

UE 6

INITIATION À LA CONNAISSANCE DU
MÉDICAMENT

Les canaux ioniques

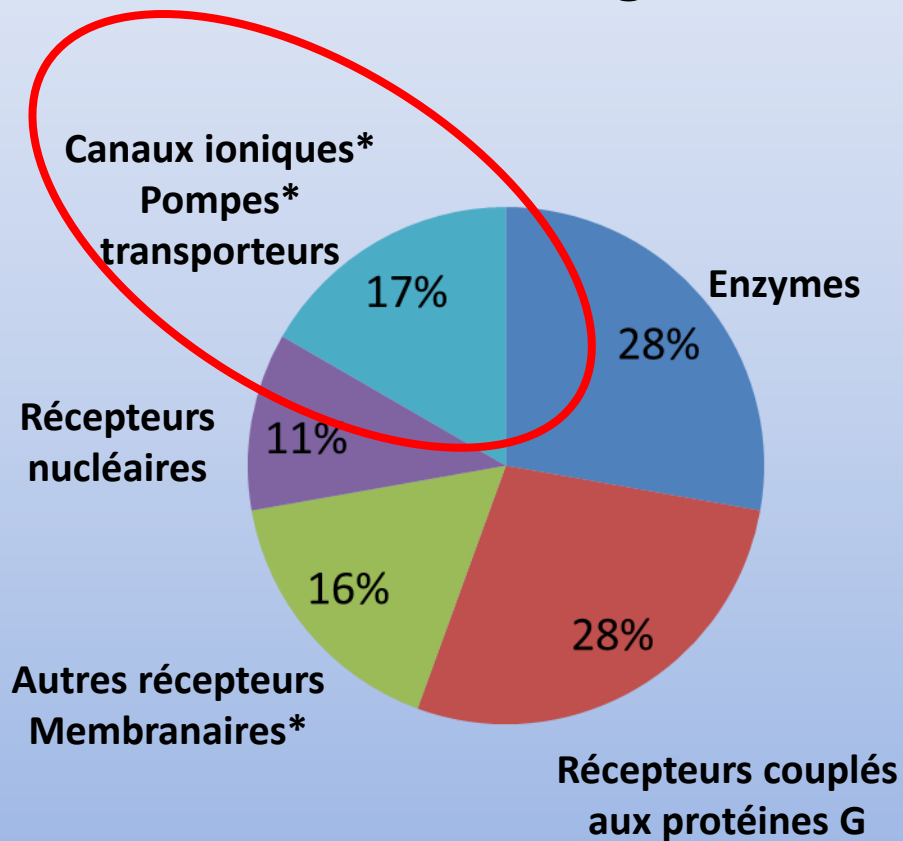
Pr JM Senard



Les cibles des médicaments:

Les cibles spécifiques

350 cibles endogènes



60 cibles exogènes

Virus
Bactéries
parasites

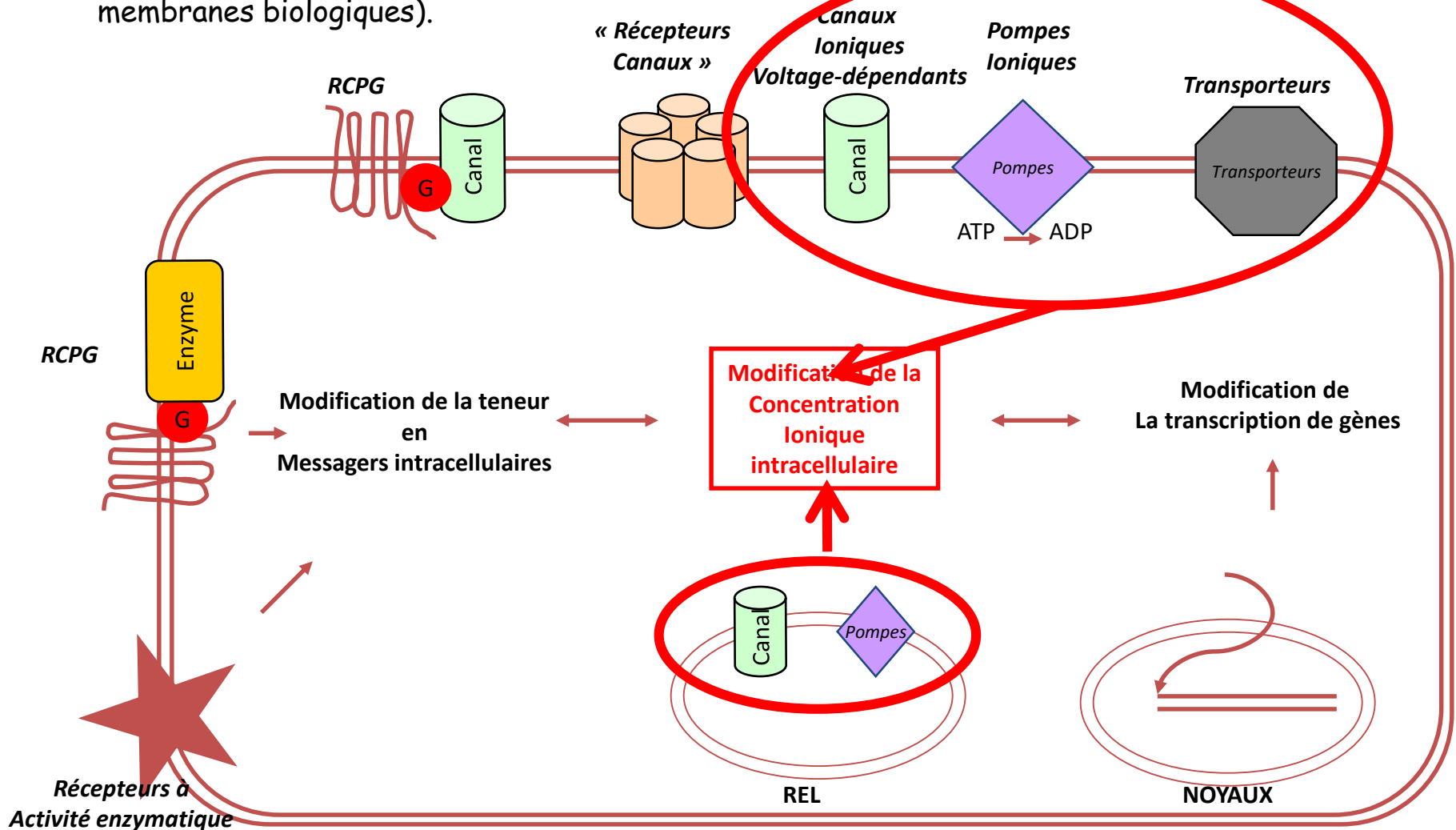


Les canaux ioniques:

