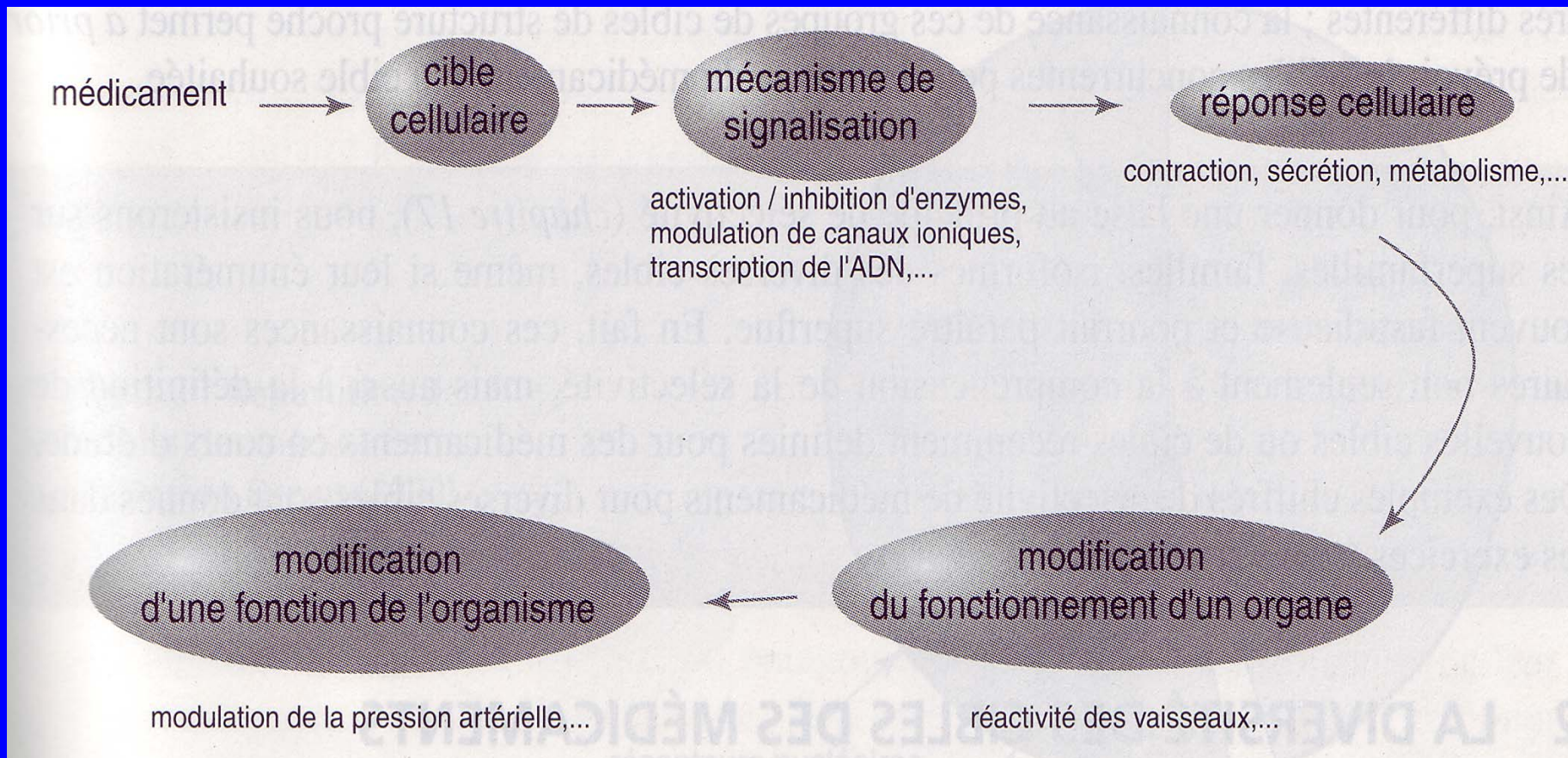


Pharmacologie spéciale FARM 2146 - MP Mingeot

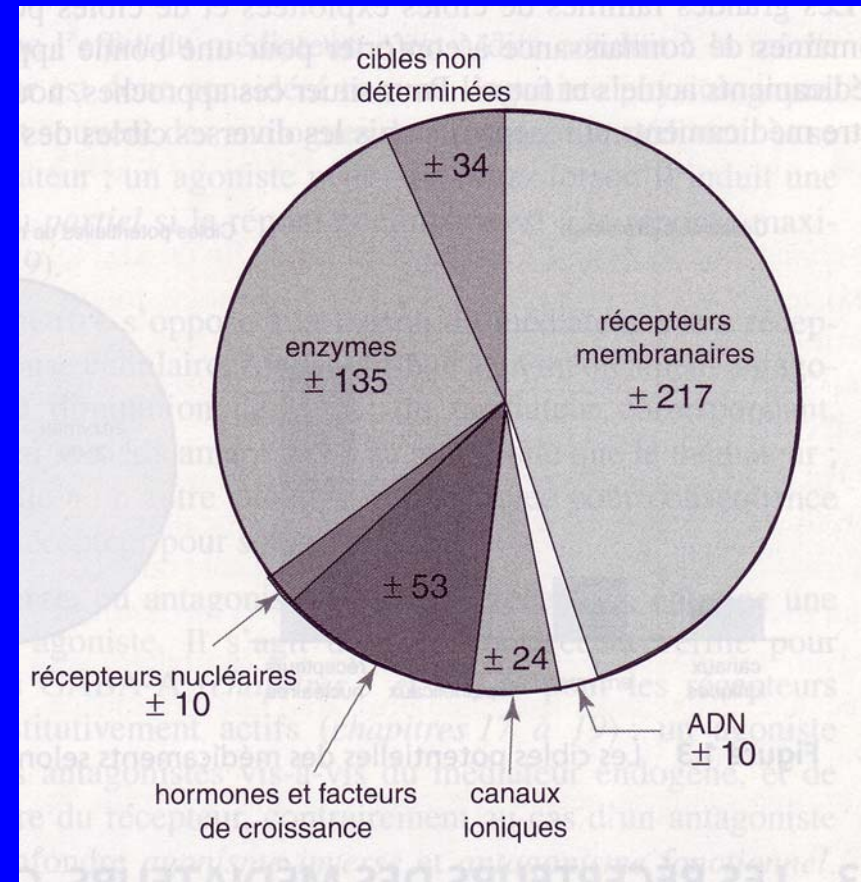
- Cibles pharmacologiques
- Transmission de l'information



- Cibles pharmacologiques
- Transmission de l'information
- Transmission
 - Dopaminergique
 - Sérotoninergique
 - Histaminoergique
 - Gabaergique
 - Glutamatergique

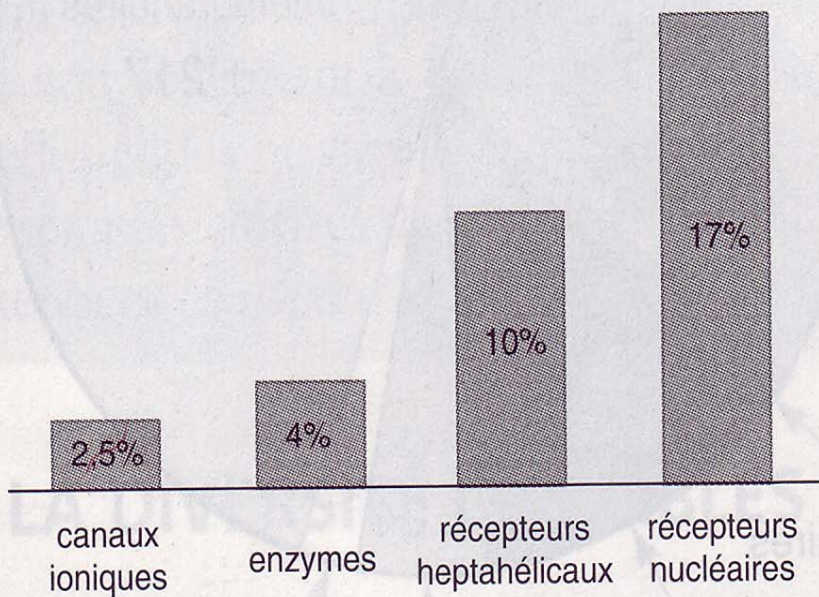
TARGETS FOR DRUG ACTION

- Receptors
- Ion channels
- Enzymes
- Transporters
- Growth factors and hormones
- Unknown

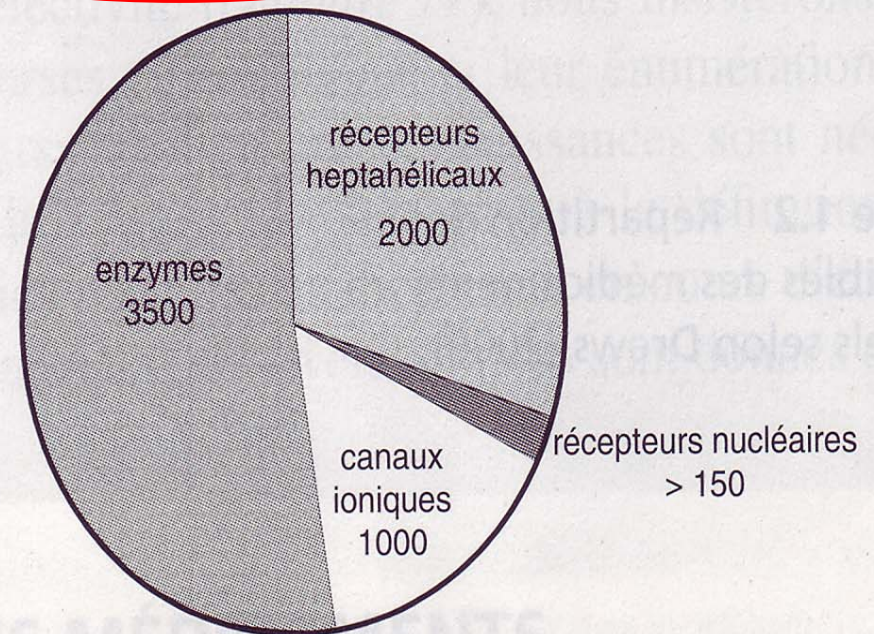


TARGETS FOR DRUG ACTION

Cibles déjà exploitées

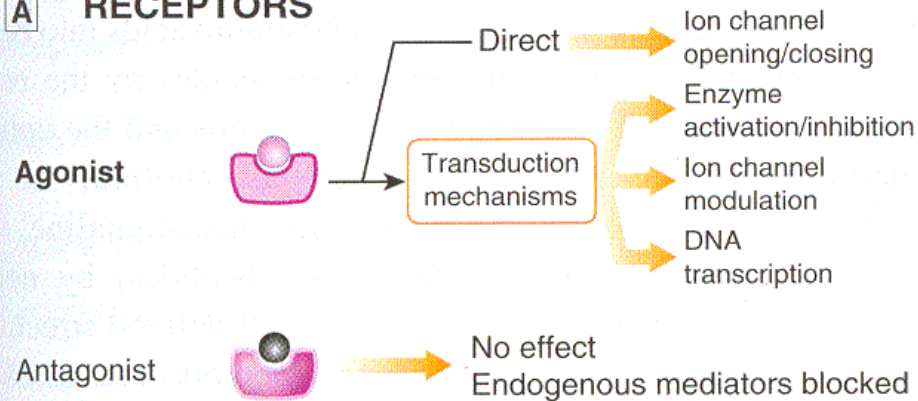


Cibles potentielles de médicaments

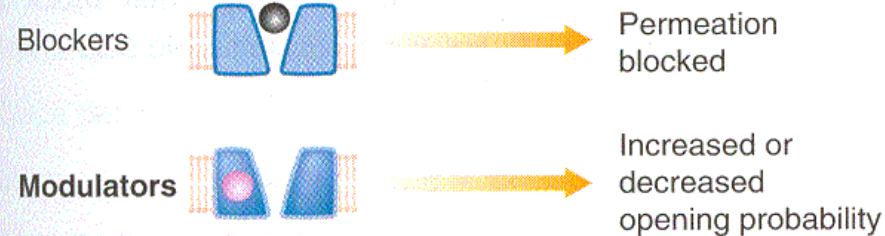


TARGETS FOR DRUG ACTION

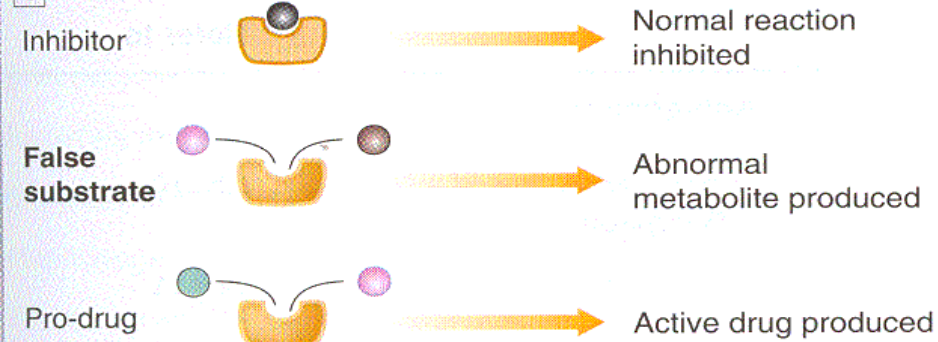
A RECEPTORS



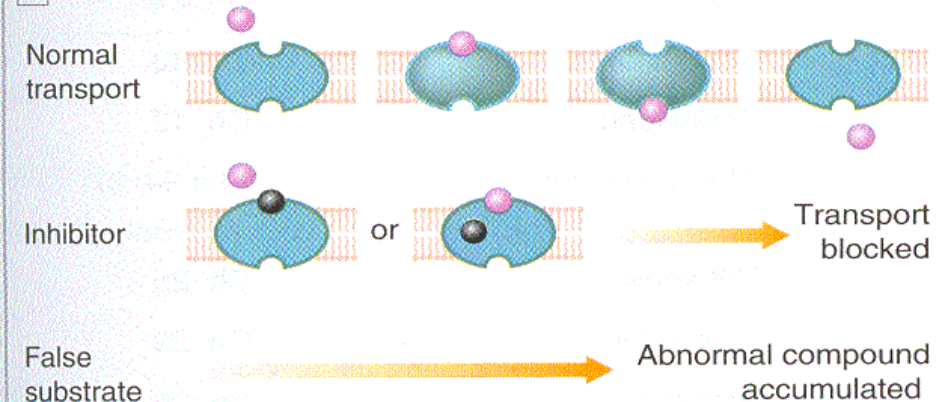
B ION CHANNELS



C ENZYMES



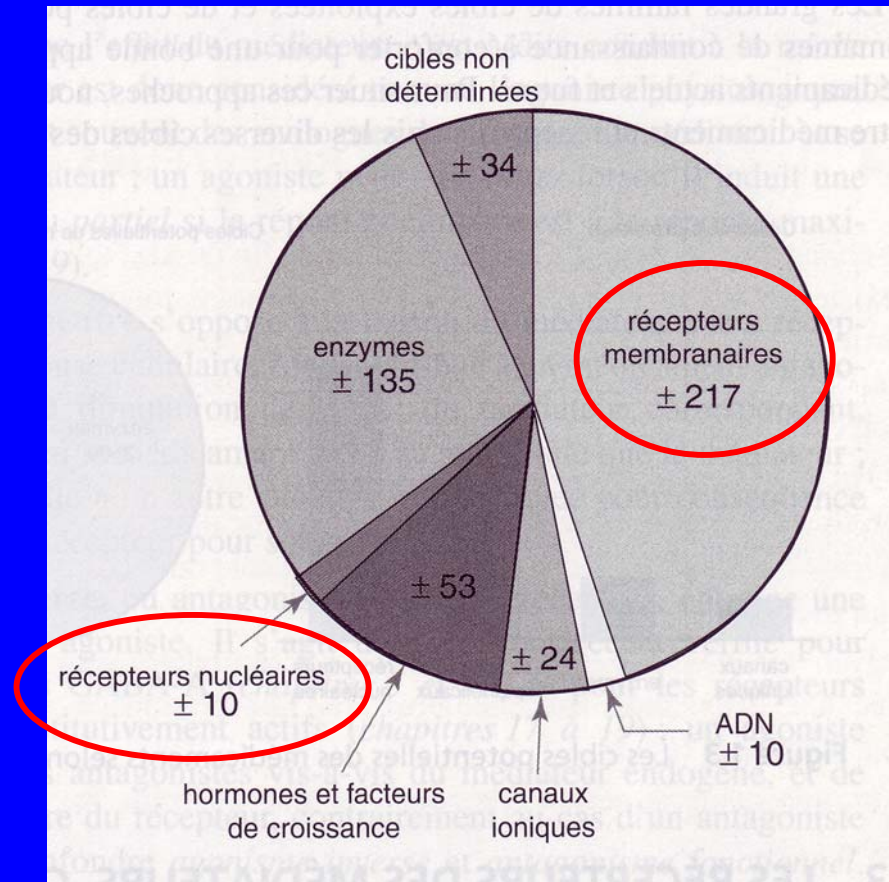
D TRANSPORTERS



● Agonist/normal substrate
 ● Antagonist/inhibitor
 ● Abnormal product
 ● Pro-drug

TARGETS FOR DRUG ACTION

- **Receptors**
- Ion channels
- Enzymes
- Transporters
- Growth factors and hormones
- Unknown



TARGETS FOR DRUG ACTION

Receptors

Receptors	Agonists	Antagonists
Nicotinic Ach receptor	Acetylcholine Nicotine	Tubocurarine α -bungarotoxin
Beta-adreno-receptor	Noradrenaline Isoprenaline	Propranolol
Histamine (H1-receptor)	Histamine	Mepyramine
Histamine (H2 -receptor)	Impromidine	Ranitidine
Opiate (μ -) receptor)	Morphine	Naloxone
5HT2 receptor	5-hydroxytryptamine	Ketanserine
Dopamine (D2-receptor)	Dopamine Bromocriptine	Chlorpromazine
Insulin receptor	Insulin	Not known
Oestrogen receptor	Ethinylestradiol	Tamoxifen
Progesterone receptor	Norethisterone	Danazol

From Pharmacology
Ed Rang et al (2003)
Churchill Livingstone, p 23

TARGETS FOR DRUG ACTION

Receptors

Médicament agoniste: mime l'effet du médiateur

Agoniste entier: induit une réponse cellulaire maximale

Agoniste partiel: induit une réponse cellulaire non maximale

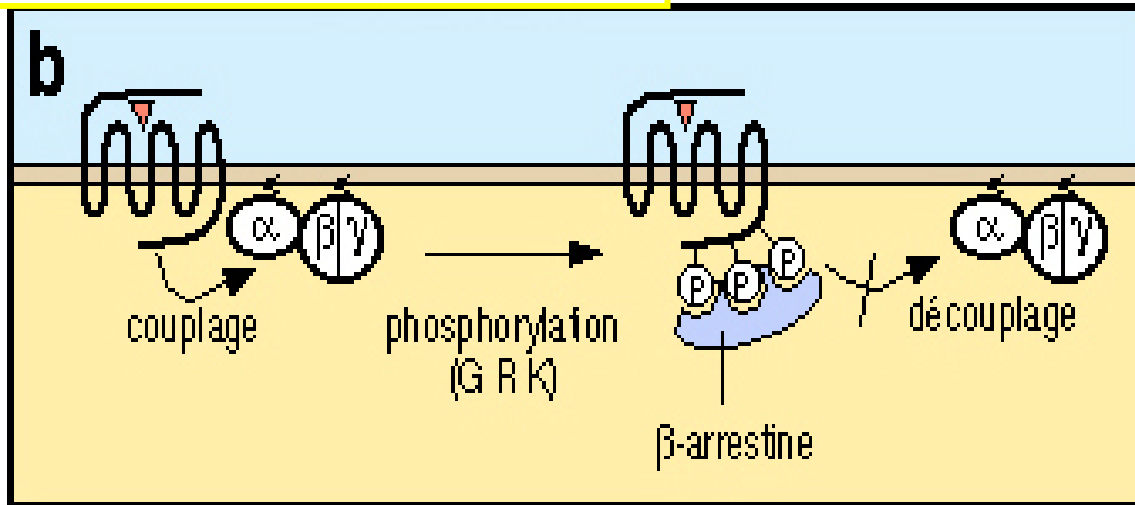
Médicament antagoniste neutre: s'oppose à la liaison du médiateur à son récepteur mais sans entraîner de réponse cellulaire

Médicament agoniste inverse: entraîne une réponse opposée à celle de l'agoniste

TARGETS FOR DRUG ACTION

Receptors: desensibilisation by

désensibilisation par phosphorylation

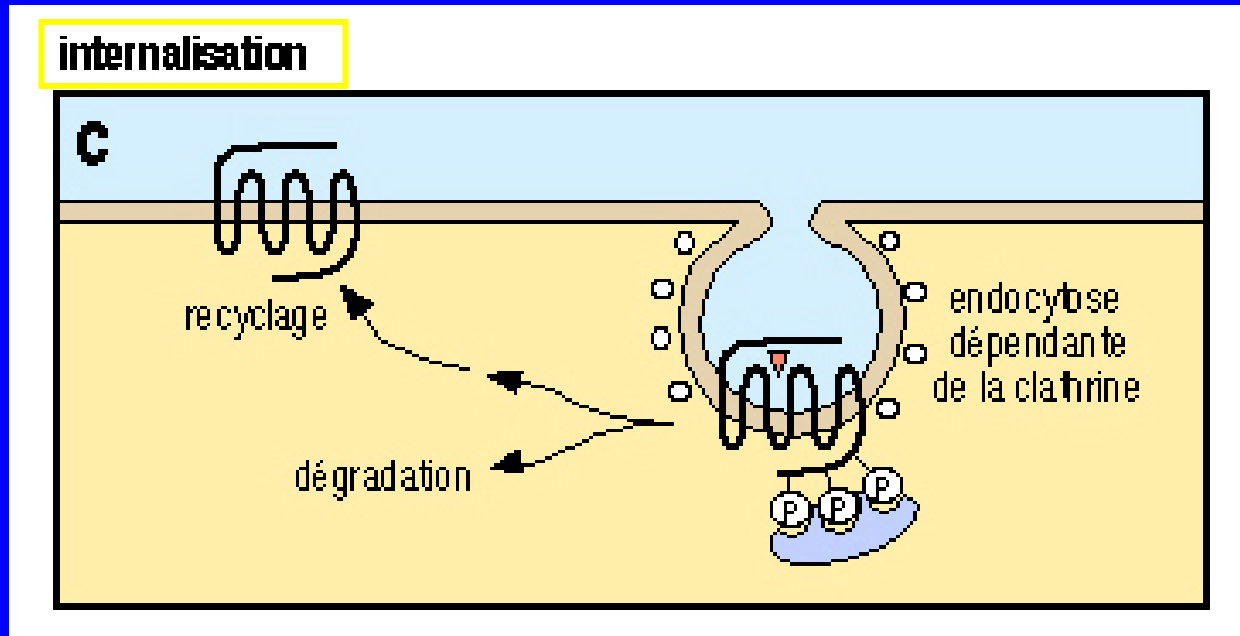


Le couplage entre RCPG et protéines G intracellulaires peut être inhibé par phosphorylation de la région intracellulaire du récepteur par des “G-protein coupled receptor kinases” (ex: β -adrenergic receptor kinase).

