

5.

Chapitre V

NOTIONS GÉNÉRALES SUR LES RÉCEPTEURS DES MÉDICAMENTS

A. BENSAXHRIA

5.1. Introduction

Les récepteurs sont des protéines susceptibles de recevoir des signaux chimiques de l'extérieur d'une cellule. Ces signaux provoquent une réponse cellulaire ou tissulaire, par exemple, un changement dans l'activité électrique.

5.2. Récepteurs membranaires

Entre la fixation du médicament sur son récepteur et l'apparition de l'effet, on distingue deux étapes :

Première étape : elle correspond à la synthèse de messagers intracellulaires appelés aussi seconds messagers. Les seconds messagers ont pour rôle l'activation des protéines kinase, ils sont le résultat de l'aboutissement d'une cascade de réactions biochimiques déclenchées par la fixation du médiateur et/ou le médicament sur son récepteur. Parmi les récepteurs membranaires couplés à la protéine G comme 2^d messenger, on cite ceux de:

- AMPc
- GMPc
- Acide arachidonique
- Diacylglycérol (DAG)
- Calcium cytosolique

Deuxième étape : elle correspond à la phosphorylation des protéines cibles et/ou intervention des calcioprotéines. La synthèse de messagers intracellulaires aboutit à l'activation des protéines kinase (enzymes phosphorylant des protéines) ou à l'activation des calcioprotéines

par liaison des ions de Ca^{2+} . Il existe différents types de calcioprotéines et de protéines kinase, on cite par exemple :

- Les Tyrosyl-protéines kinase : (membrane, cytosol).
- Les Séryl/thréonyl – protéines – kinases : (cytosol)

5.2. Canaux ioniques voltage

Les canaux ioniques sont des protéines transmembranaires qui permettent le passage sélectif des ions. Ce passage s'effectue lorsque la structure moléculaire du canal, qui définit son état fonctionnel (repos, activé, inactivé) le permet. Le passage de l'état de repos à l'état activé sous l'influence de la dépolarisation est rapide. Les canaux voltage-dépendants possèdent deux détecteurs de potentiel de membrane l'un d'entre eux est assimilé à une porte rapide (ouverture fermeture en quelques millisecondes) l'autre à une porte lente (en quelques dizaines de millisecondes). Les médicaments qui interagissent sur les canaux ioniques voltage-dépendants se fixent sur le site de reconnaissance qui fait partie du canal.

Mécanisme d'action des médicaments interagissant avec les canaux ioniques voltage-dépendants

L'accès et l'affinité apparente du médicament pour son site de reconnaissance dépendent de l'état fonctionnel du canal. En effet, certains médicaments modulateurs de canaux ioniques sont responsables d'une augmentation de l'ouverture de ces canaux par fixation sur le site de reconnaissance lorsque le canal en question est activé et maintenu dans cet état. Ils sont responsables de la diminution de l'ouverture des canaux par fixation sur le site de reconnaissance lorsque le canal est inactivé et maintenu dans cet état en entrant et en obstruant un canal ouvert (mécanisme d'action des anesthésiques locaux) ou en se fixant et en inactivant un canal activé au repos.

5.3. Récepteurs liés à l'ADN

Les récepteurs liés à l'ADN sont des protéines intranucléaires. Les récepteurs des stéroïdes et le récepteur de la dioxine, au repos, sont associés à une protéine de type HSP de 90 kD qui joue le rôle d'inhibiteur. La liaison du ligand sur le récepteur provoque une dissociation de la protéine HSP 90 et une activation (phosphorylation) de ce dernier. Le récepteur activé se lie à l'ADN sous forme de dimère.

Les récepteurs de la vitamine A et des hormones thyroïdiennes ne sont pas associés à une HSP. Ils sont présents dans le noyau sous une forme à haute affinité pour l'ADN, en l'absence de ligand, ces récepteurs exercent un effet répresseur qui disparaît lorsque le ligand se fixe sur son récepteur à activation apparente de la transcription du gène, c'est-à-dire la synthèse d'ARNm (ARNp).

Sur l'ADN l'intervention se fait avec des séquences de 12 – 15 paires de bases localisées dans la région promotrice nommée HRE (hormon response element).

Expression de l'activation des récepteurs liés à l'ADN

Glucocorticoïdes : synthèse de nombreuses protéines telles que la lipocortine.

Aldostérone : il réduit la synthèse de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase de la membrane basolatérale et du canal sodique de la membrane apicale de la cellule épithéliale.

Dioxine : elle induit la synthèse du Cyt P450 et de l'UDP-Glucoronyltransférase.

Bibliographie

- John C. Foreman; Torben Johansen; Alasdair J. Gibb (27 June 2011). Textbook of Receptor Pharmacology, Third Edition. CRC Press. ISBN 978-1-4398-8757-8.
- Pharmacology of G Protein Coupled Receptors. Academic Press. 8 September 2011. ISBN 978-0-12-385953-2.
- Mécanisme d'action des médicaments agissant sur des récepteurs (résumé) » Analytical Toxicology. (2017, April 13). Page web <https://www.analyticaltoxicology.com/mecanisme-daction-medicaments-agissant-recepteurs-resume/>