- **Définition et méthodes d'études**
- Les « receptor-operated channels » (ROC)
- Les « voltage-operated channels » (VOC)
 - Définition
 - Mode de fonctionnement
 - Les grandes familles de VOCs
 - Canaux sodiques
 - Canaux calciques
 - ...
- Pompes et transporteurs ioniques

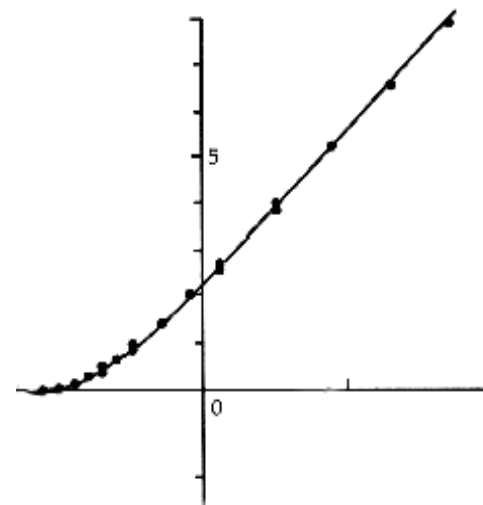
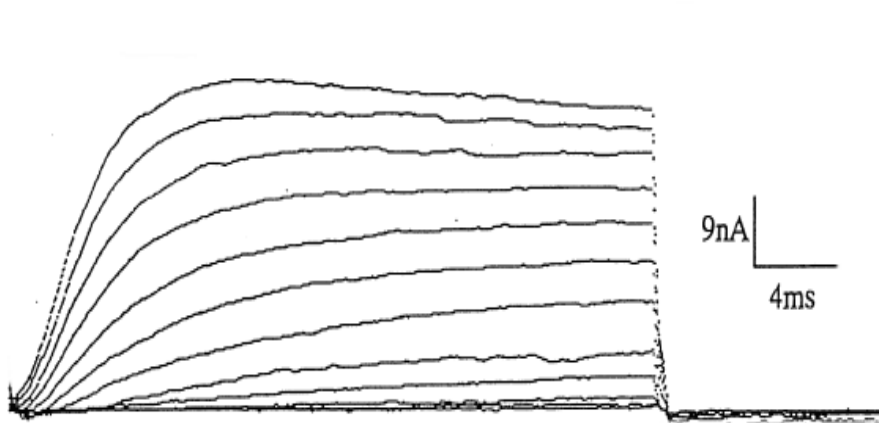
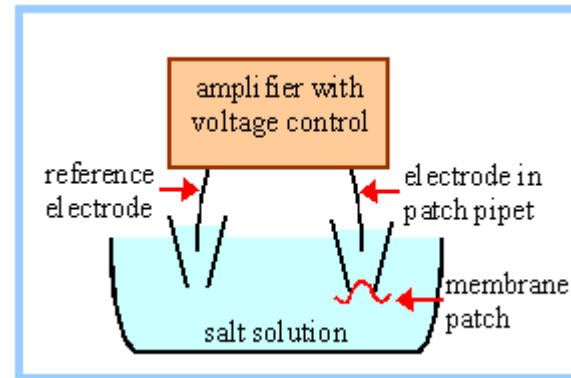
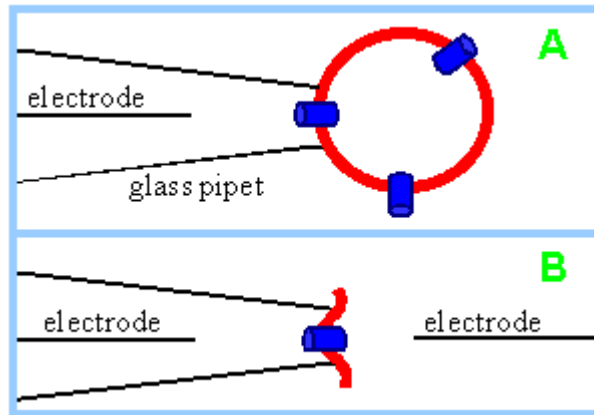
Les canaux ioniques: définition

Un **canal ionique** est une protéine membranaire qui permet le passage à grande vitesse d'un ou plusieurs ions (à ne pas confondre avec les **aquaporines**: protéines membranaires qui forment des « pores » perméables aux molécules d'eau dans les membranes biologiques).