Le récepteur phosphorylé est reconnu par des protéines de type **arrestines** qui se lient au récepteur et le rendent incapable d'activer l'échange GDP-GTP au niveau des protéines G

TARGETS FOR DRUG ACTION

Receptors: desensibilization by

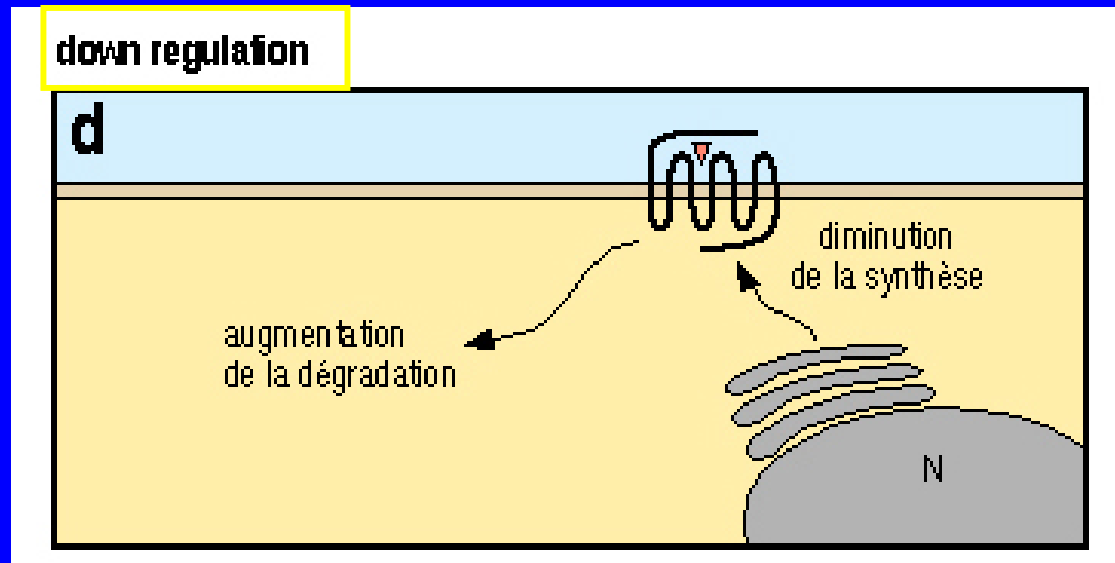


Endocytose des récepteurs

- Recyclage
- Dégradation

TARGETS FOR DRUG ACTION

Receptors: desensibilisation by



Lors d'une exposition longue, chronique, à un ligand agoniste, on peut observer une diminution du nombre total de récepteurs à la surface cellulaire par

- diminution de synthèse
- augmentation de la dégradation

TARGETS FOR DRUG ACTION

Receptors: heterogeneity and subtypes

Much of the sequence variation that accounts for receptor diversity arises

- from alternative splicing

a single gene can give rise to more than one receptor isoform. After transmlation from genomic DNA, the mRNA normally contains non-coding regions (introns) that are excised by mRNA splicing before the message is translated into protein. Depending on the location of the splice sites, splicing can result in insertion or deletion of one or more of the mRNA coding regions, giving rise to long or short forms of the protein

- from mRNA editing

From mischievous substitution of one base in the mRNA for another; different receptors are produced from the same gene

Receptors: analysis of sequence

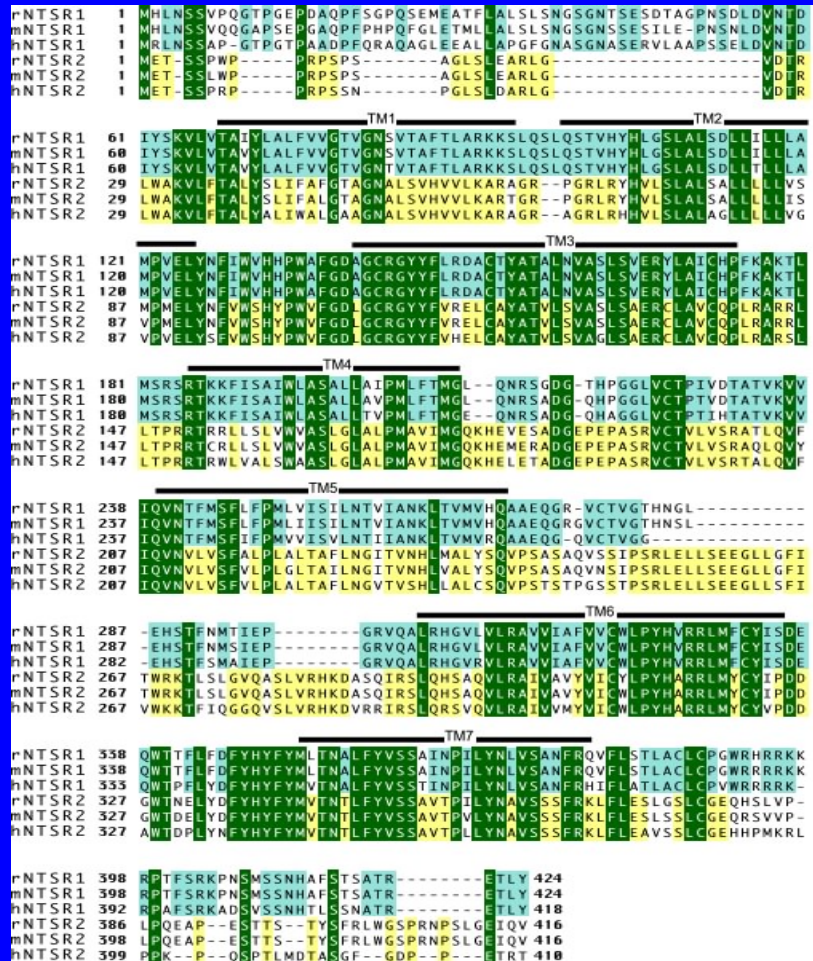


Figure 11 : Alignements des séquences protéiques des récepteurs de la neurotensine NTSR1 et NTSR2. D'après Vincent et al., 1999.

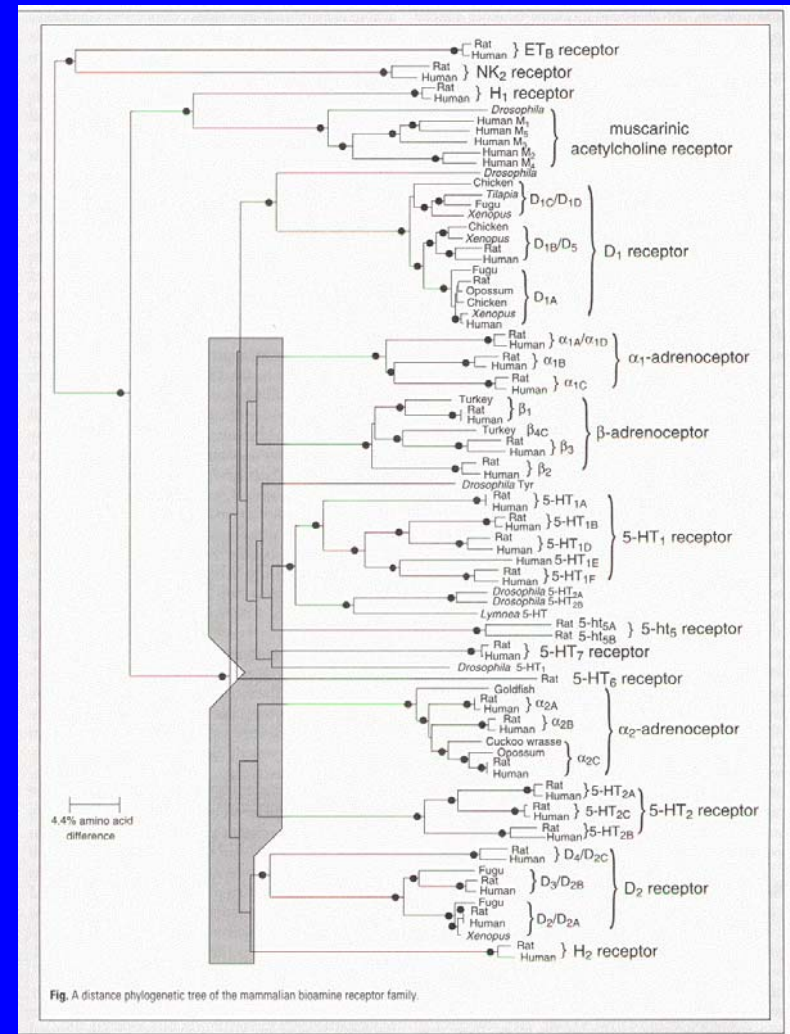


Fig. A distance phylogenetic tree of the mammalian bioamine receptor family

TARGETS FOR DRUG ACTION

Receptors: how to analyze them

Détection des sites de liaison des ligands

! au manque de spécificité

Détection des ARNm codant pour les récepteurs (hybridation in situ)

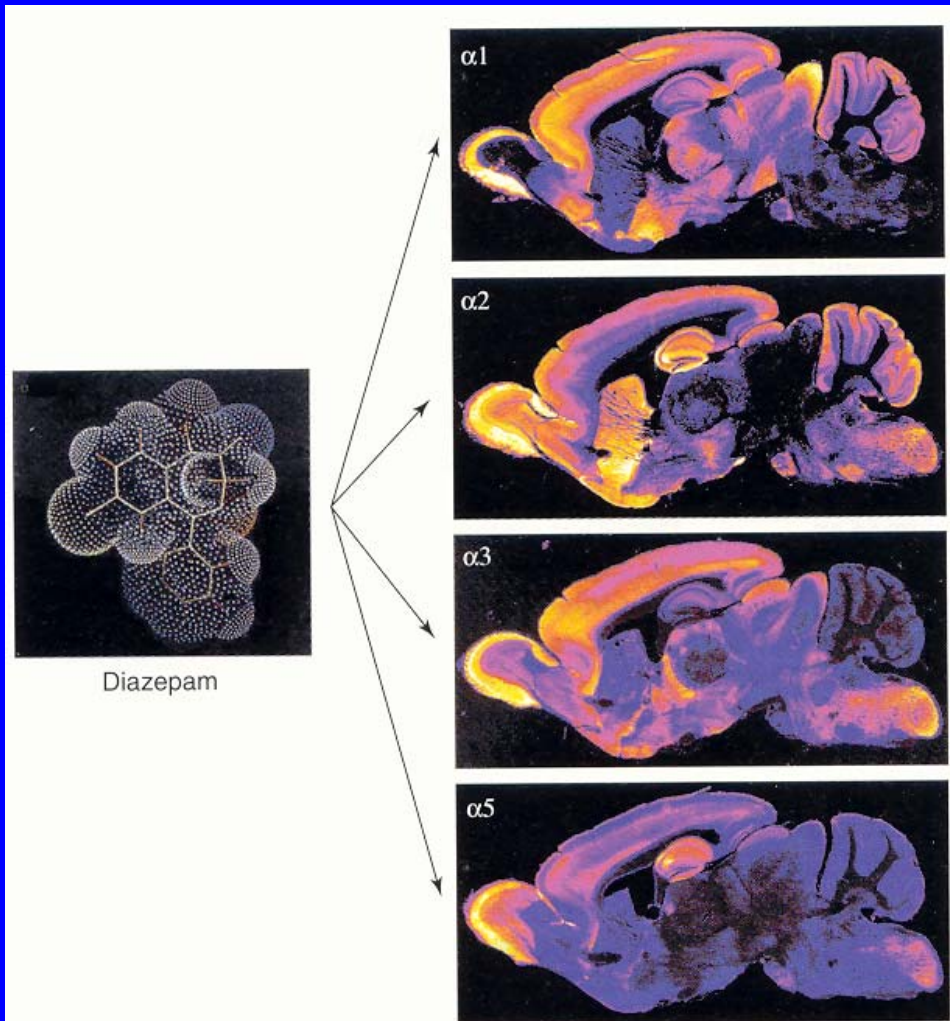
! Les ARNm ne sont que des précurseurs de la protéine

Détection des récepteurs par des anticorps spécifiques (immunohistochimie)

! Les anticorps peuvent détecter à la fois des récepteurs fonctionnels et non fonctionnels.

