

