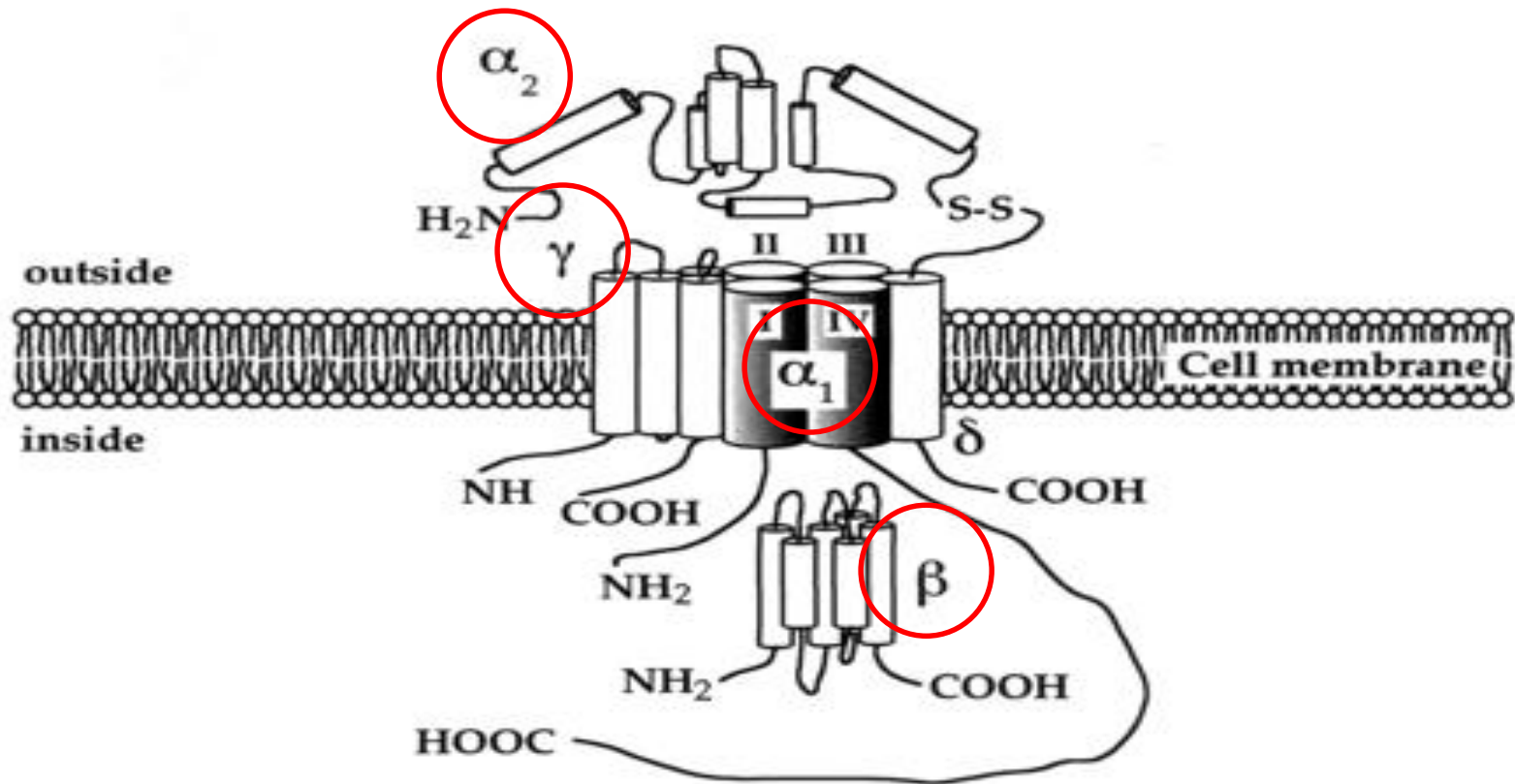
Les canaux ioniques: méthodes d'étude

Les techniques électrophysiologiques: le patch-clamp (Sackmann & Neher, prix Nobel 1991)



Les canaux ioniques: méthodes d'étude

La biologie moléculaire: les canaux sont des hétéro-oligomères



Canal calcique de type L

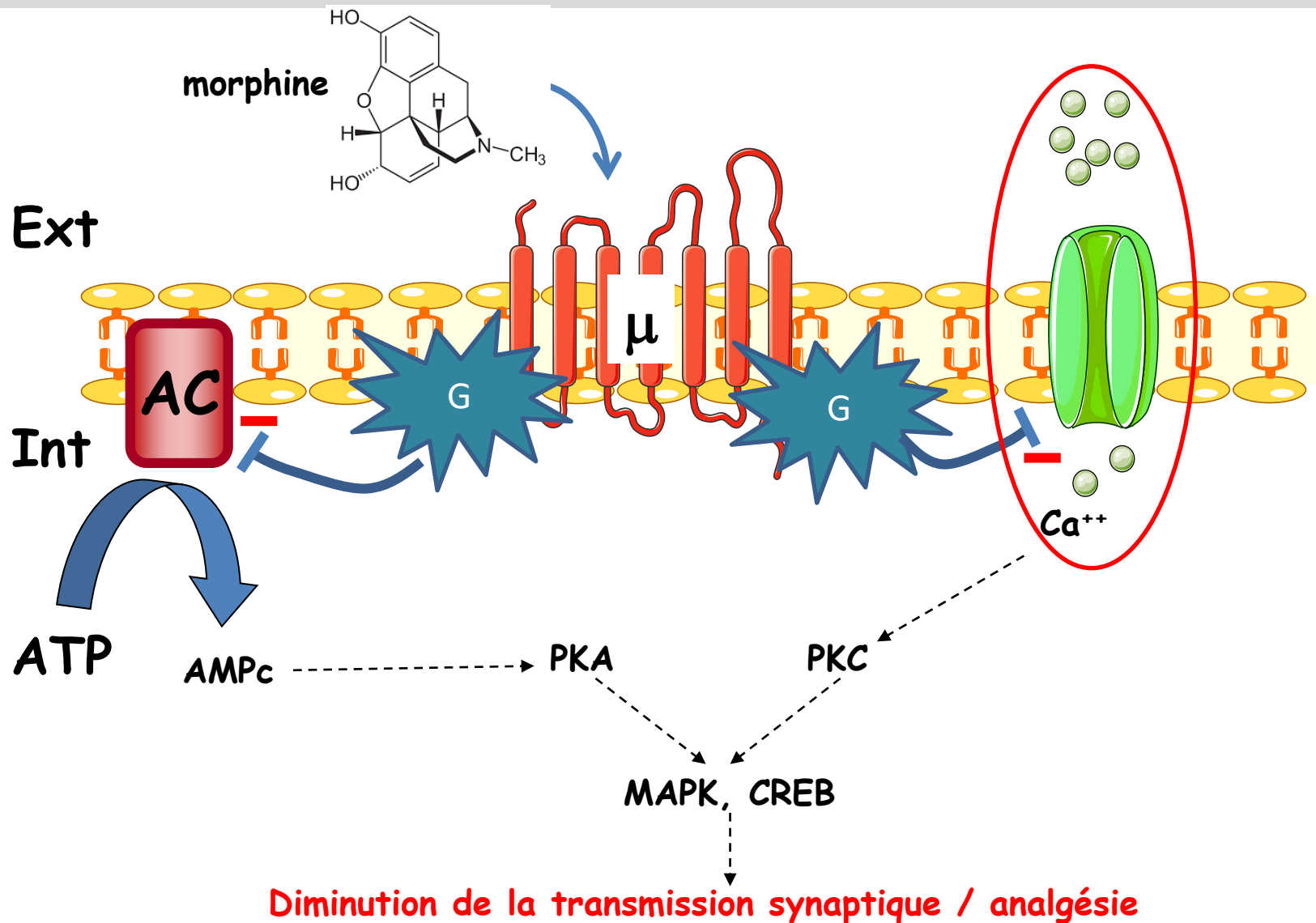
Les canaux ioniques: rôles physiologiques