TARGETS FOR DRUG ACTION

Receptors: how to analyze them

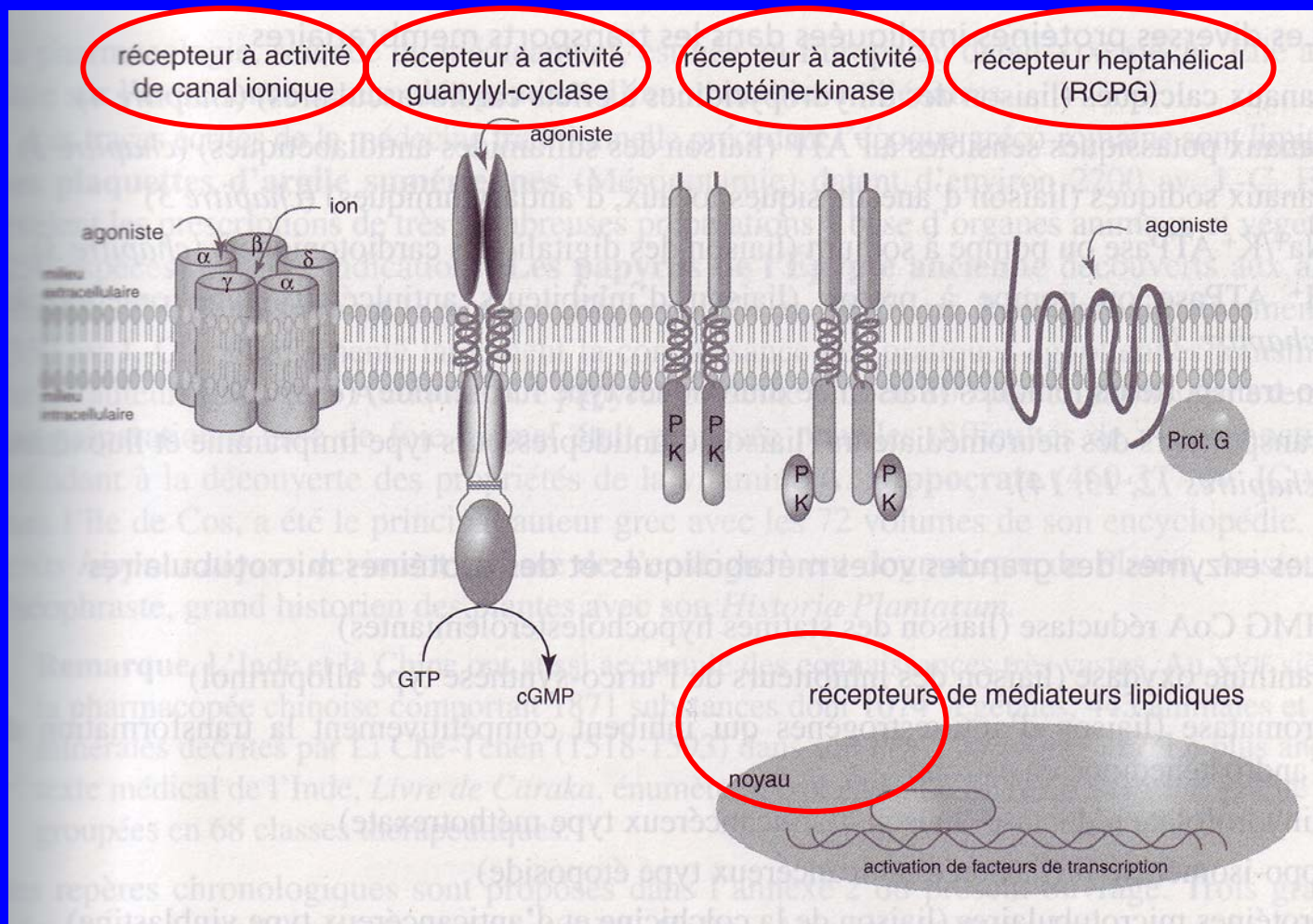


Immunohistochemical
distribution of diazepam-
sensitive
 $GABA_A$

Level of expression
white>yellow>red>purple

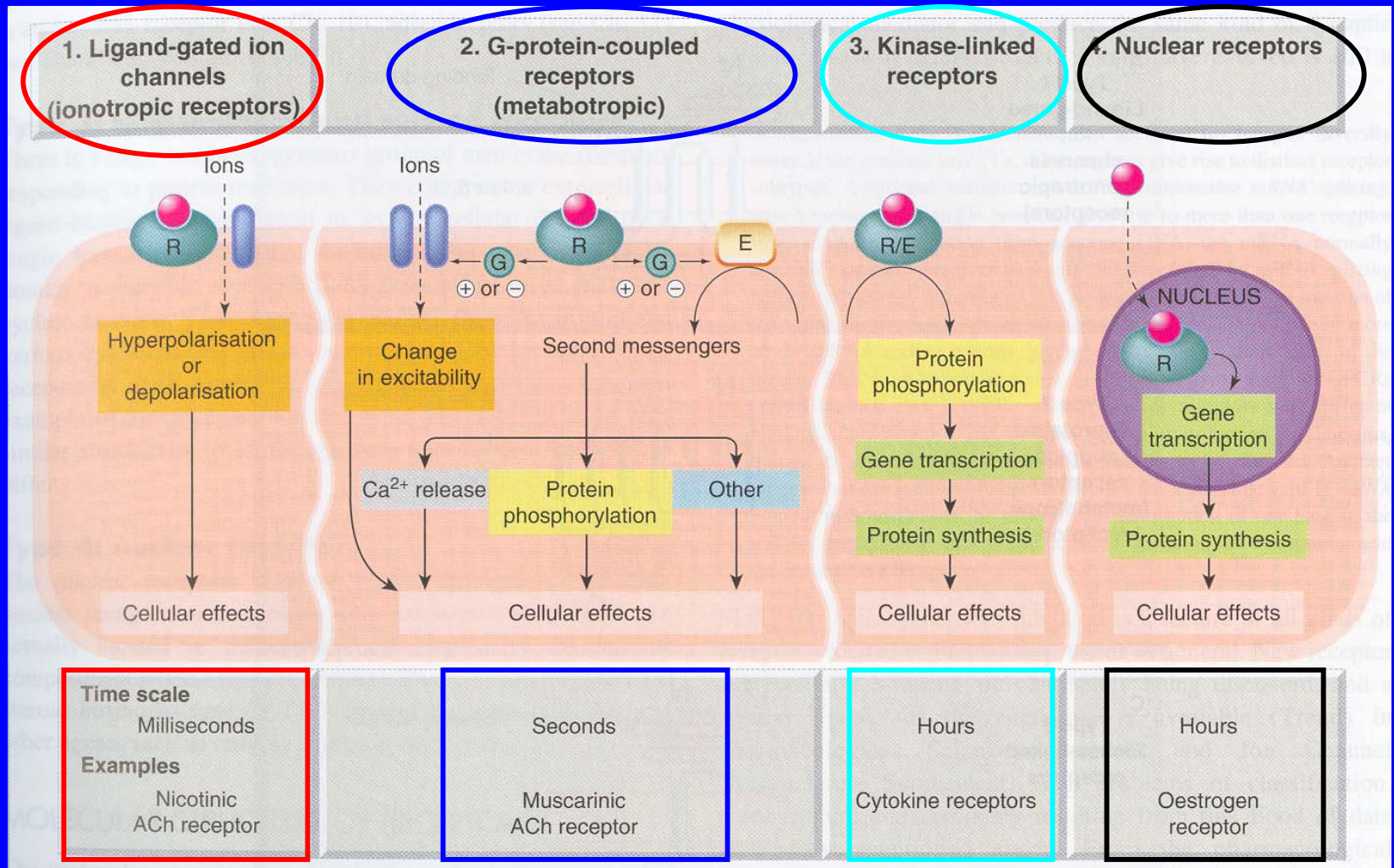
TARGETS FOR DRUG ACTION

Major types of receptors



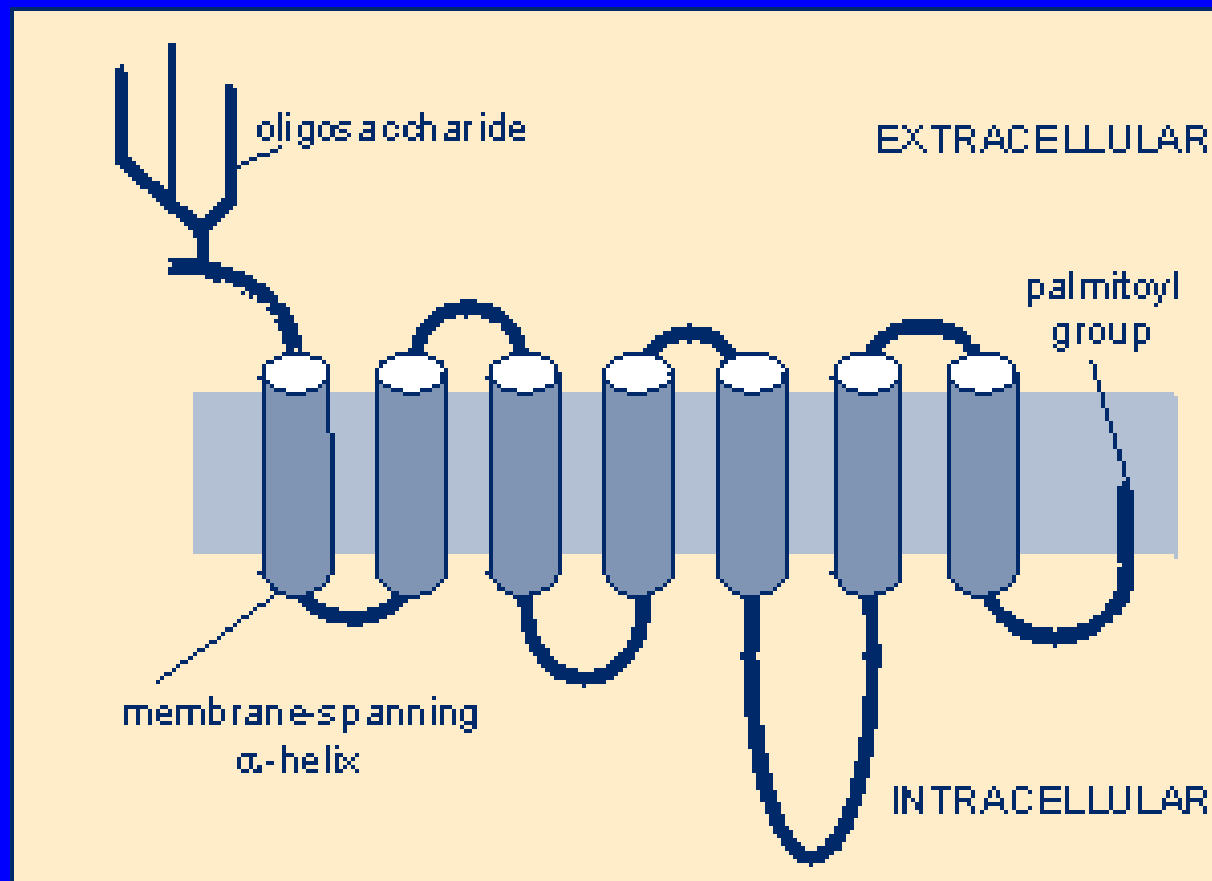
TARGETS FOR DRUG ACTION

Major types of receptors



TARGETS FOR DRUG ACTION

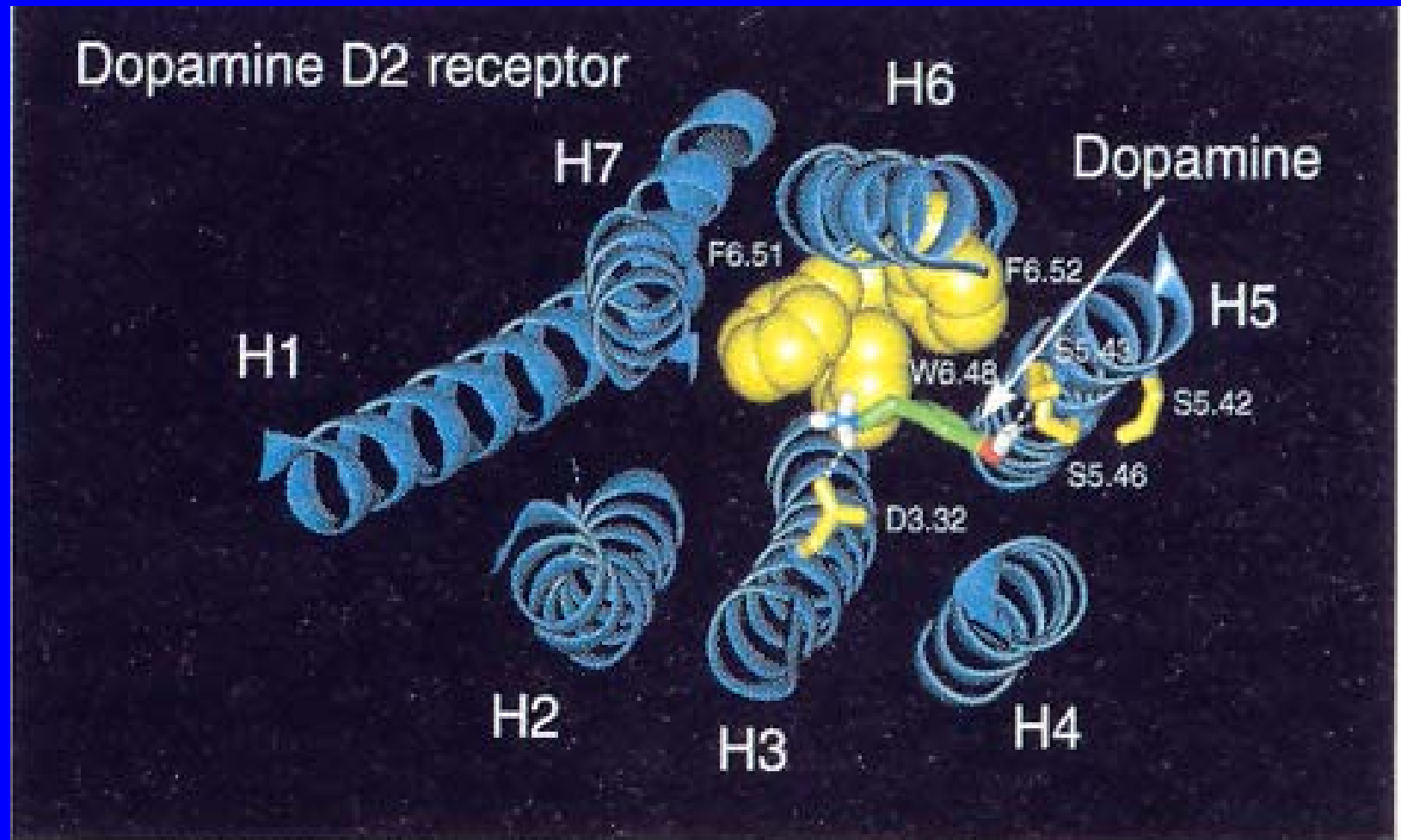
Exemple de récepteur à 7 hélices transmembranaires



Ex: **D₂ like receptor** :- 3^o boucle intracellulaire longue
- queue carboxyterminale courte

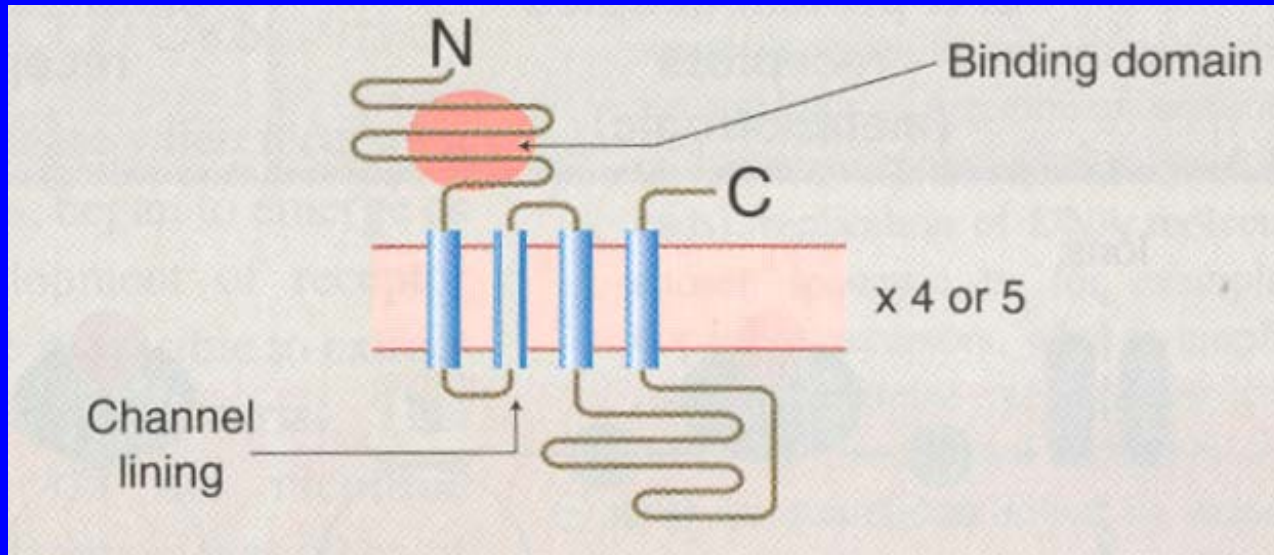
TARGETS FOR DRUG ACTION

Exemple de récepteurs à 7 hélices transmembranaires



TARGETS FOR DRUG ACTION

Recepteurs à activité de canal ionique



From Pharmacology
Ed Rang et al (2003)
Churchill Livingstone
p 28

Receptors on which fast neurotransmitters act

- Nicotinic Ach receptor
- GABA_A receptor
- Glutamate receptors
- Glycine receptors...

Comportent un canal qui fait communiquer le cytoplasme avec le milieu extracellulaire permettent l'entrée dans la cellule

de **cations** (Na^+ ou Ca^{2+})

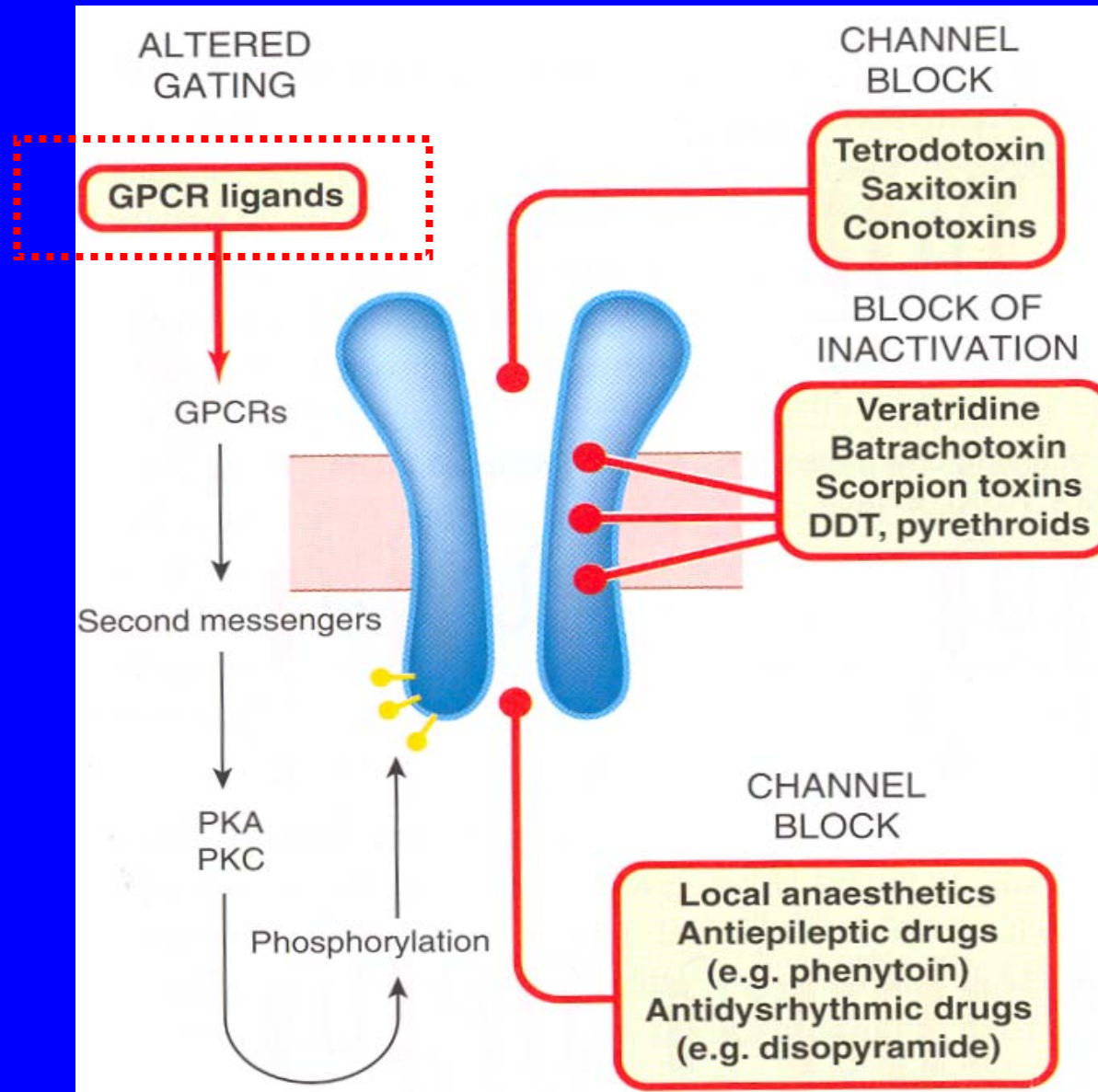
La pénétration des ions Ca^{2+} ou Na^+ dans la cellule diminue sa polarisation et augmente son excitabilité

d'**anions** (Cl^-)

La pénétration des ions Cl^- dans la cellule augmente sa polarisation et diminue son excitabilité

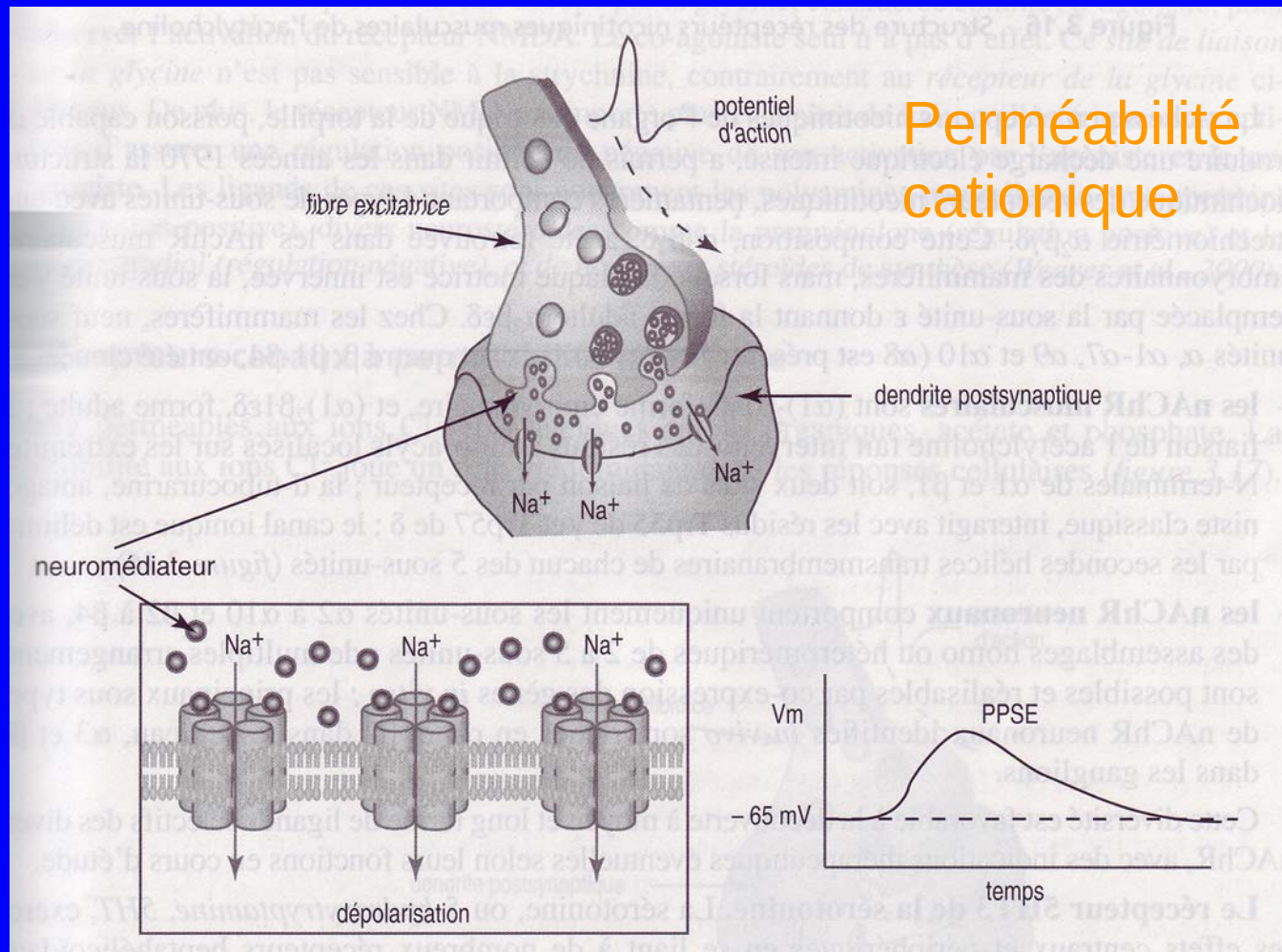
THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