- **Les canaux ioniques: des rôles et des cibles multiples**
 - **Au niveau de la membrane cytoplasmique**
 - Contrôle de la différence de potentiel et de l'excitabilité cellulaire:
 - neurones,
 - cardiomyocytes,
 - muscle lisse vasculaire ou autre...
 - **Au niveau des organites cellulaires**
 - Mitochondries:
 - « pore » calcique et apoptose
 - Réticulum endoplasmique: stocks calciques
 - Cardiomyocytes
 - Cellules musculaires des vaisseaux
 - **Au niveau nucléaire**
 - Perméabilité de la membrane (facteurs de transcription)
 - Mitose ...

Les canaux ioniques

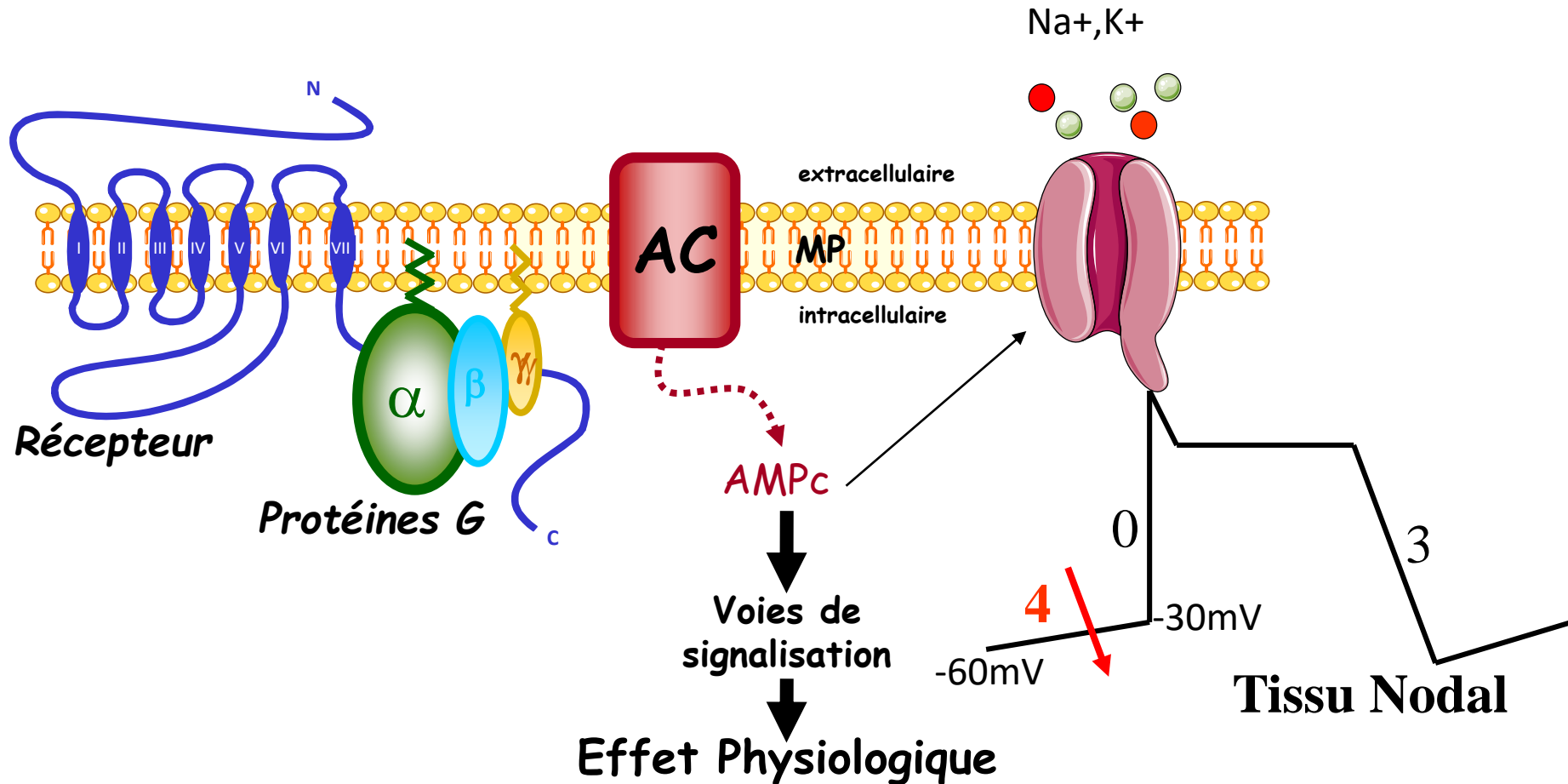
- Définition et méthodes d'études
- Les « receptor-operated channels » (ROC)
- Les « voltage-operated channels » (VOC)
 - Définition
 - Mode de fonctionnement
 - Les grandes familles de VOCs
 - Canaux sodiques
 - Canaux calciques
 - ...
- Pompes et transporteurs ioniques

Les canaux « Receptor-operated » (ROC)



Les canaux « Receptor-operated » (ROC)

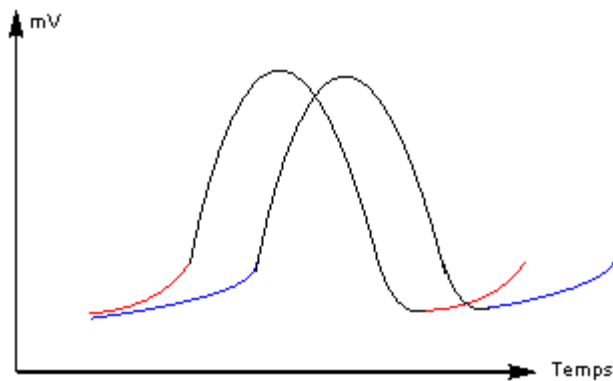
Hyperpolarisation-activated cyclic nucleotid channels (HCN)



Les canaux « Receptor-operated » (ROC)

Hyperpolarisation-activated cyclic nucleotid channels (HCN)

- Canal I_f (f=funny):
 - Ivabradine: bradycardisant « pur »



Les canaux ioniques

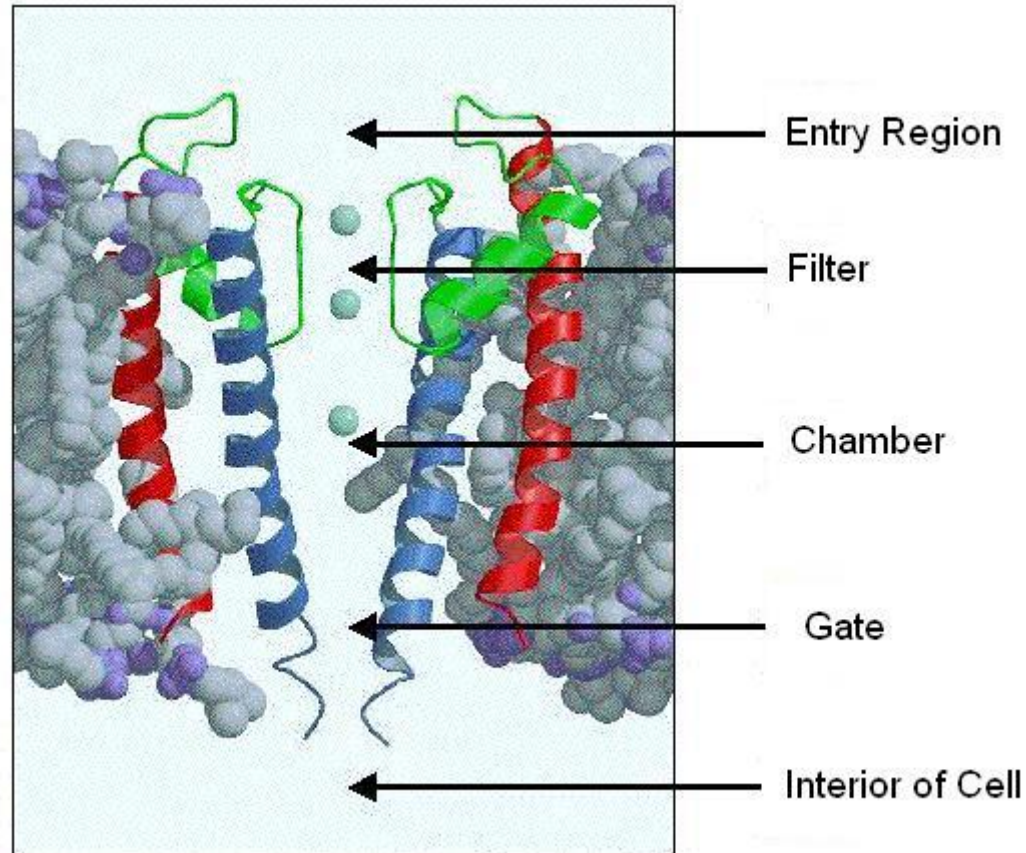
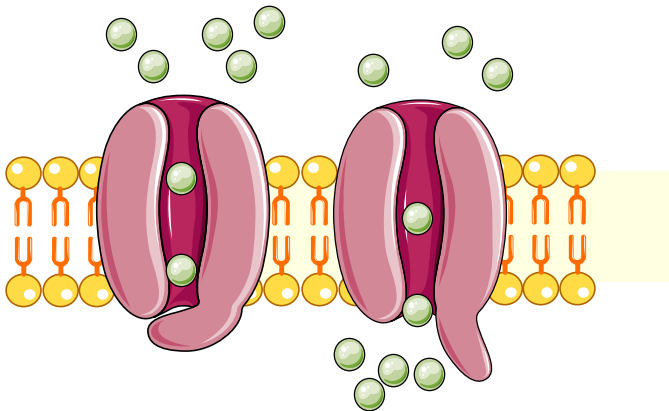
- Définition et méthodes d'études
- Les « receptor-operated channels » (ROC)
- Les « voltage-operated channels » (VOC)
 - Définition
 - Mode de fonctionnement
 - Les grandes familles de VOCs
 - Canaux sodiques
 - Canaux calciques
 - ...
- Pompes et transporteurs ioniques

Canaux ioniques « Voltage dépendants »

Voltage-operated channel (VOC)

➡ Définition

Structure transmembranaire formée de sous-unités protéiques dont la modification **conformationnelle** peut entraîner transitoirement sa perméabilité à **un ion donné**, dans le sens du gradient de concentration et sans consommation d'énergie.