Ligand-gated ions channels



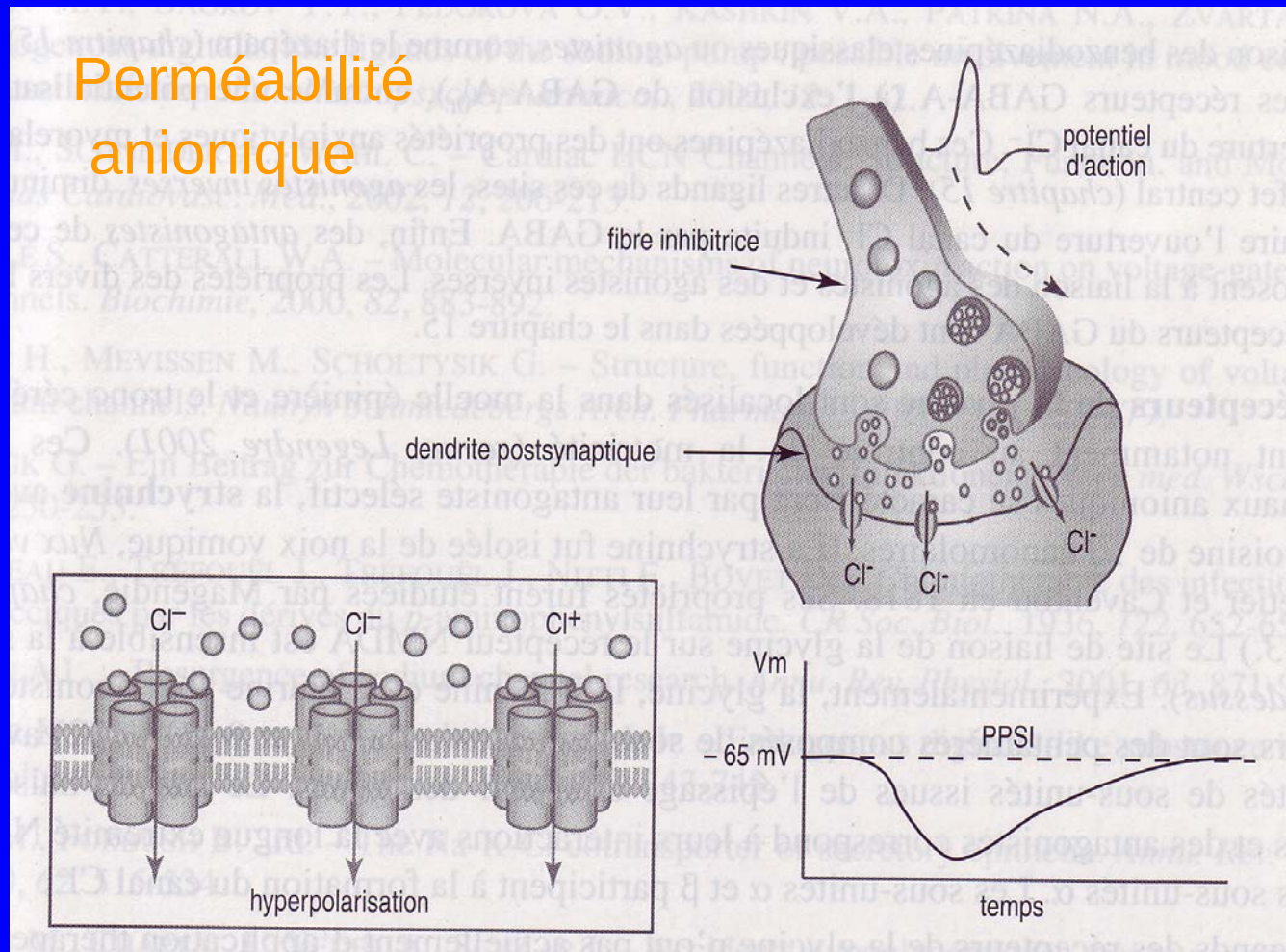
TARGETS FOR DRUG ACTION

Recepteurs à activité de canal ionique



TARGETS FOR DRUG ACTION

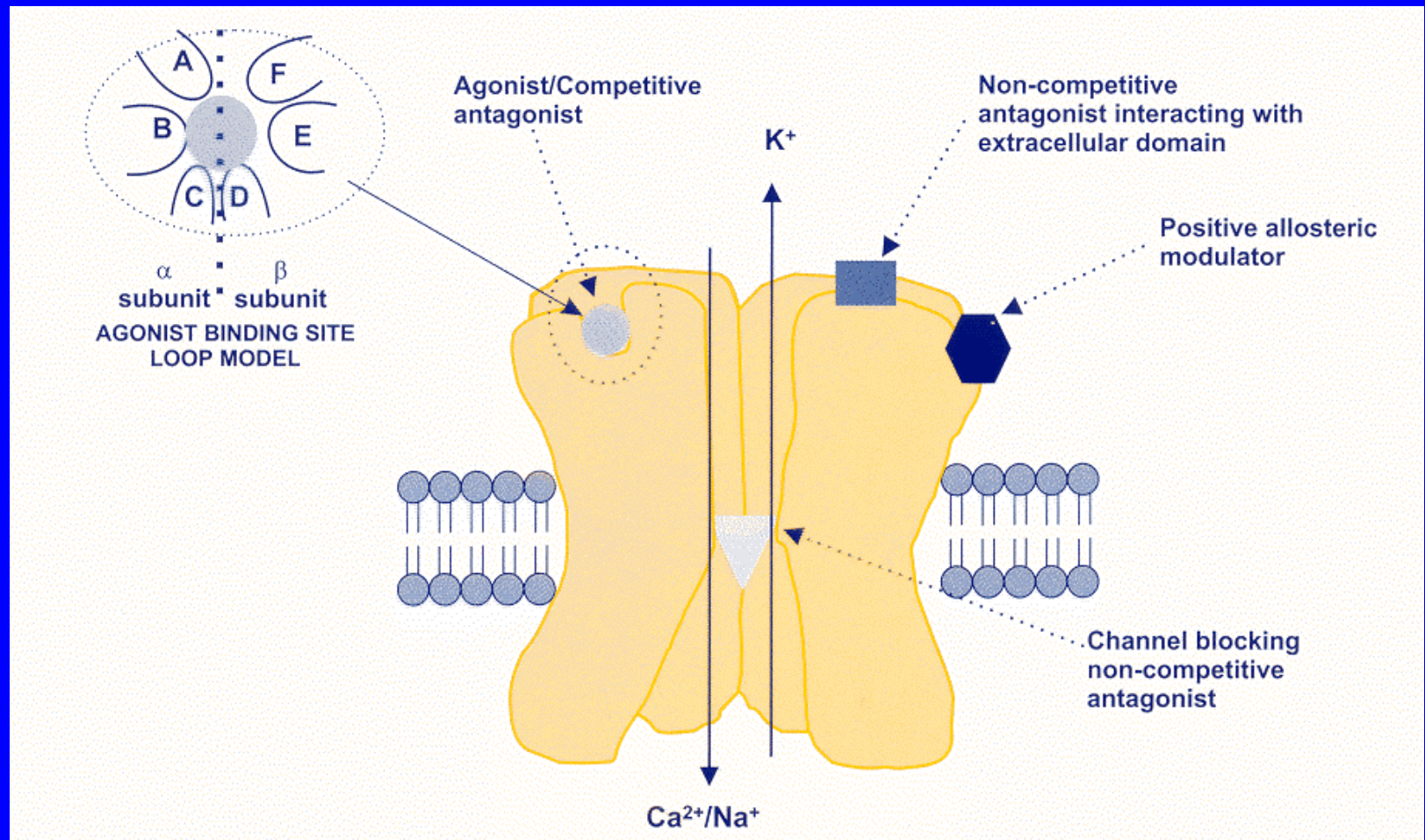
Recepteurs à activité de canal ionique



TARGETS FOR DRUG ACTION

Ex. de récepteurs à activité de canal ionique

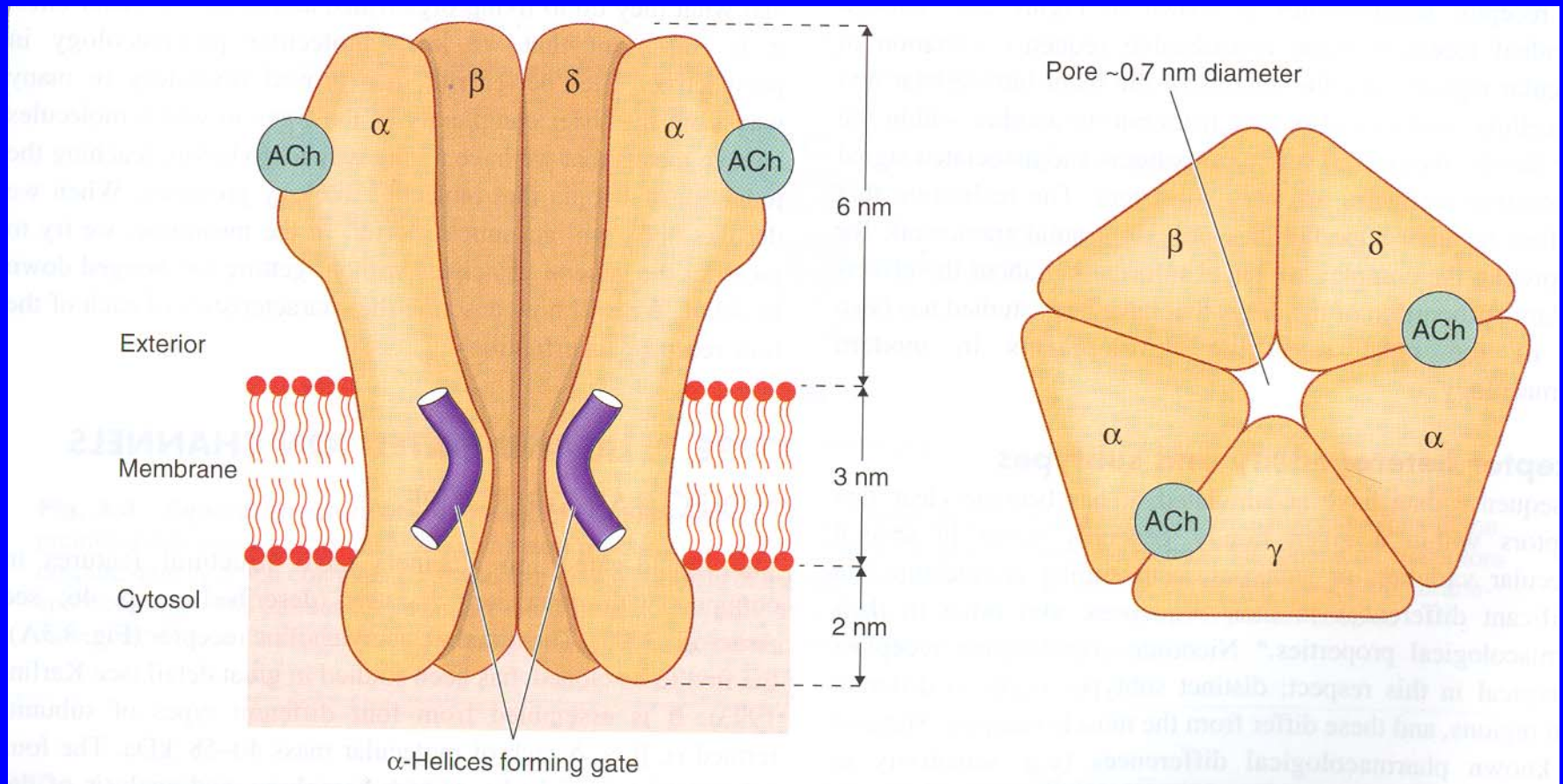
Acetylcholine- récepteur nicotinique



TARGETS FOR DRUG ACTION

Ex de récepteurs à activité de canal ionique

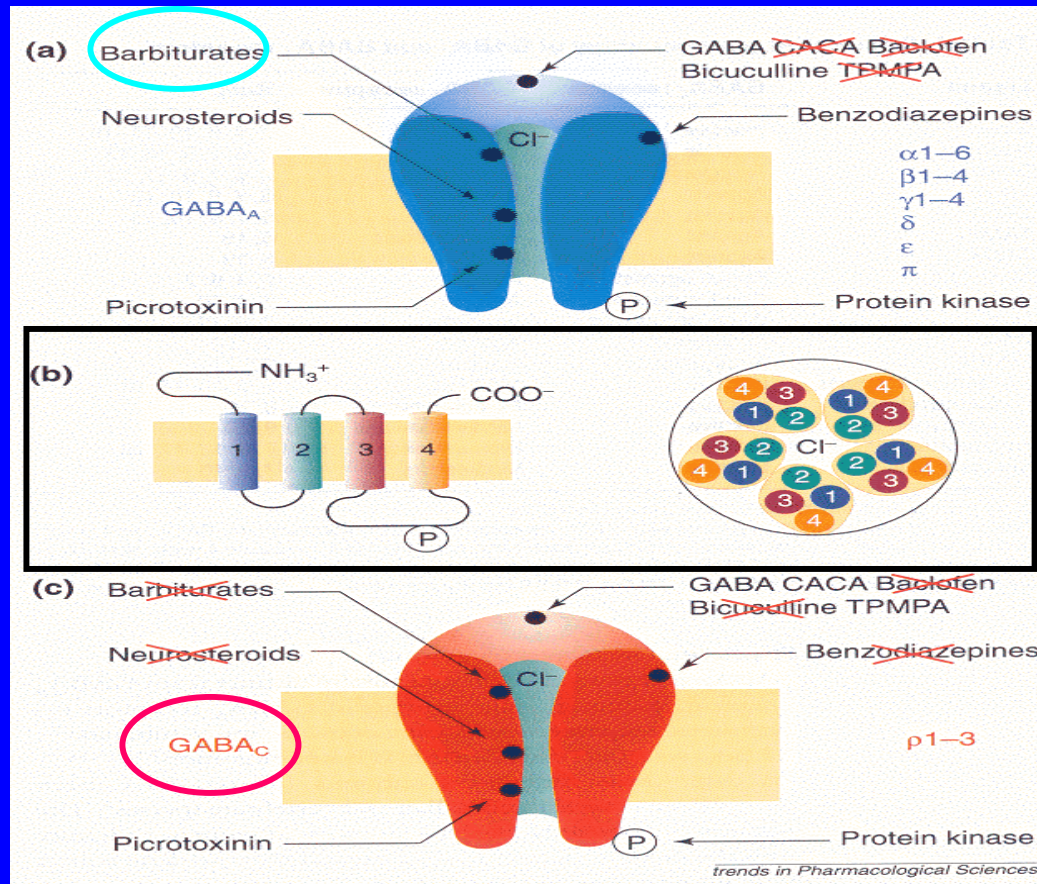
Acetylcholine- récepteur nicotinique



TARGETS FOR DRUG ACTION

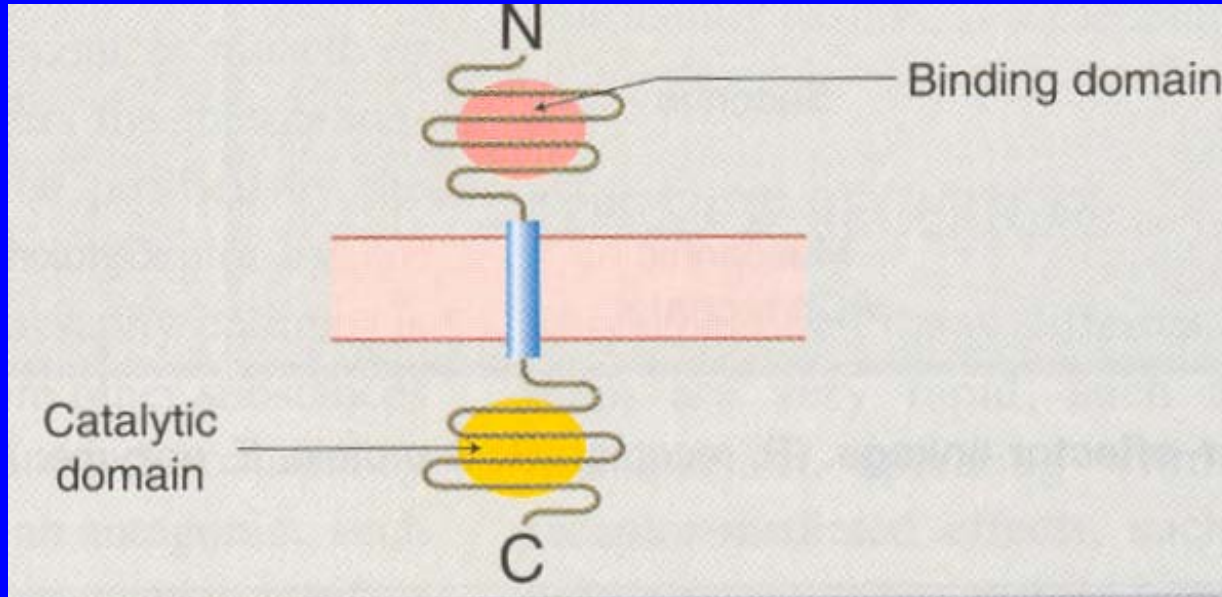
Ex de récepteurs à activité de canal ionique

Récepteurs GABA A et GABA C



TARGETS FOR DRUG ACTION

Recepteurs à activité guanylyl cyclase (GC)



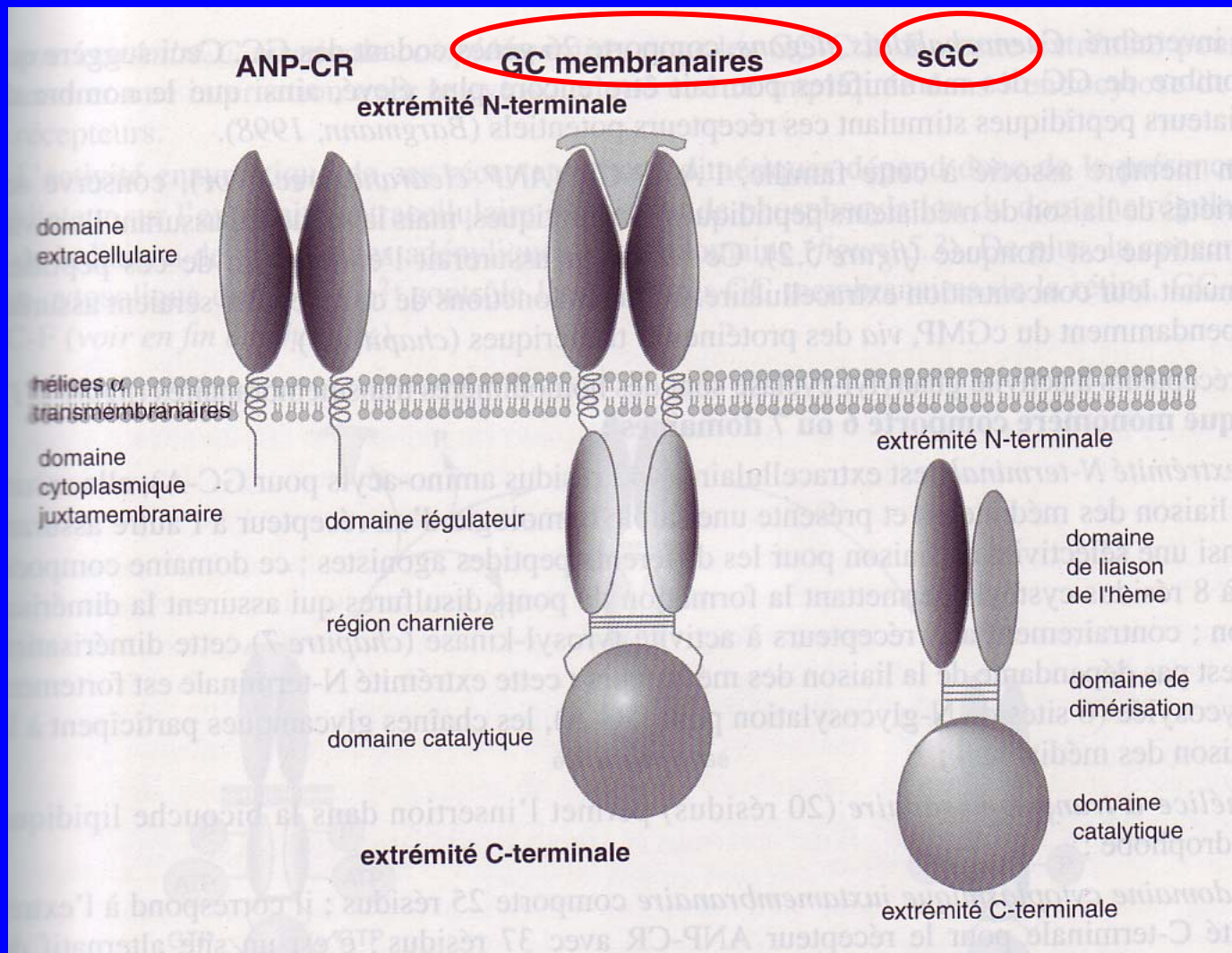
The intracellular domain is enzymatic in nature

- Protein kinase activity
 - Insulin receptor
 - Various cytokines receptors
 - Growth factors receptors
- Guanylate cyclase activity
 - Atrial natriuretic factor**

From Pharmacology
Ed Rang et al (2003)
Churchill Livingstone, p 28

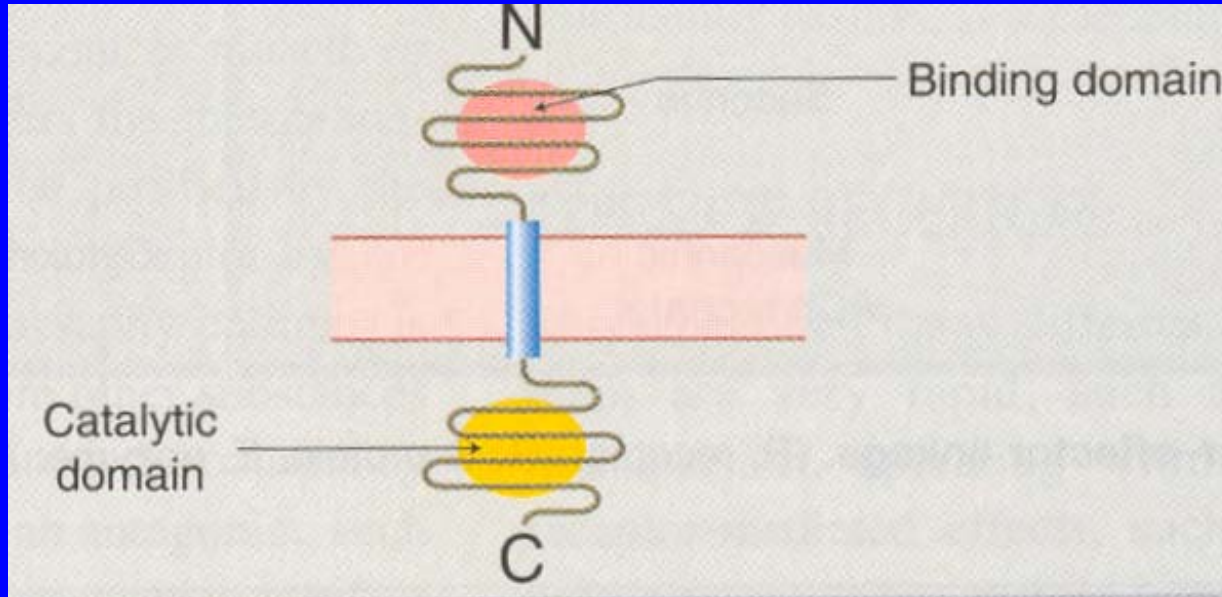
TARGETS FOR DRUG ACTION

Recepteurs à activité guanylyl cyclase (GC)



TARGETS FOR DRUG ACTION

Recepteurs à activité protéine kinase



The intracellular domain is enzymatic in nature

- **Protein kinase activity**
 - Insulin receptor**
 - Various cytokines receptors**
 - Growth factors receptors**
- **Guanylate cyclase activity**
 - Atrial natriuretic factor**

From Pharmacology
Ed Rang et al (2003)
Churchill Livingstone, p 28

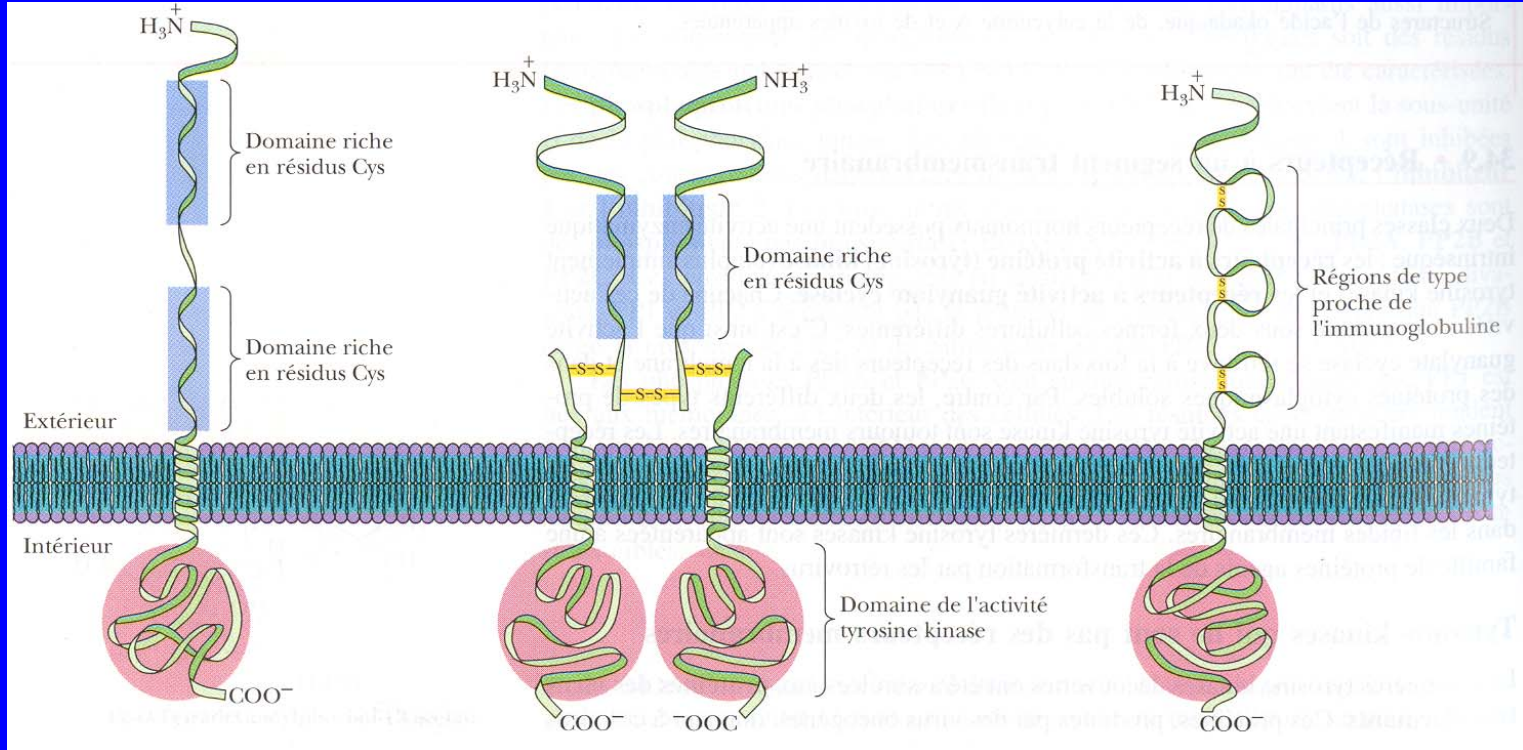
TARGETS FOR DRUG ACTION

Recepteurs à activité protéine kinase

Recepteur classe I
Récepteur de l'EGF

Recepteur classe II
Récepteur à l'insuline

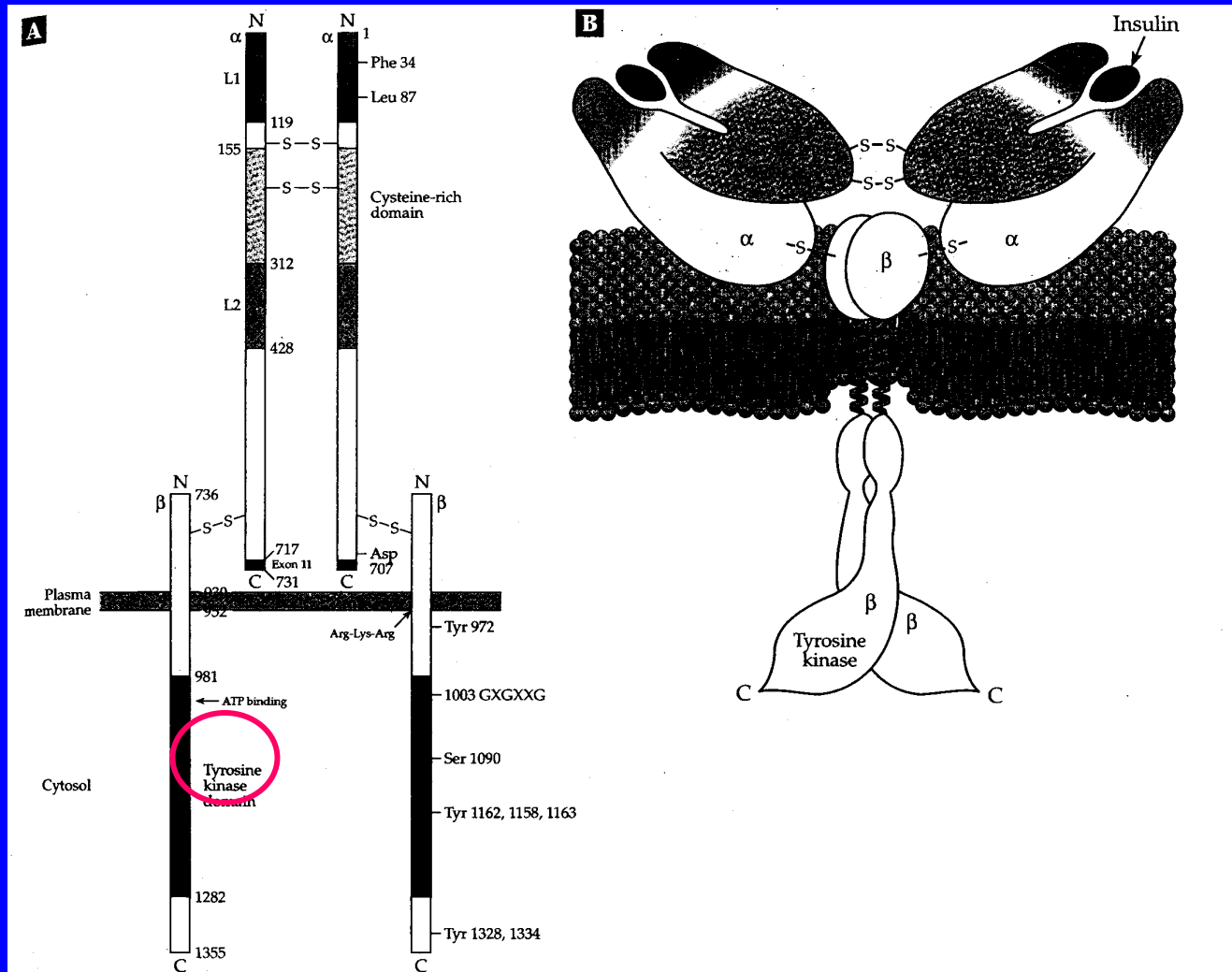
Recepteur classe III
Récepteur du facteur de croissance
d'origine plaquettaire