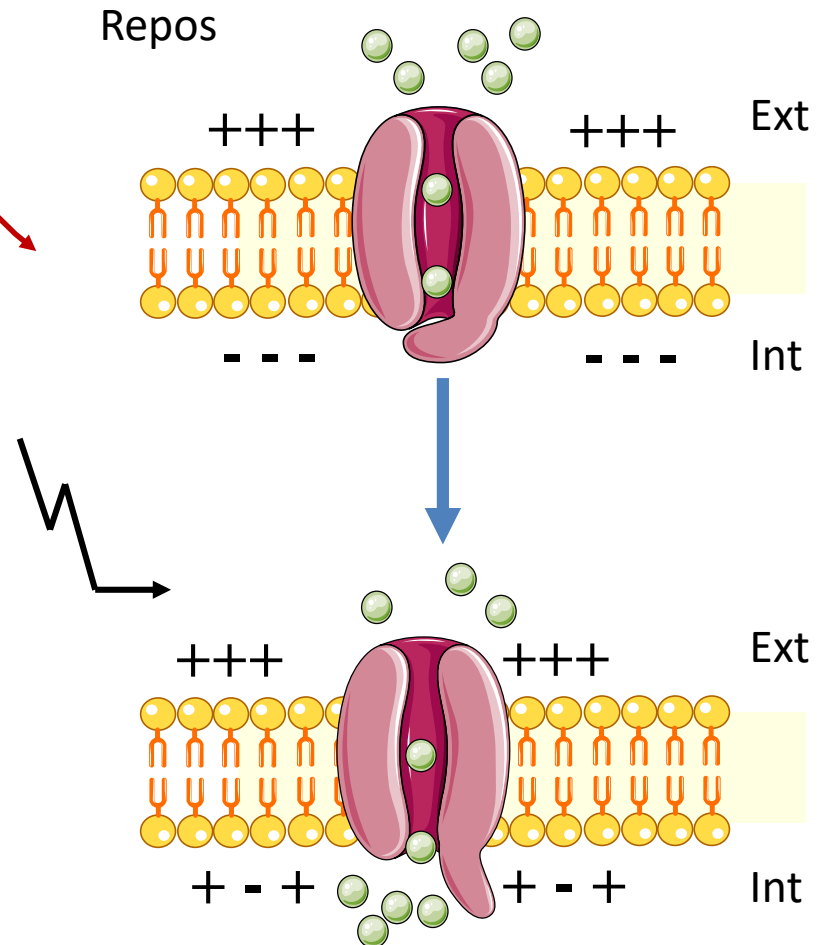


Canaux ioniques « Voltage dépendants » Voltage-operated channel (VOC)

➡ Définition

Structure transmembranaire formée de sous-unités protéiques dont la modification **conformationnelle** peut entraîner transitoirement sa perméabilité à **un ion donné**, dans le sens du gradient de concentration et sans consommation d'énergie.

?



Canaux ioniques « Voltage dépendants » Voltage-operated channel (VOC)

➡ Définition

Structure transmembranaire formée de sous-unités protéiques dont la modification **conformationnelle** peut entraîner transitoirement sa perméabilité à **un ion donné**, dans le sens du gradient de concentration et sans consommation d'énergie.

?

Canaux sodiques (Na^+)

- Antiarythmiques cardiaques
- Anticonvulsivants
- Anesthésiques locaux

Canaux calciques (Ca^{2+})

- **Antihypertenseurs**
- Antiangoreux

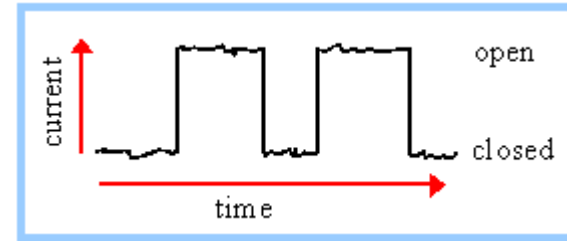
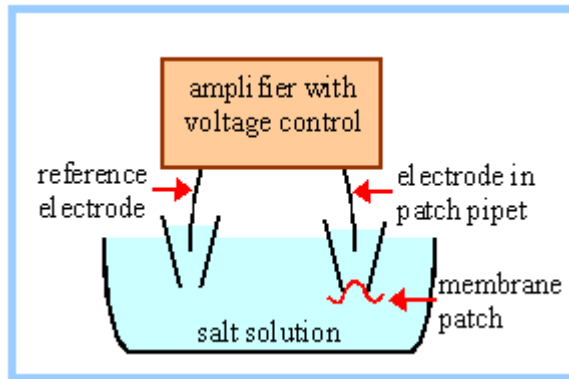
Canaux potassiques (K^+)

- Antiarythmiques

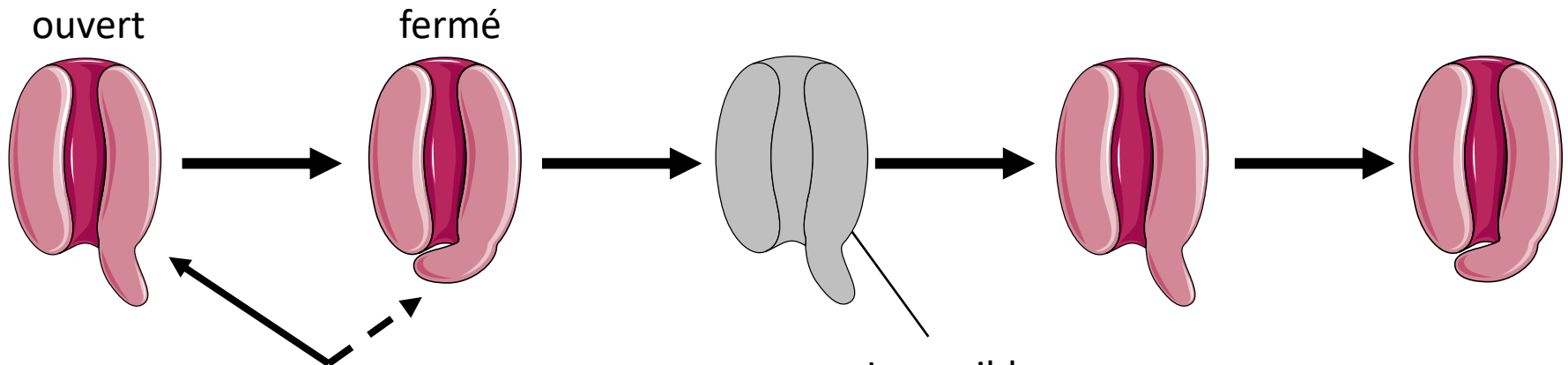
Canaux ioniques « Voltage dépendants »

Voltage-operated channel (VOC)

➡ Mode de fonctionnement: « la probabilité »



Période réfractaire



Certains médicaments ne se lient que sur l'une de ces formes...

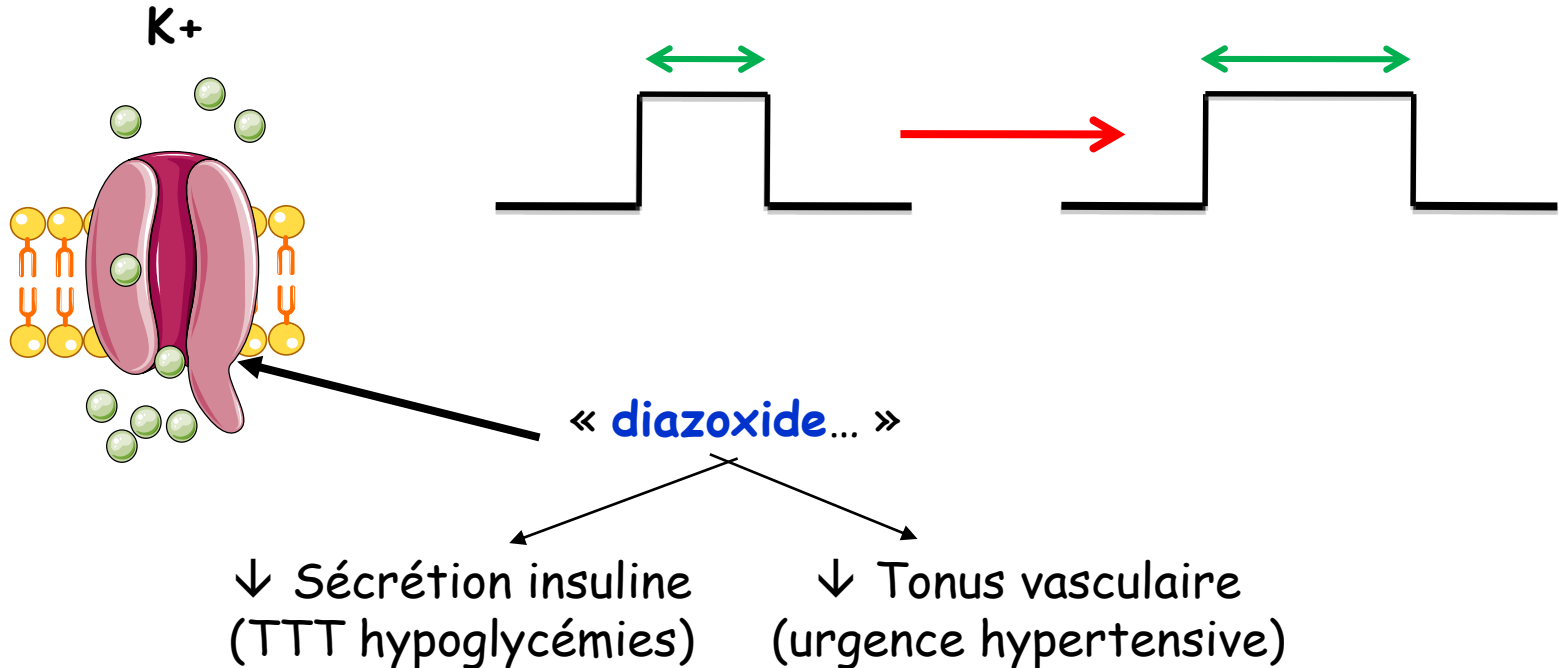
« Insensible »
au médicament

Canaux ioniques « Voltage dépendants »

Voltage-operated channel (VOC)

➡ Mode de fonctionnement: des médicaments des VOC

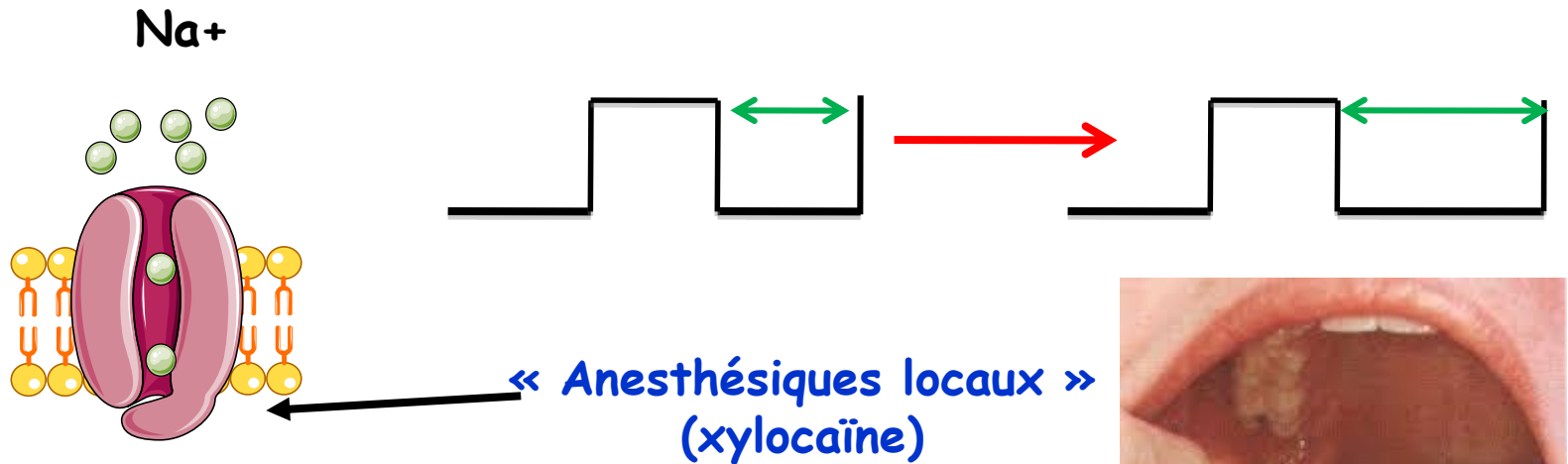
- 1/ en stabilisant une conformation du canal
 - « **ouvreurs** »: se lient sur la forme ouverte et augmentent donc le temps de perméabilité sans modifier la probabilité d'ouverture