TARGETS FOR DRUG ACTION

Ex de Récepteurs à activité protéine kinase

Récepteur à l'insuline



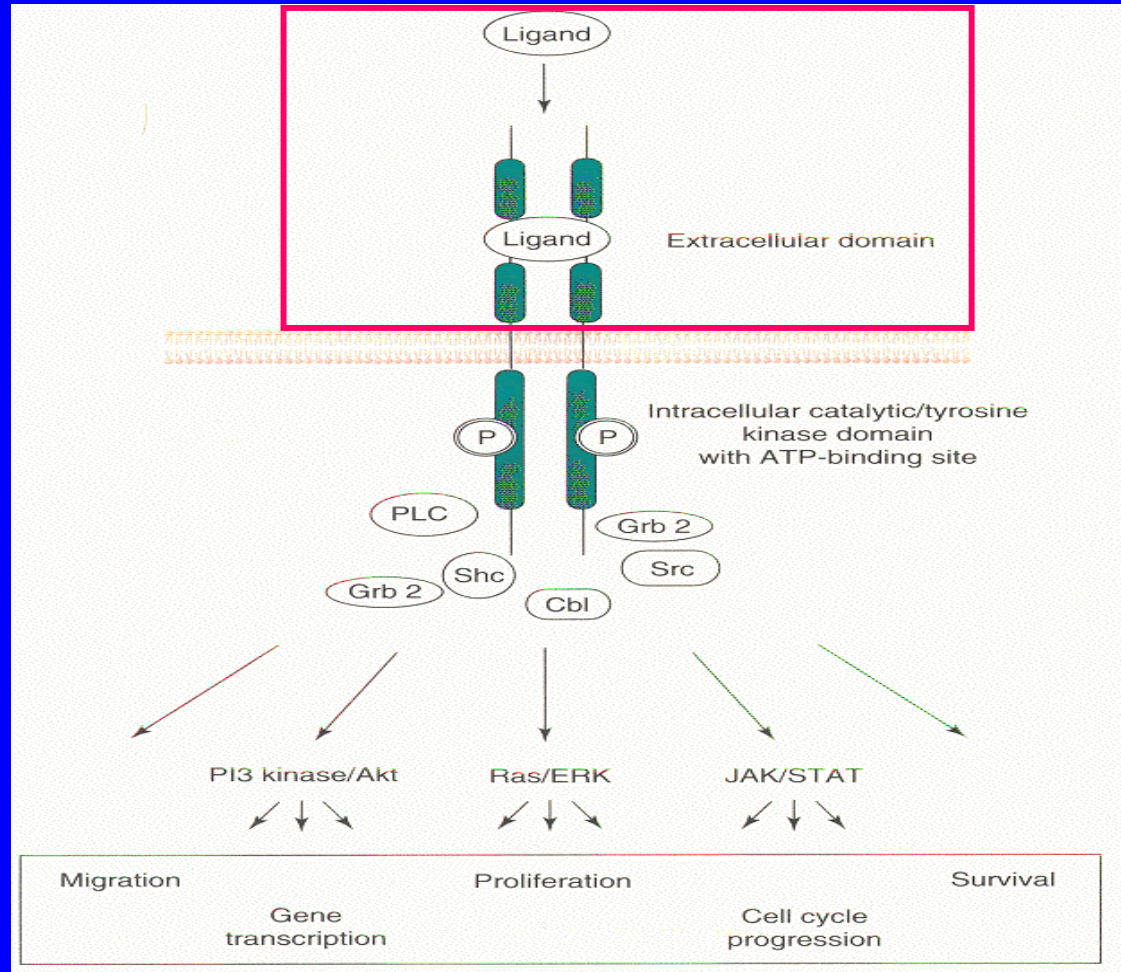
TARGETS FOR DRUG ACTION

Recepteurs à activité protéine kinase

Binding of
extracellular ligand

DIMERIZATION

Increase of receptor
tyrosine kinase
activity



TARGETS FOR DRUG ACTION

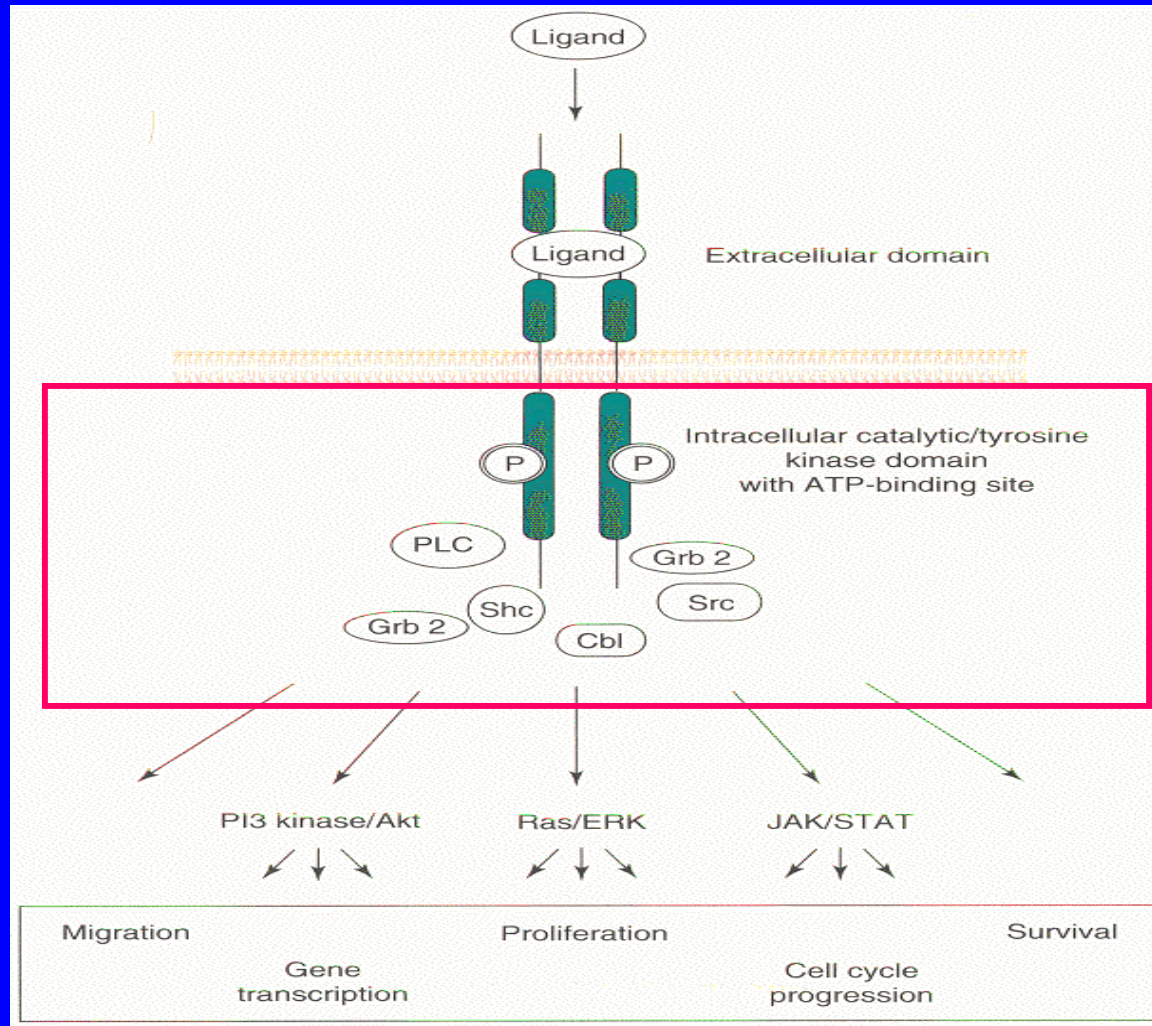
Recepteurs à activité protéine kinase

Catalyse of recepteur
autophosphorylation of
cytoplasmic
tyrosine residues

→ Docking sites for Src
homology (SH) and
phosphotyrosine-binding (PTB)
containing molecules (PLC,
Src, ...)

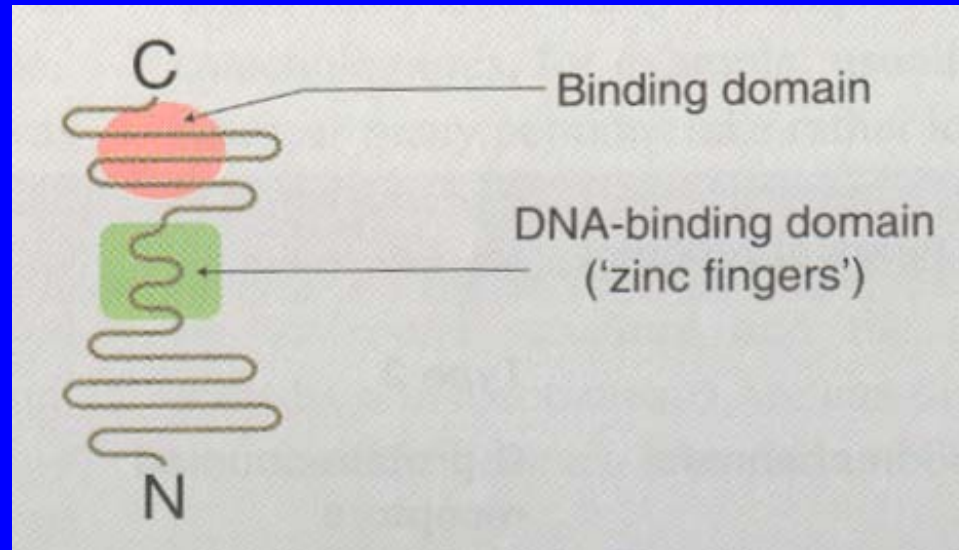
Recrutment of additional
effectors molecules containing
SH2, SH3, PTB, PH
(pleckstrin) domain

⇒ Activation of a cascade of
intracellular biochemical
signals



TARGETS FOR DRUG ACTION

Recepteurs nucléaires



From Pharmacology
Ed Rang et al (2003)
Churchill Livingstone, p 28

Regulate gene transcription

Steroid hormones receptors

Thyroid hormone receptor

Retinoic acid receptor

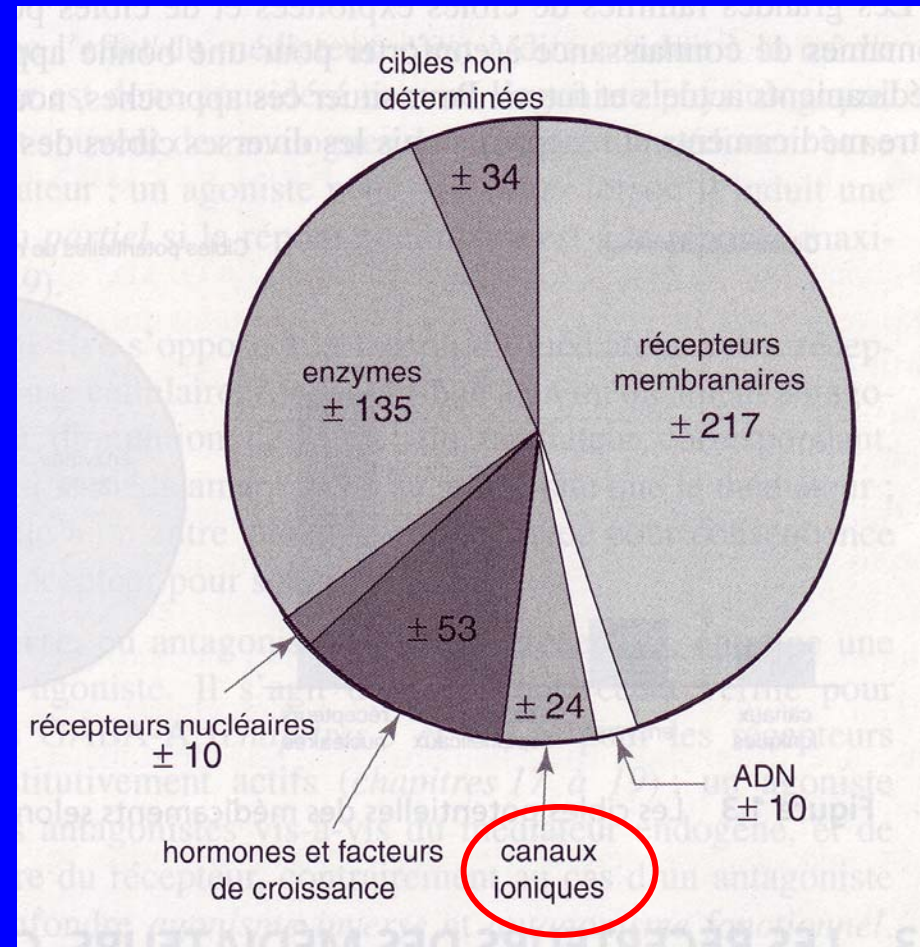
Some are present in nucleus but others are located in the cytosol and migrate to the nuclear compartment when a ligand is present

Involved in the mechanisms by which

- glucocorticoids increase the production of lipocortine
- mineralcorticoids increase the production of proteins involved in the renal tubular function

TARGETS FOR DRUG ACTION

- Receptors
- **Ion channels**
- Enzymes
- Transporters
- Growth factors and hormones
- Unknown



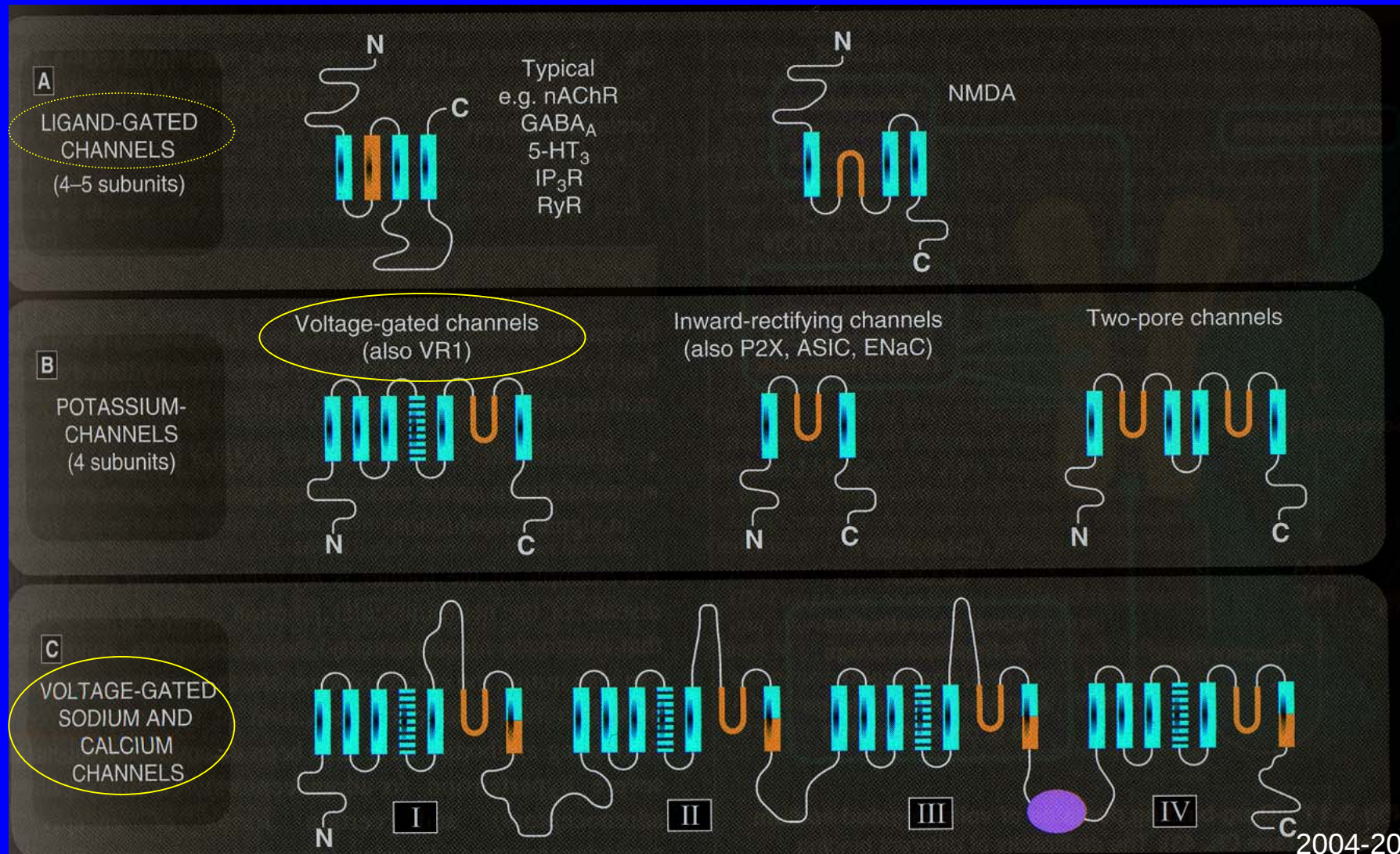
TARGETS FOR DRUG ACTION

Ions-channels

Ion channels	Blockers	Modulators
Voltage-gated sodium channels	Local anaesthetics Tetrodotoxin	Veratridine
Renal tubule sodium channels	Amiloride	Aldosterone
Voltage-gated calcium channels	Divalent cations	Dihydropyridines β -adrenoreceptor agonists
Voltage-gated potassium channels	4-aminopyridine	Many neuromodulators
ATP-sensitive potassium channels	ATP	Cromokalim Sulphonylureas
GABA-gated chloride channels	Picrotoxin	Benzodiazepines
Glutamate-gated (NMDA) cation channels	Dizocilpine, Mg^{2+} , Ketamine	Glycine

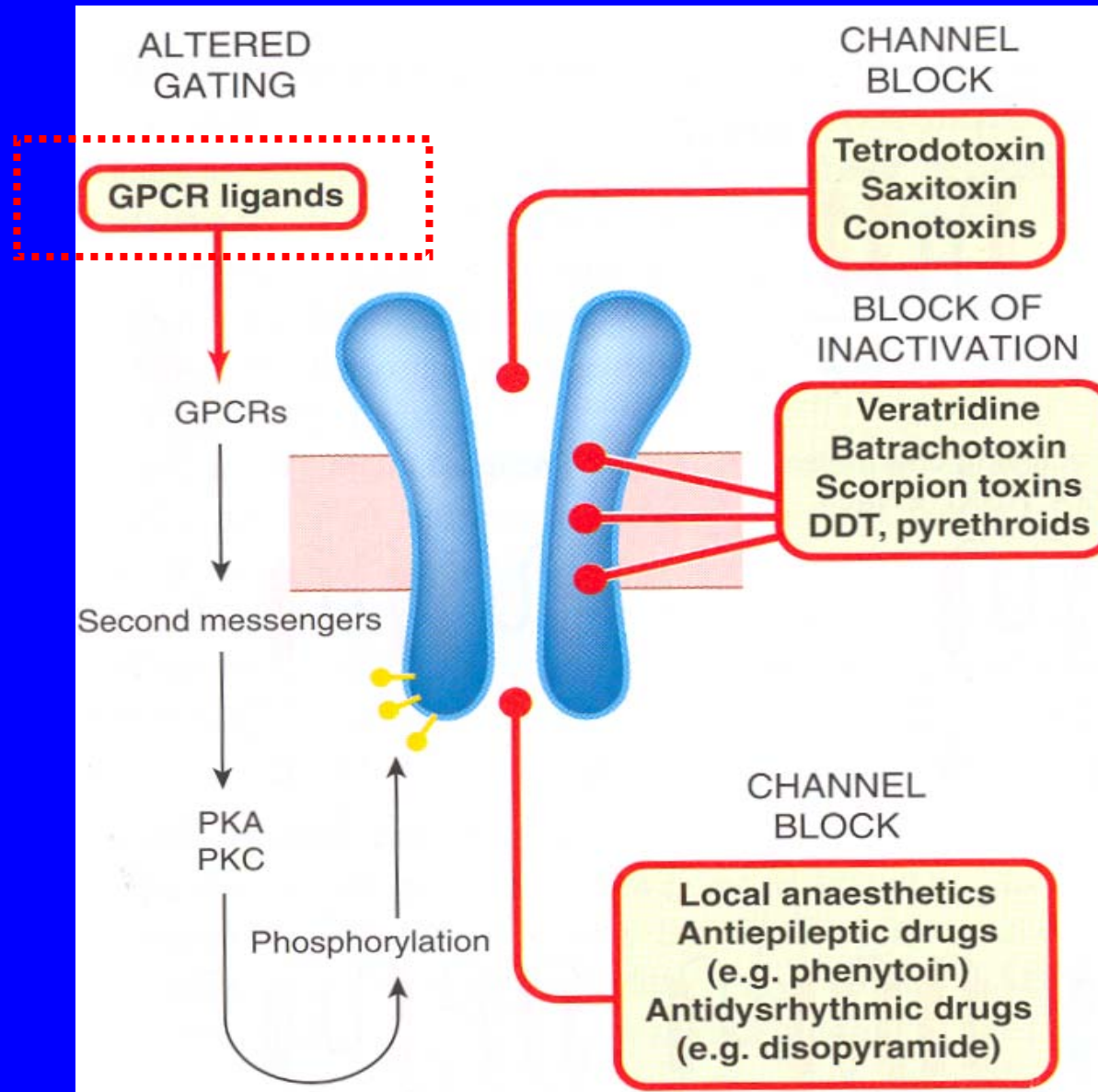
TARGETS FOR DRUG ACTION

Ions-channels: different types



THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

Ligand-gated ions channels



TARGETS FOR DRUG ACTION

Voltage-gated ions channels - Action of toxins

Toxines qui bloquent les canaux Na^+ à l'état fermé

Tétradoxine (peau, organes internes du poisson-globe)

Saxitoxine (dinoflagellés marins responsables des « marées rouges »)

Toxines qui bloquent les canaux Na^+ à l'état ouvert

Vératridine (plante de la famille des muguets)

Batrachotoxine (secrétion cutanée d'un crapaud)

Toxines qui bloquent les canaux K^+

4-aminopyridine

Tétraéthylammonium

Le peptide de dégranulation des mastocytes (toxine du venin d'abeilles)

La dendrotoxine (peptide du venin de serpent noir)

La charybdotoxine (peptide du venin de scorpion)

TARGETS FOR DRUG ACTION

Voltage-gated ions channels - Action of toxins

Tétrodotoxine: toxine qui se trouve dans le poisson-globe et qui bloque les canaux Na^+ à l'état fermé



TARGETS FOR DRUG ACTION

Ions-channels:

Calcium channels of plasma membrane

Canaux de la classe L:

Activés à haut voltage

Vitesse d'inactivation lente

sensibles aux dihydropyridines

- $\text{Ca}_v1.1$: muscles squelettiques
- $\text{Ca}_v1.2$: muscle cardiaque
- $\text{Ca}_v1.3$. Neurones et cellules endocrines
- $\text{Ca}_v1.4$: rétine

Canaux de la classe P et Q

Activés à voltage modéré

Vitesse d'inactivation très lente

Canaux de la classe N

Activés à haut voltage

Vitesse d'inactivation rapide

Canaux de la classe R

Activés à voltage modéré

Vitesse d'inactivation rapide

Canaux de la classe T

Activés à faible voltage

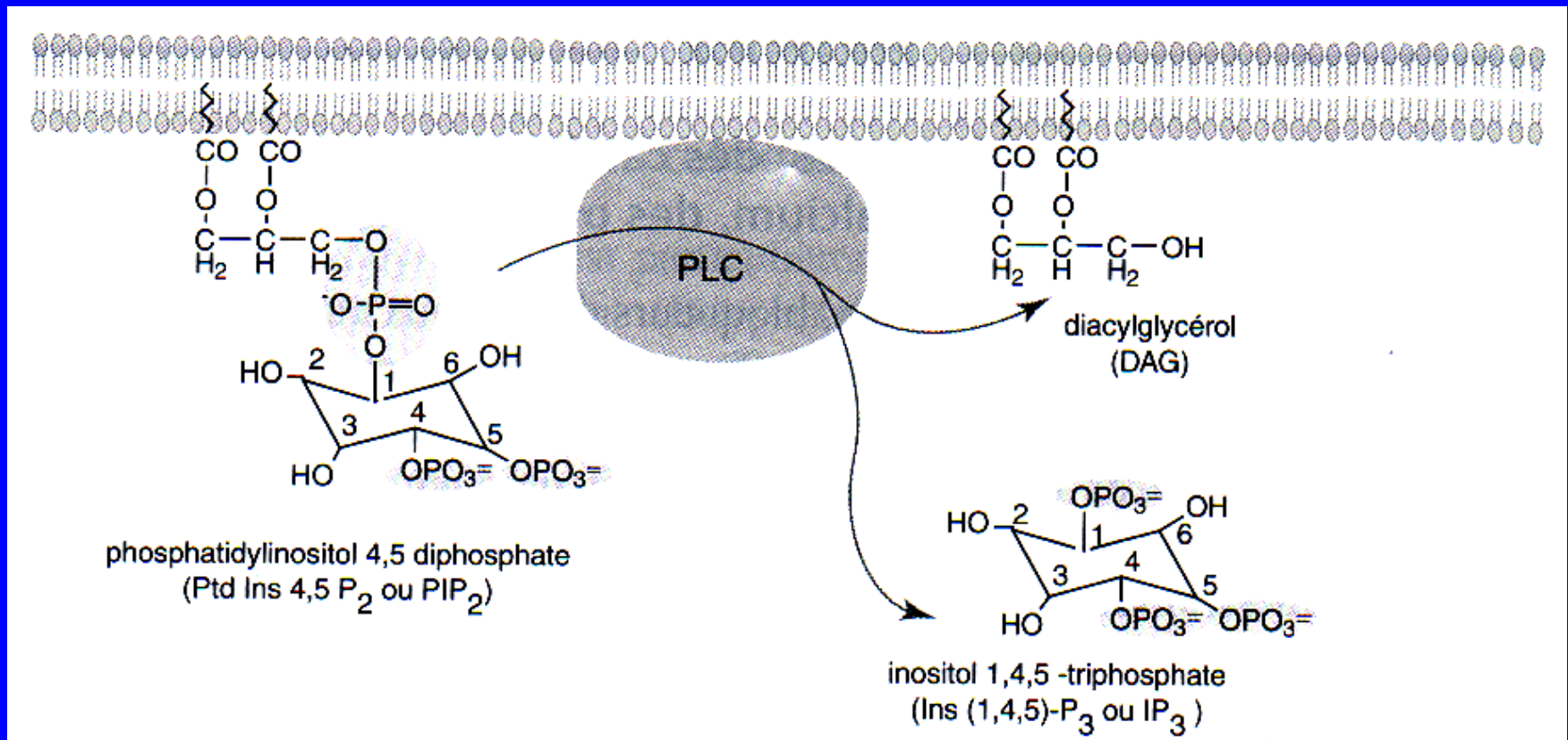
Vitesse d'inactivation très rapide

TARGETS FOR DRUG ACTION

Ions-channels:

Calcium channels of endoplasmic reticulum

Récepteurs à l'IP3

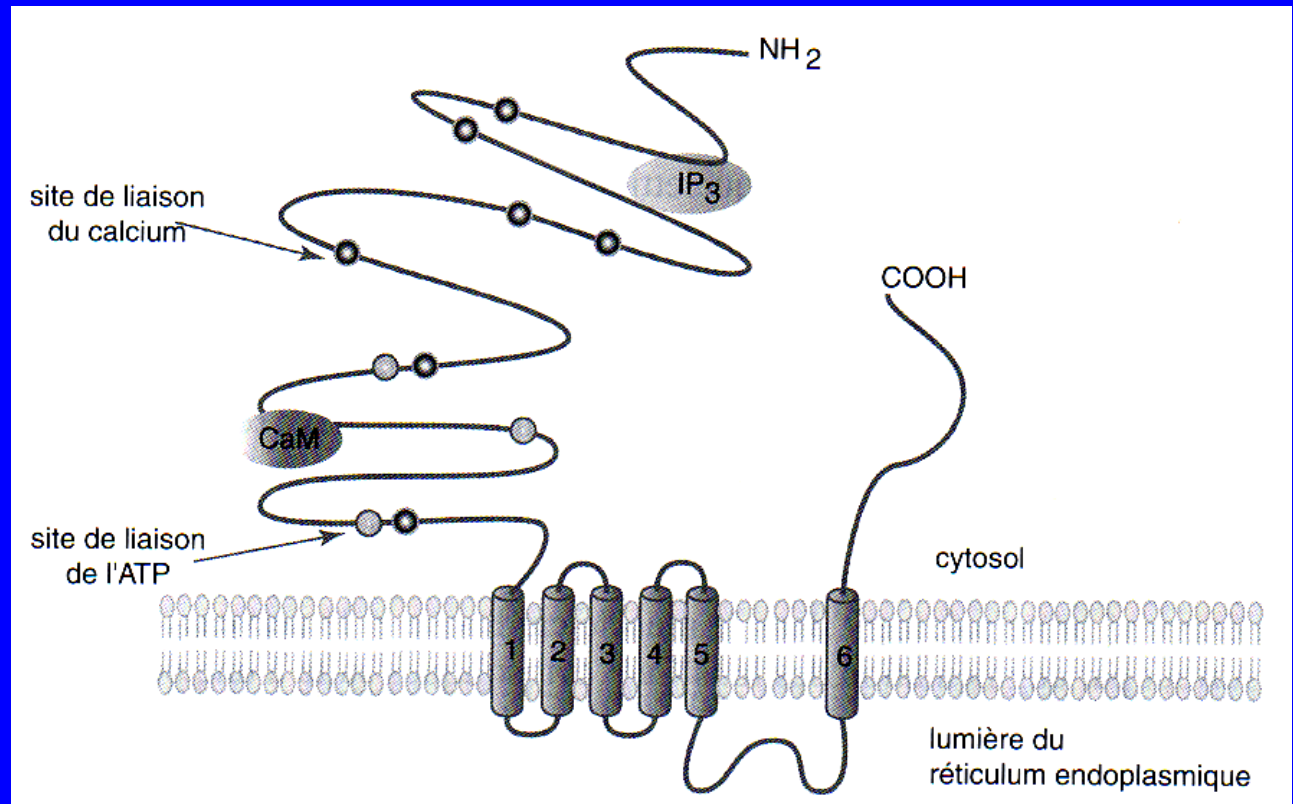


TARGETS FOR DRUG ACTION

Ions-channels:

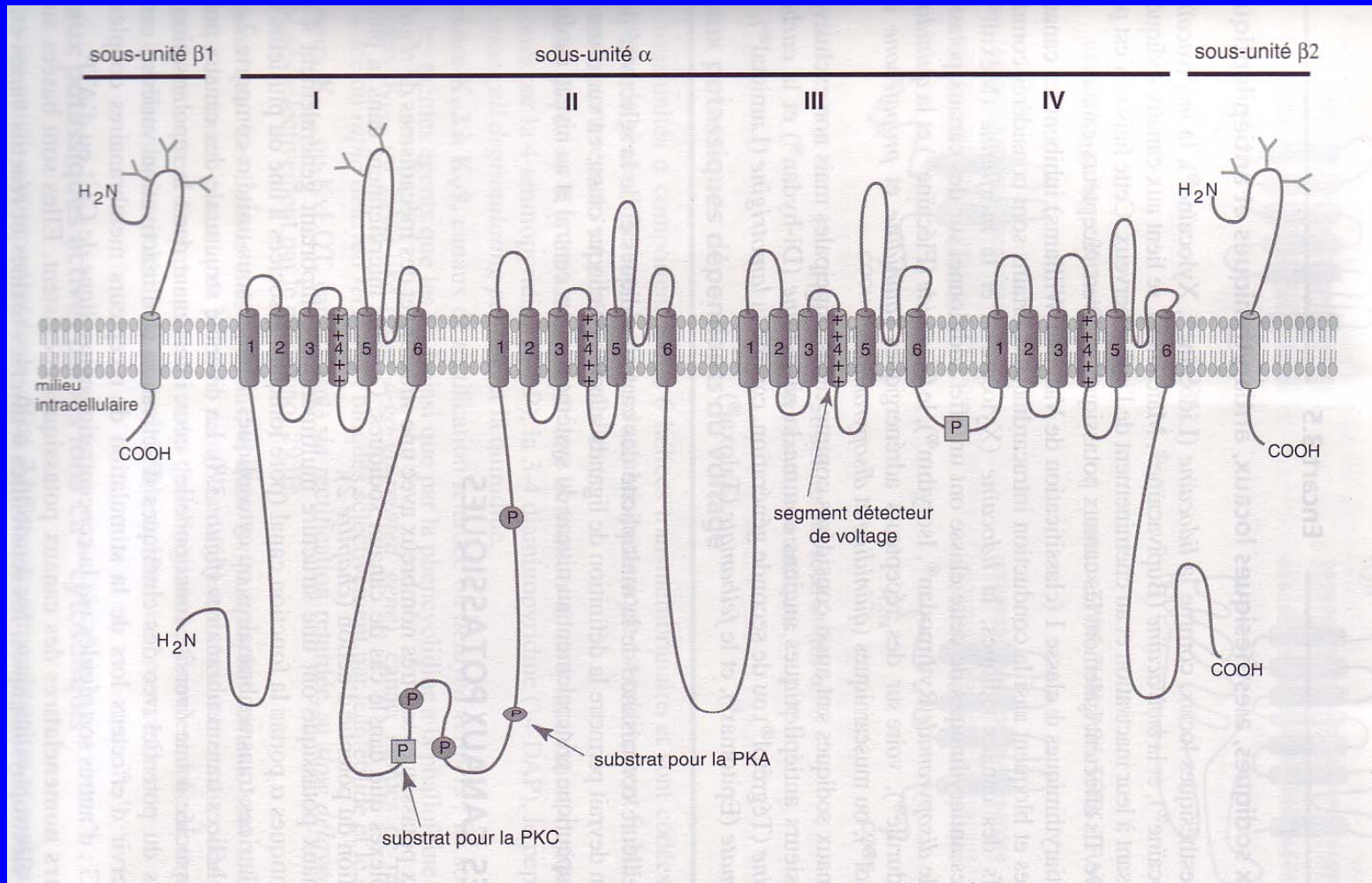
Calcium channels of endoplasmic reticulum

Récepteurs à l'IP₃



TARGETS FOR DRUG ACTION

Ion channels: natrium channels

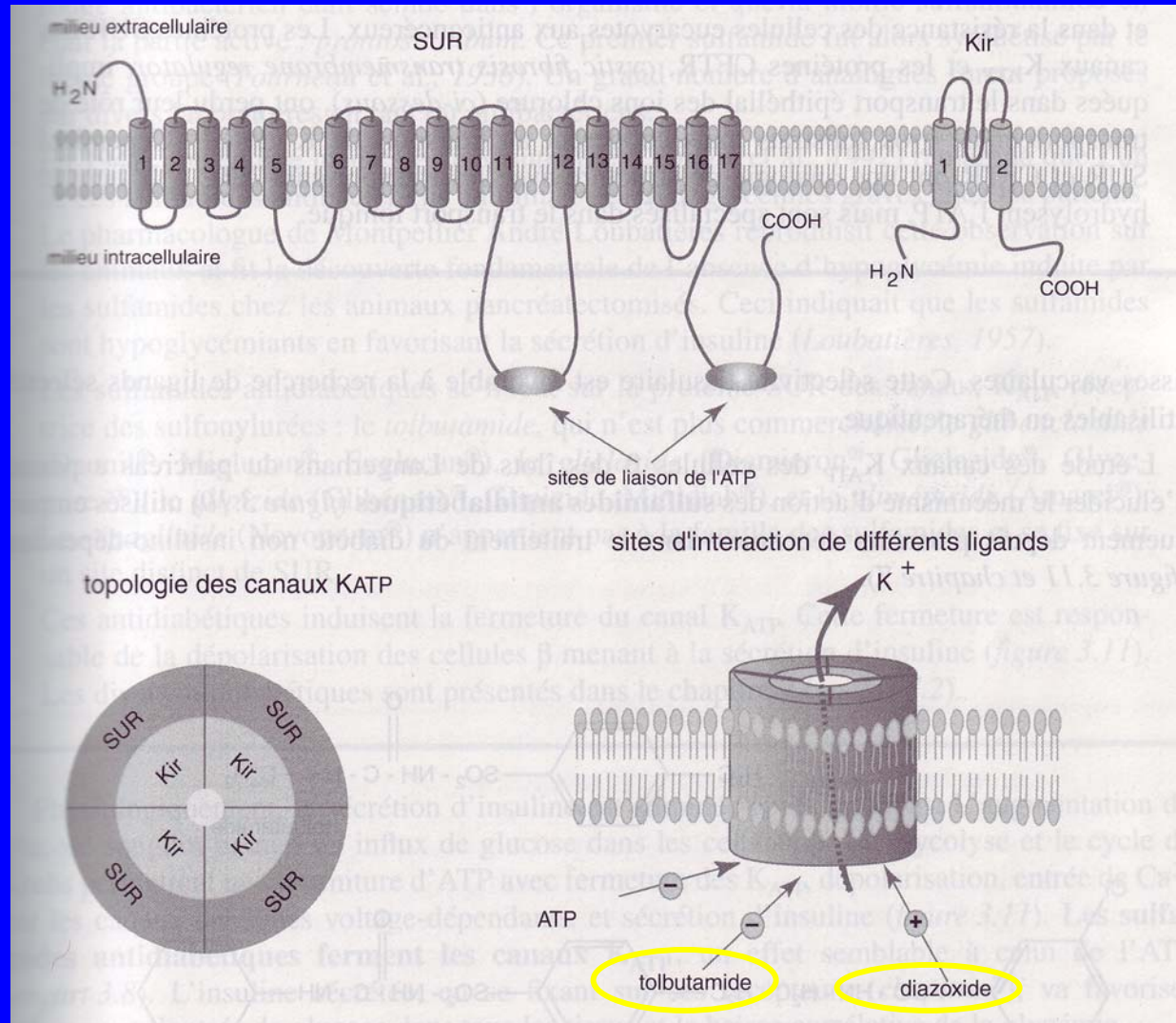


TARGETS FOR DRUG ACTION

Ion channels: K⁺ channels

Tolbutamide:
sulfamide antidiabétique

Diazoxide:
antihypertenseur



TARGETS FOR DRUG ACTION

Ion channels chloride channels

Pg60

TARGETS FOR DRUG ACTION

Ion channels – chloride channels

- Plusieurs familles dont

Canal chlorure activé par l'AMP cyclique ou CFTR

- Fait partie des protéines ABC (ATP binding cassette proteins [domaine de liaison et d'hydrolyse de l'ATP])
- Gène impliqué dans la mucoviscidose
déficit de fonctionnement du canal chlorure entraînant une diminution de la sécrétion aqueuse avec épaissement du mucus des voies respiratoires et digestives

TARGETS FOR DRUG ACTION

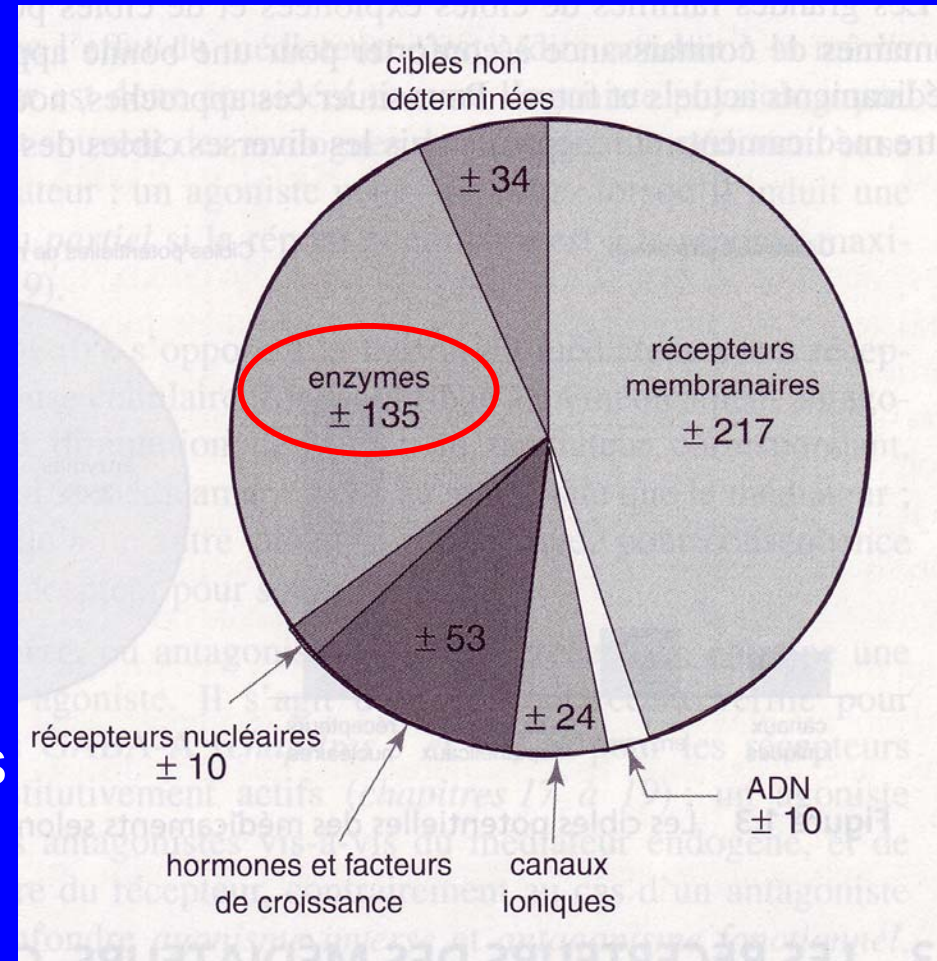
Ion channels – chloride channel

Canal chlorure activé par l'AMP cyclique ou CFTR

Pg 112

TARGETS FOR DRUG ACTION

- Receptors
- Ion channels
- **Enzymes**
- Transporters
- Growth factors and hormones
- Unknown



TARGETS FOR DRUG ACTION

Enzymes

Enzymes	Inhibitors	False substrate
Acetylcholinesterase	Neostigmine Organophosphates	
Choline acetyltransferase		Hemocholinium
Cyclooxygenase	Acetylsalicylic Acid	
Xanthine oxidase	Allopurinol	
Angiotensin-converting enzyme	Captopril	
Carbonic anhydrase	Acetazolamide	
HMG-CoA reductase	Simvastatin	
Dopa decarboxylase	Carbidopa	Methyldopa
Monoamine oxidase A	Iproniazid	

TARGETS FOR DRUG ACTION

Enzymes

Enzymes	Inhibitors	False substrate
Monoamine oxidase-B	Selegilin	MPTP
Dihydrofolate reductase	Trimethropin Methotrexate	
DNA polymerase	Cytarabine	Cytarabine
Enzymes involved in DNA synthesis	Azathiaprine	
Enzymes of blood clotting cascade	Heparin	
Plasminogen activators		
Thymidine kinase	Aciclovir	
HIV protease	Saquinavir	
Reverse transcriptase	Didanosine, zidovudine	

TARGETS FOR DRUG ACTION

Enzymes

Enzymes des grandes voies métaboliques et des protéines microtubulaires

HMG CoA réductase (statines hypocholestérolémiantes)

Xanthine oxydase (inhibiteurs de l'urico-synthèse type allopurinol)

Dihydrofolate réductase (anticancéreux type méthotrexate)

Topo-isomérase II (anticancéreux type étoposide) ...

Enzymes impliqués dans le métabolisme des médiateurs

Acétylcholine-estérase

Monoamine-oxydase

cyclo-oxygénase

Enzymes des voies de signalisation moléculaire

Phosphodiesterases des nucléotides cycliques

Phospholipases

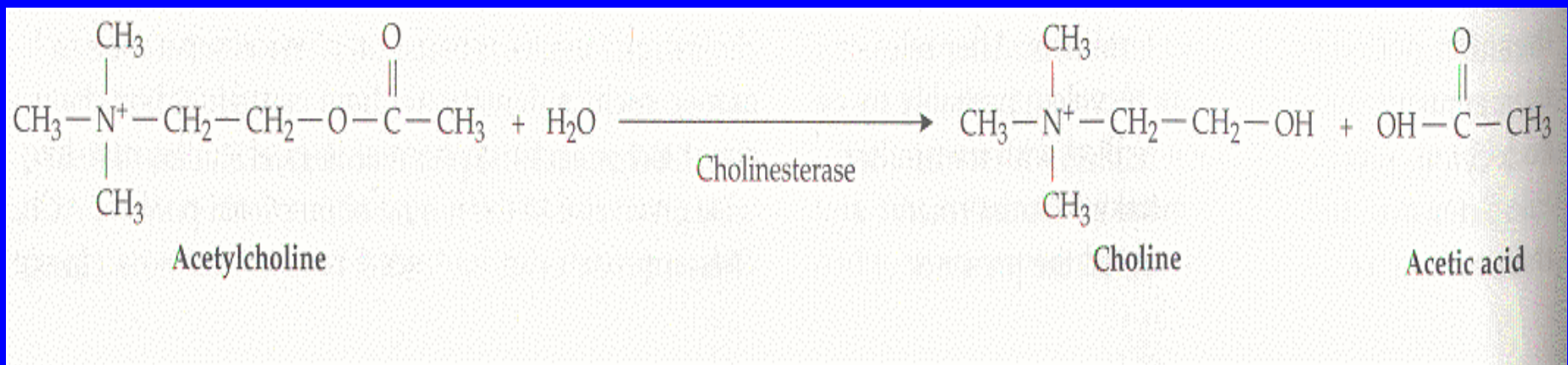
Tyrosine kinase

Phosphatases

TARGETS FOR DRUG ACTION

Ex. Enzymes

Acétylcholineestérase

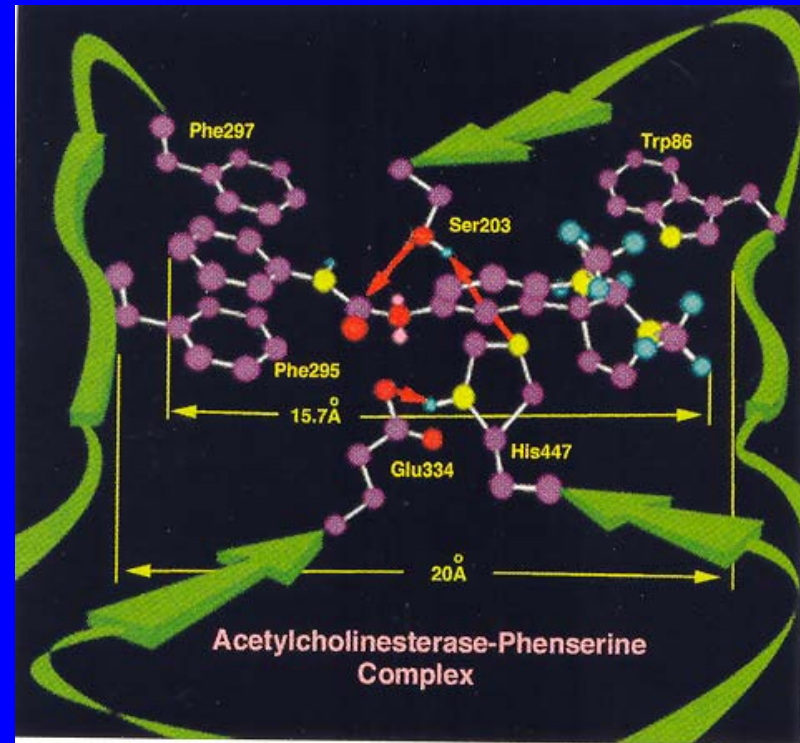


- 1 molécule d'enzyme peut inactiver 5000 molécules d'acétylcholine par sec
- Temps d'inactivation: 100 msec pour une molécule d'acétylcholine

TARGETS FOR DRUG ACTION

Ex. Enzymes

Acetylcholine estérase



An acyl pocket:

- Defines the active center involved in the catalysis of acetylcholine
- Is centered around an active serine residue Ser 203

An active center choline substrate:

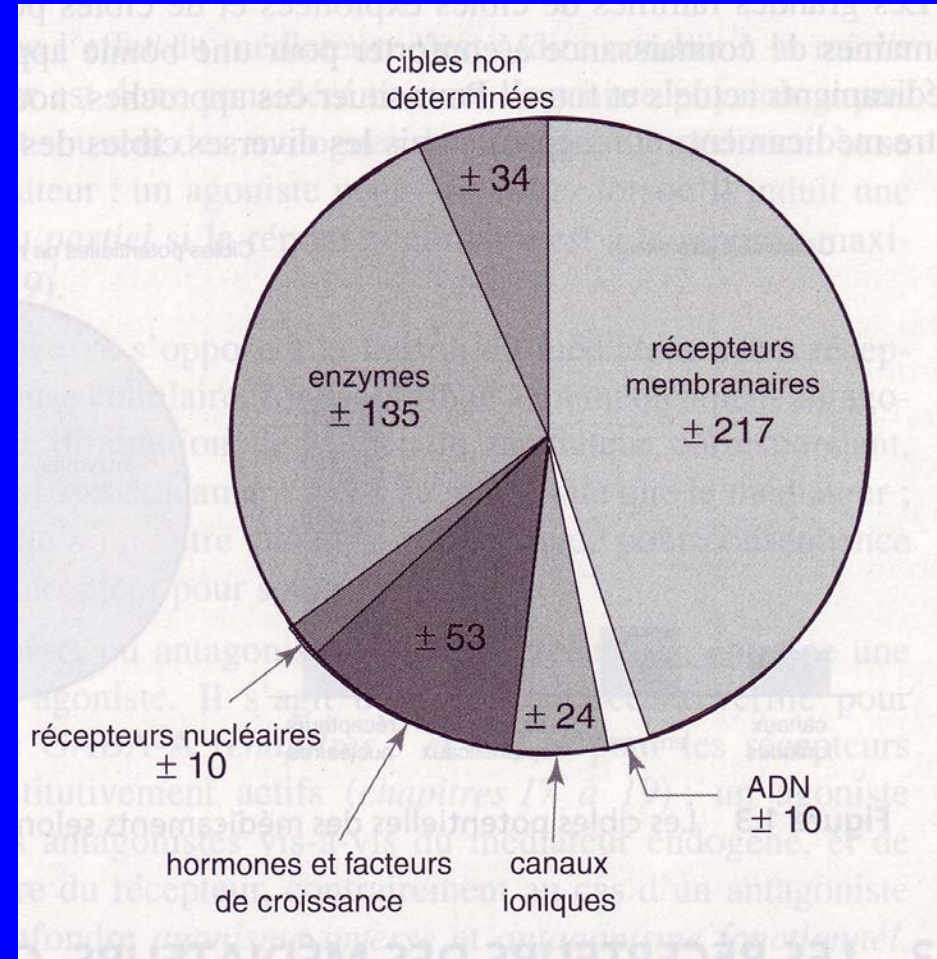
- Involved in the attraction and binding of the quaternary ammonium of the choline moiety of acetylcholine

A peripheral anionic site:

- Uninvolved in the acetylcholine hydrolysis
- Is the binding site of acetylcholinesterase inhibitors

TARGETS FOR DRUG ACTION

- Receptors
- Ion channels
- Enzymes
- **Transporters**
- Growth factors and hormones
- Unknown



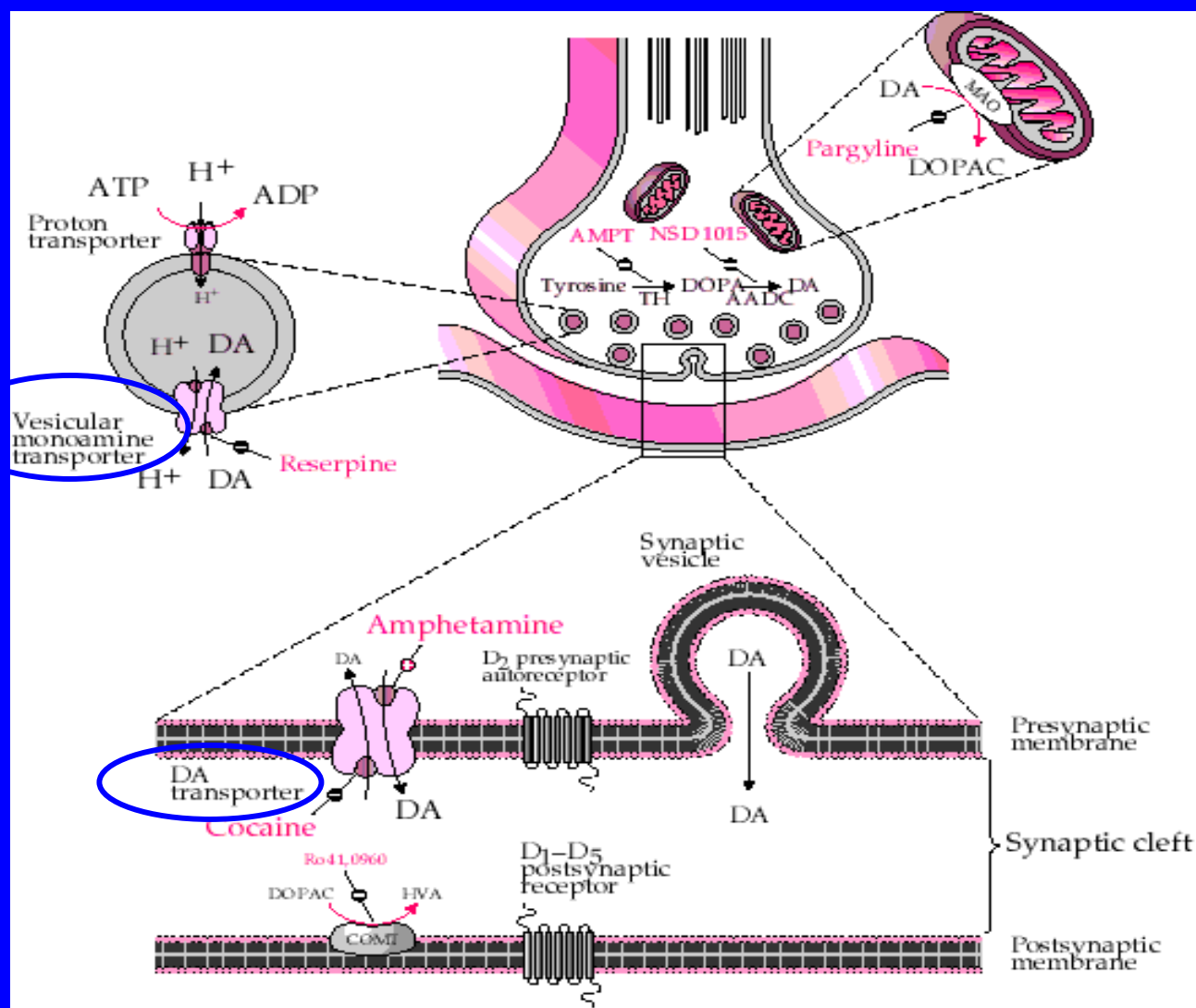
TARGETS FOR DRUG ACTION

Transporters

Carriers	Inhibitors	False substrates
Choline carrier (nerve terminal)	Hemicholinium	
Noradrenaline uptake ₁	Tricyclic antidepressants Cocaine	Amphetamine Methyldopa
Noradrenaline uptake (vesicular)	Reserpine	
Weak acid carrier (renal tubule)	Probenecid	
Na ⁺ /K ⁺ /Cl ⁻ co-transporter (loop of Henle)	Loop diuretics	
Na ⁺ /K ⁺ pump	Cardiac glycosides	
Proton pump (gastric mucosa)	Omeprazole	

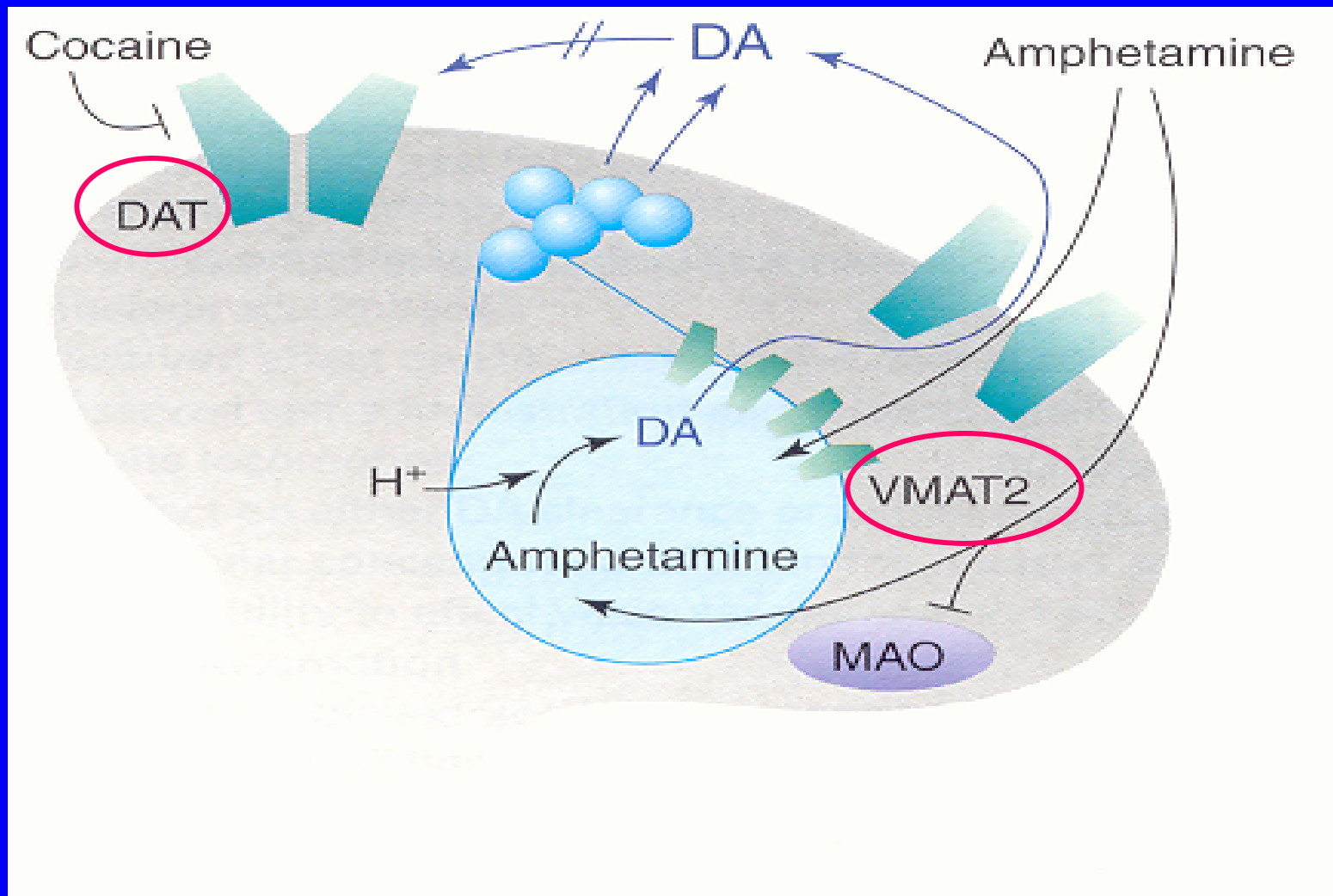
TARGETS FOR DRUG ACTION

Transporters



TARGETS FOR DRUG ACTION

Transporters



TARGETS FOR DRUG ACTION

Transporteurs ioniques

Pompes: établissent et maintiennent les gradients ioniques

Pompe à sodium Na^+/K^+ ATPase

Pompe à calcium, Ca^{2+} ATPase

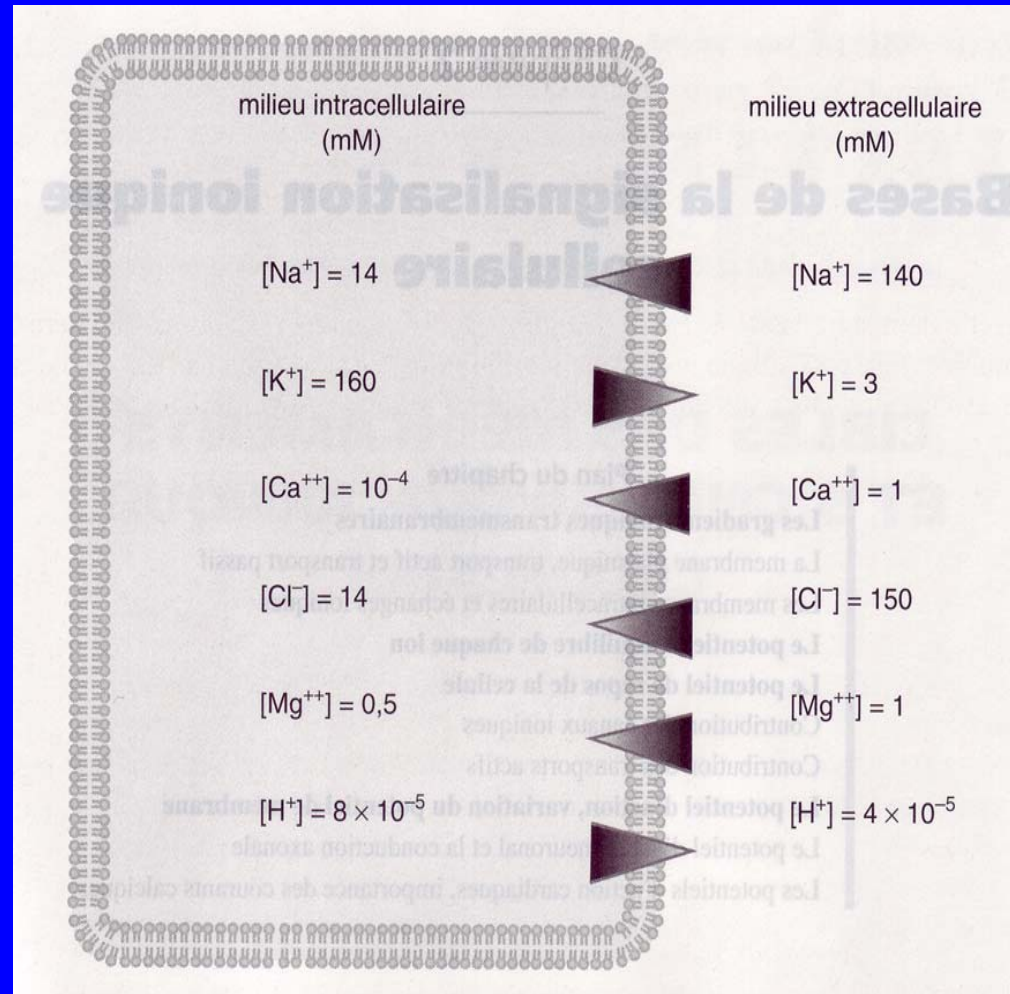
Canaux: permettent le passage de chaque ion du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré

TARGETS FOR DRUG ACTION

Transporteurs ioniques

Pompes: établissent et maintiennent les gradients ioniques

Canaux: permettent le passage de chaque ion du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré



TARGETS FOR DRUG ACTION

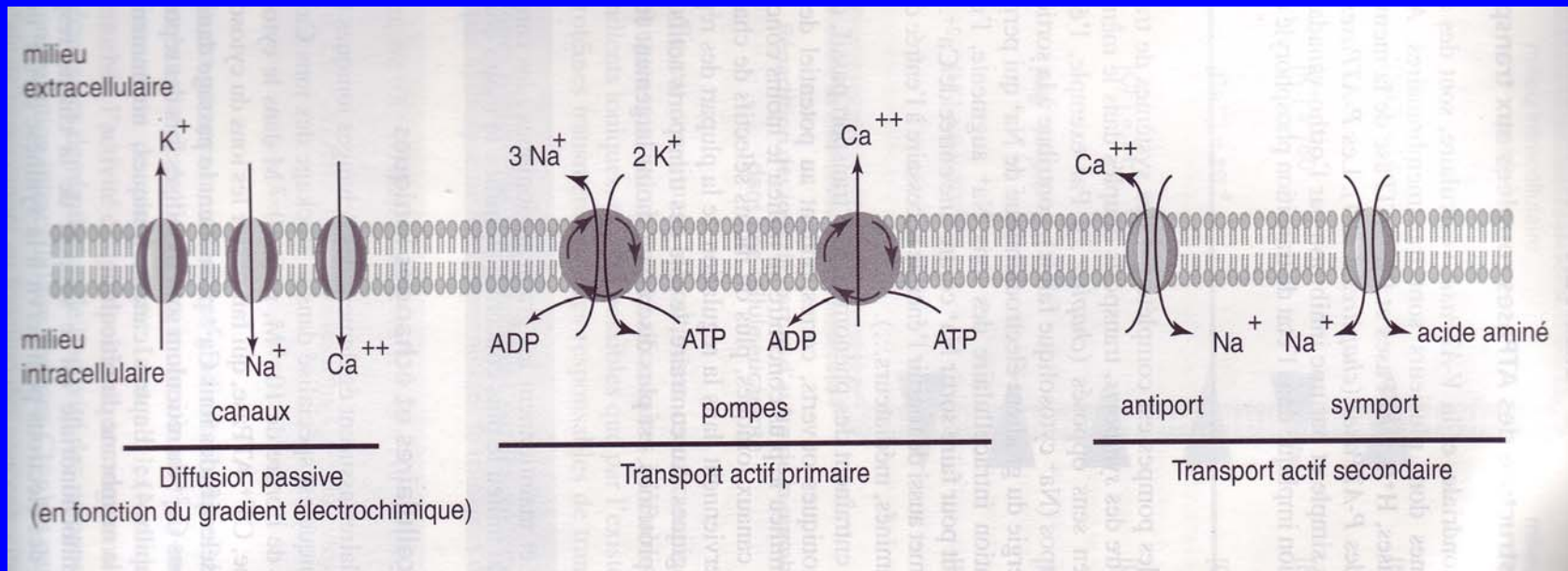
Transporteurs ioniques

Pompes: établissent et maintiennent les gradients ioniques

Pompe à sodium, Na^+/K^+ ATPase

Pompe à calcium, Ca^{2+} ATPase

Canaux: permettent le passage de chaque ion du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré



TARGETS FOR DRUG ACTION

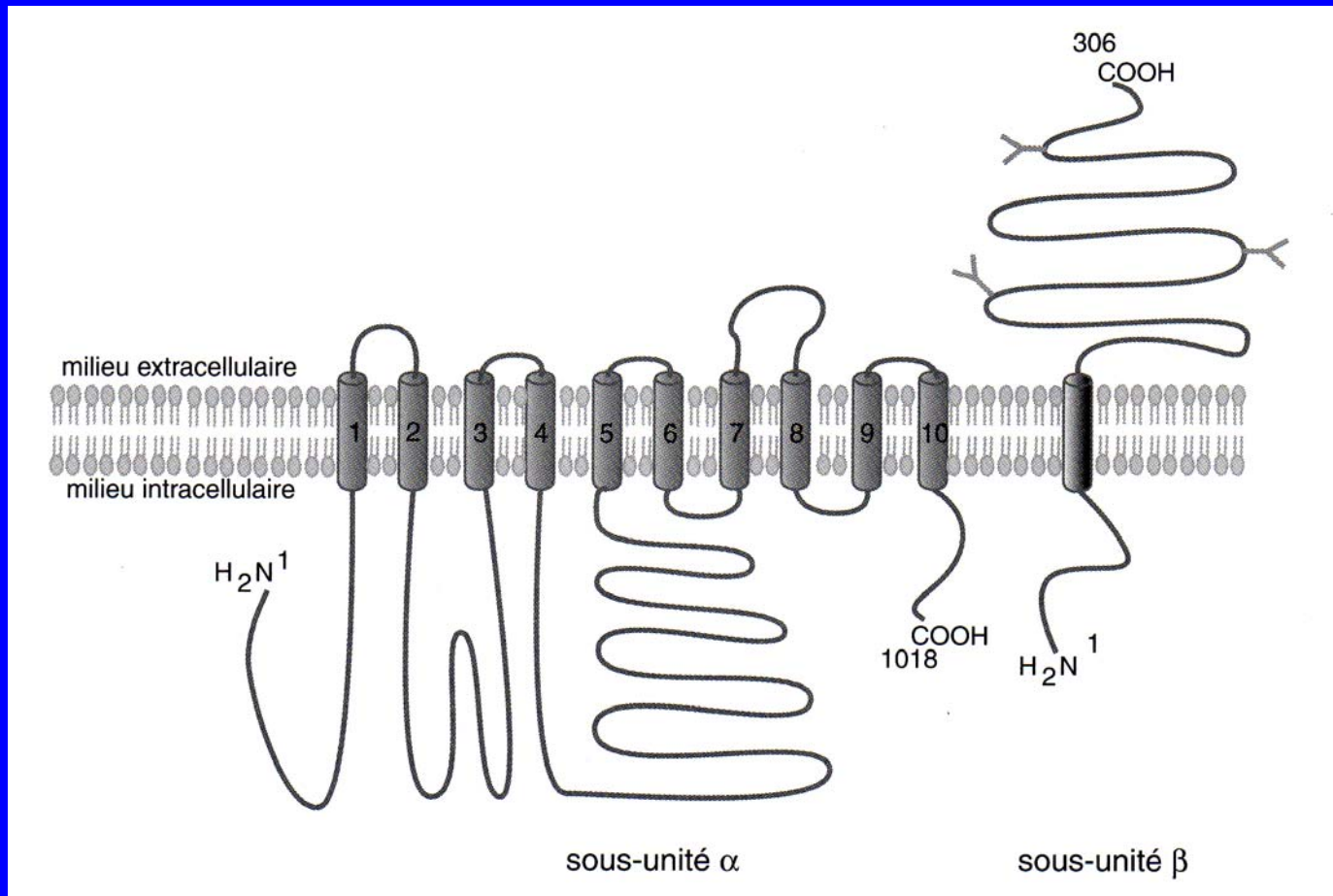
Transporters ioniques:

Pompe à sodium ou Na^+/K^+ ATPase

- L'hydrolyse d'1 ATP assure l'énergie nécessaire à la sortie de 3 Na^+ contre l'entrée de 2 K^+
- Présente au sein de la membrane plasmique de toutes les cellules
- Régulée
 - de façon endogène de part la concentration des cations monovalents de part et d'autre de la membrane plasmique
 - à court terme suite aux processus de phosphorylation
- Inhibée par les **glucosides digitaliques**

TARGETS FOR DRUG ACTION

Transporters ioniques: Pompe à sodium ou Na^+/K^+ ATPase



TARGETS FOR DRUG ACTION

Transporters ioniques:

Pompe à calcium Ca^{++} ATPase

-Assure le maintien des gradients calciques de part et d'autres de la membrane plasmique et des membranes intracellulaires

- Membrane plasmique PMCA

4 isoformes; présence de sites de phosphorylation

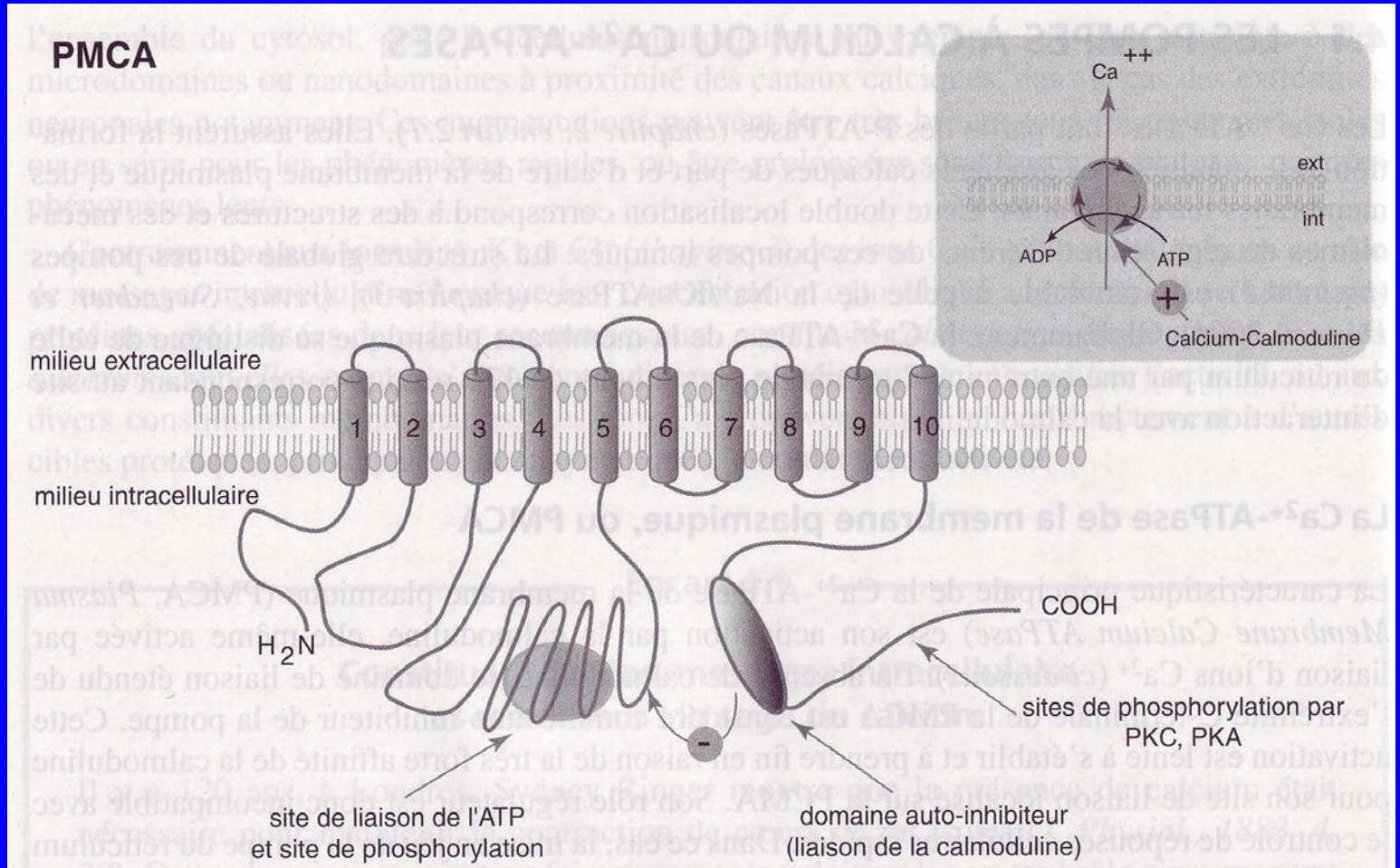
- Membrane du réticulum SERCA

3 isoformes

Régulation médiée par des petites protéines transmembranaires qui pourraient être phosphorylées

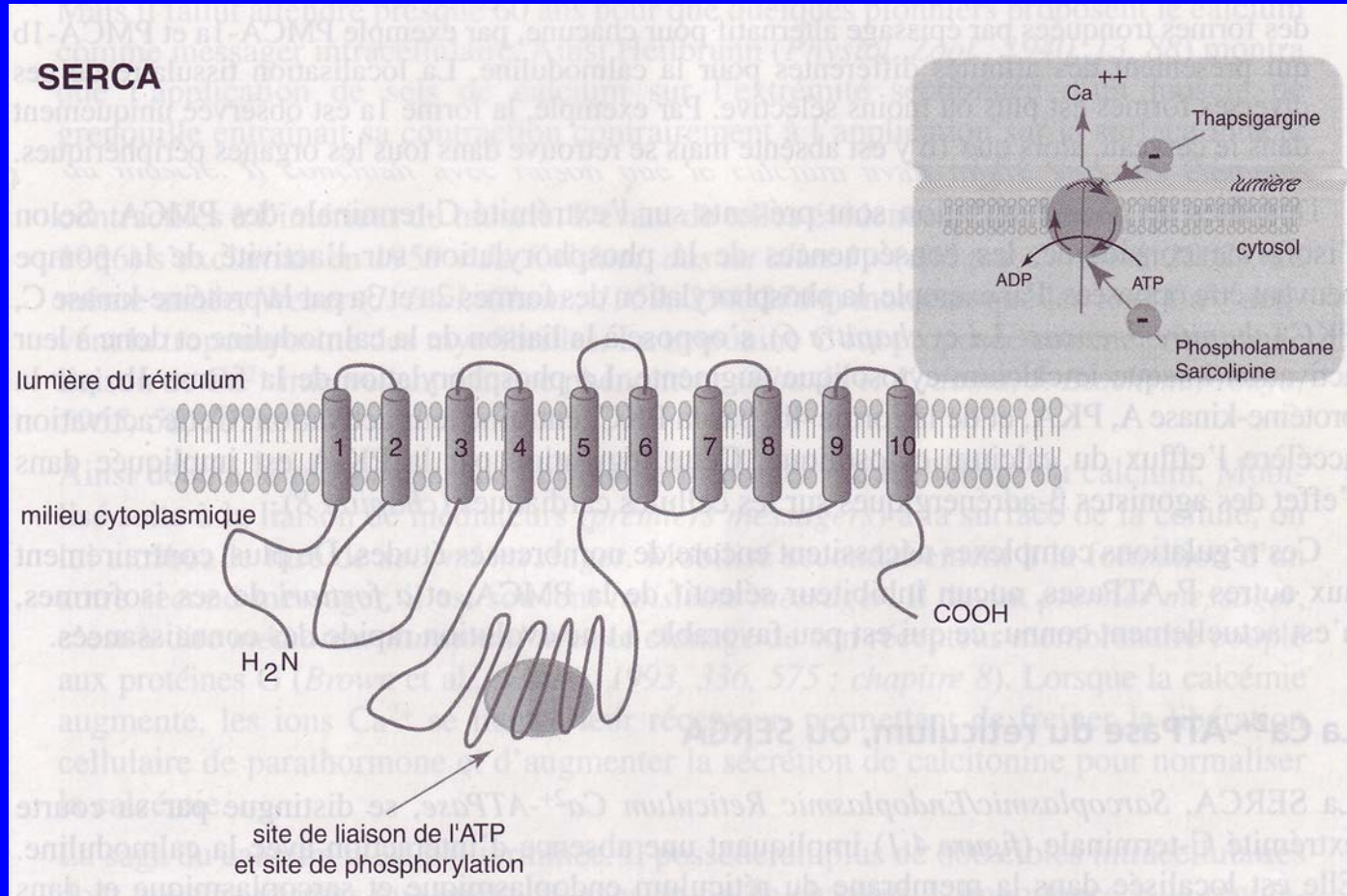
TARGETS FOR DRUG ACTION

Transporters ioniques: Pompe à calcium Ca^{++} ATPase



TARGETS FOR DRUG ACTION

Transporters ioniques: Pompe à calcium Ca^{++} ATPase



TARGETS FOR DRUG ACTION

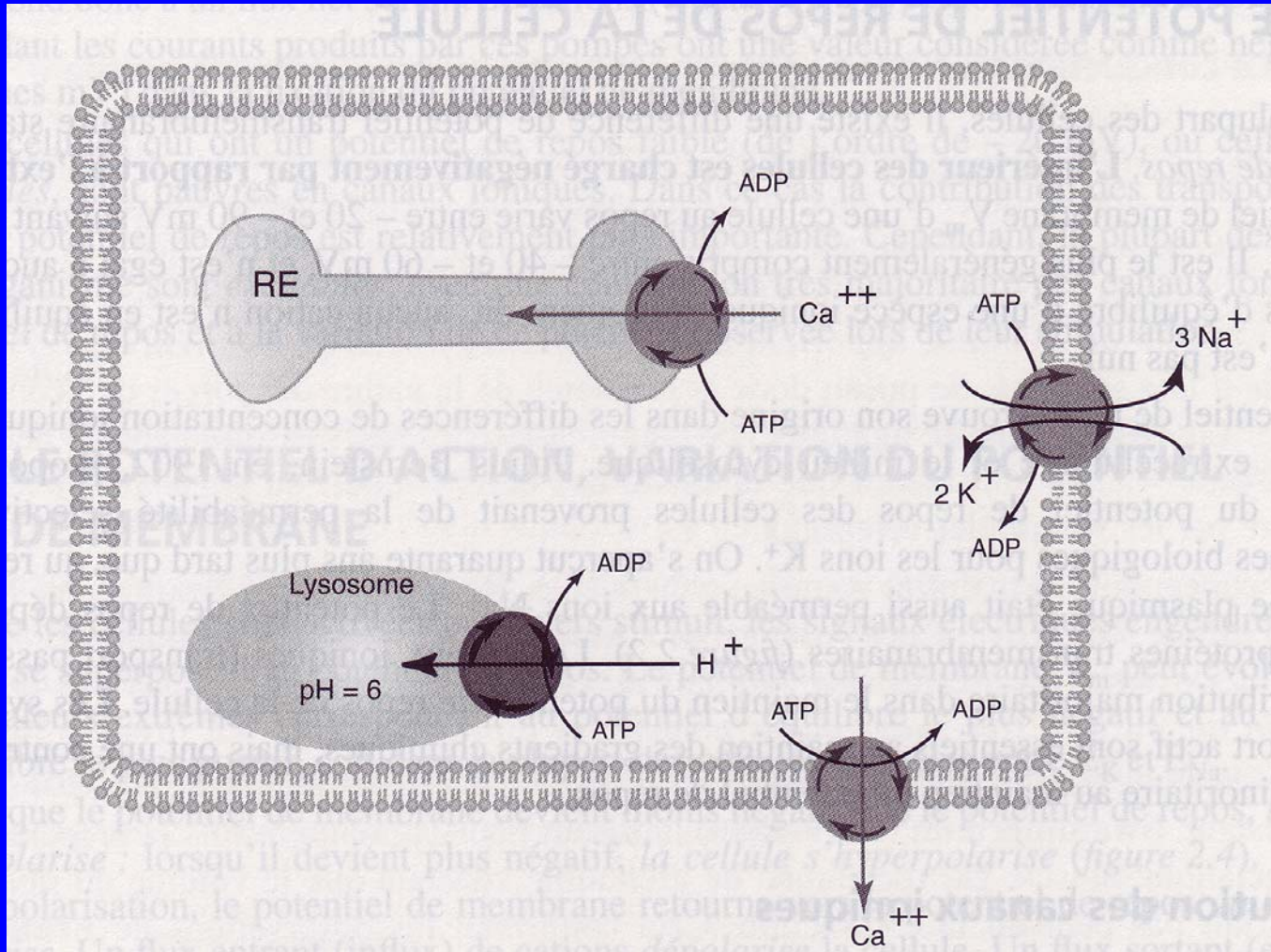
Transporters ioniques:

Pompe à proton H^+/K^+ ATPase

- L'hydrolyse d'1 ATP assure le transport de protons vers la lumière de l'estomac, et ce contre un influx de K^+
- Présente essentiellement sur la face luminale des cellules priétales des microvillosités de l'estomac
- Régulée suite aux processus de phosphorylation induits notamment par la stimulation des récepteurs H_2 de l'histamine
- Inhibée par des **dérivés de la famille de l'oméprazole**

TARGETS FOR DRUG ACTION

Intracellular ionic Transporters



TARGETS FOR DRUG ACTION

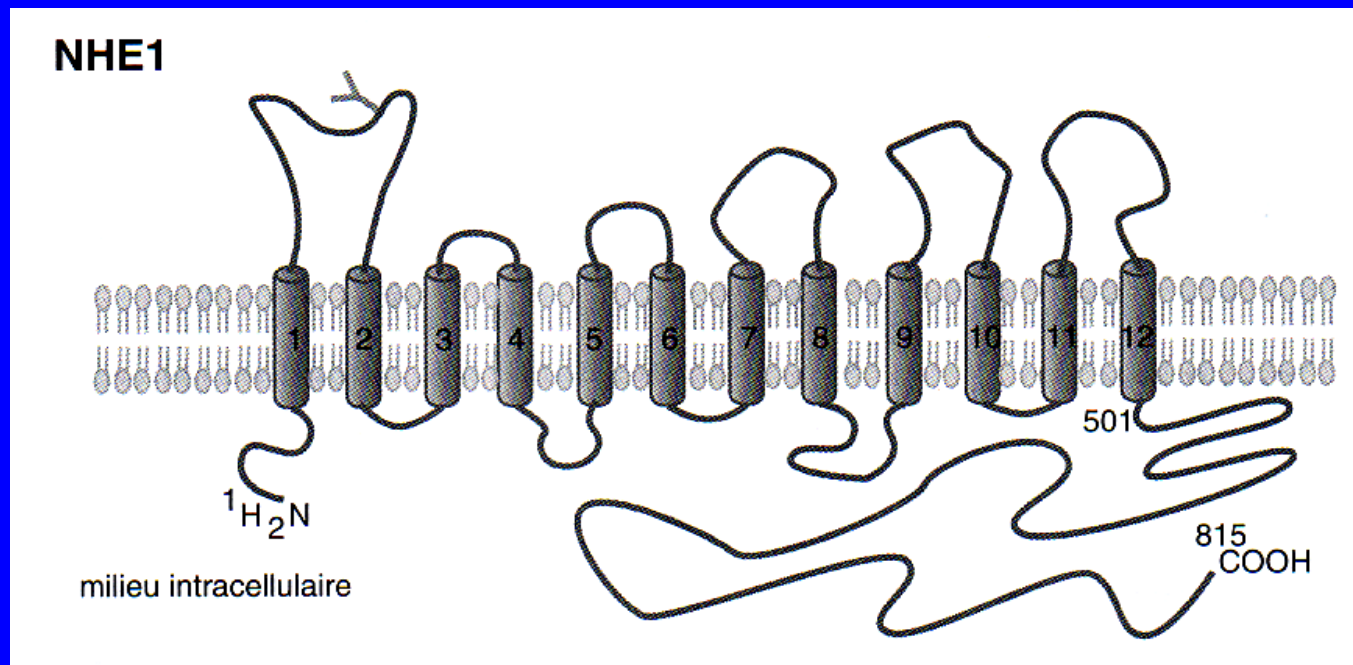
Transporters ioniques: Echangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ ou NCX

- Joue un rôle important dans la régulation de la concentration en calcium cytosolique
- Assure un influx de 3 ions Na^+ contre 1 ion Ca^{2+}
- 3 isoformes dont la localisation varie

TARGETS FOR DRUG ACTION

Transporters ioniques: Echangeur Na^+/H^+ ou NHE

- Joue un rôle important dans la régulation du pH intracellulaire et du volume cellulaire
- Assure un influx de Na^+ contre 1 efflux de protons
- 6 isoformes dont la localisation varie



TARGETS FOR DRUG ACTION

Transporters ioniques:

Co-transporteurs $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$, Na^+/Cl^- et K^+/Cl^- ou NKCC

- Joue un rôle important dans la régulation des flux ioniques
- Assure un influx de 3 ions 1 Na^+ , 1 K^+ et 2 Cl^-
- 2 isoformes dont la localisation varie
- **Inhibés par les diurétiques de l'anse** (furosémide..)