Canaux ioniques « Voltage dépendants » Voltage-operated channel (VOC)

➡ Mode de fonctionnement: des médicaments des VOC

- 1/ en stabilisant une conformation du canal
 - « **inhibiteurs** »: se lient sur la forme fermée sans modifier la probabilité de fermeture...

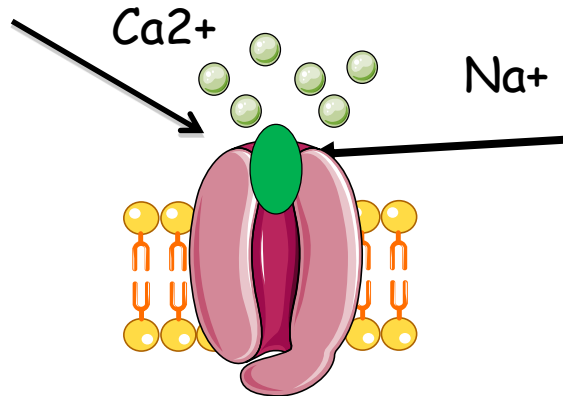


Canaux ioniques « Voltage dépendants » Voltage-operated channel (VOC)

➡ Mode de fonctionnement: des médicaments des VOC

- 2/ Par encombrement stérique:
 - «obstruction du pore»:

«dihydropyridines »



«tetrodotoxine »

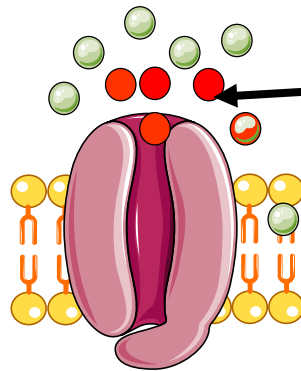


Canaux ioniques « Voltage dépendants »

Voltage-operated channel (VOC)

➡ Mode de fonctionnement: des médicaments des VOC

- 3/ Par compétition avec l'ion transporté:
 - Soit en raison d'une meilleure affinité pour le canal
 - Soit en raison d'une concentration supérieure



«ion compétiteur»

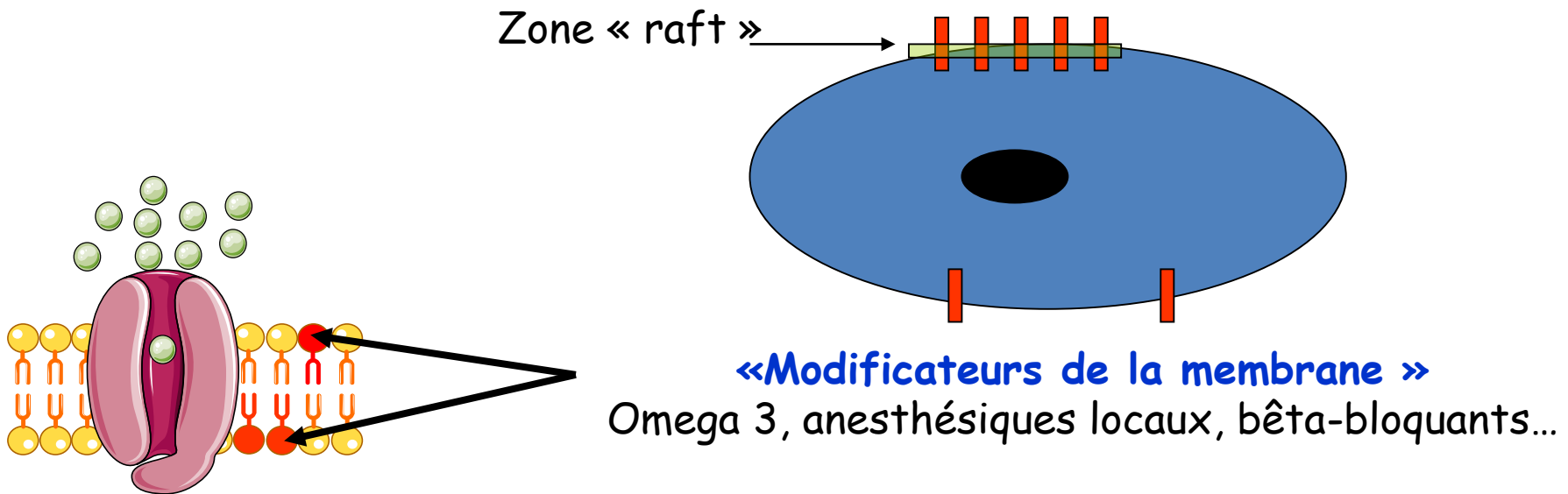
Ex: Ni²⁺, Cd²⁺ pour canal Ca²⁺L

Canaux ioniques « Voltage dépendants »

Voltage-operated channel (VOC)

➡ Mode de fonctionnement: des médicaments des VOC

- 4/ Par modification de l'environnement membranaire:
 - Modification de la fluidité (compartmentation cellulaire)
 - Modifiant la conformation du canal



Canaux ioniques « Voltage dépendants »

Voltage-operated channel (VOC)

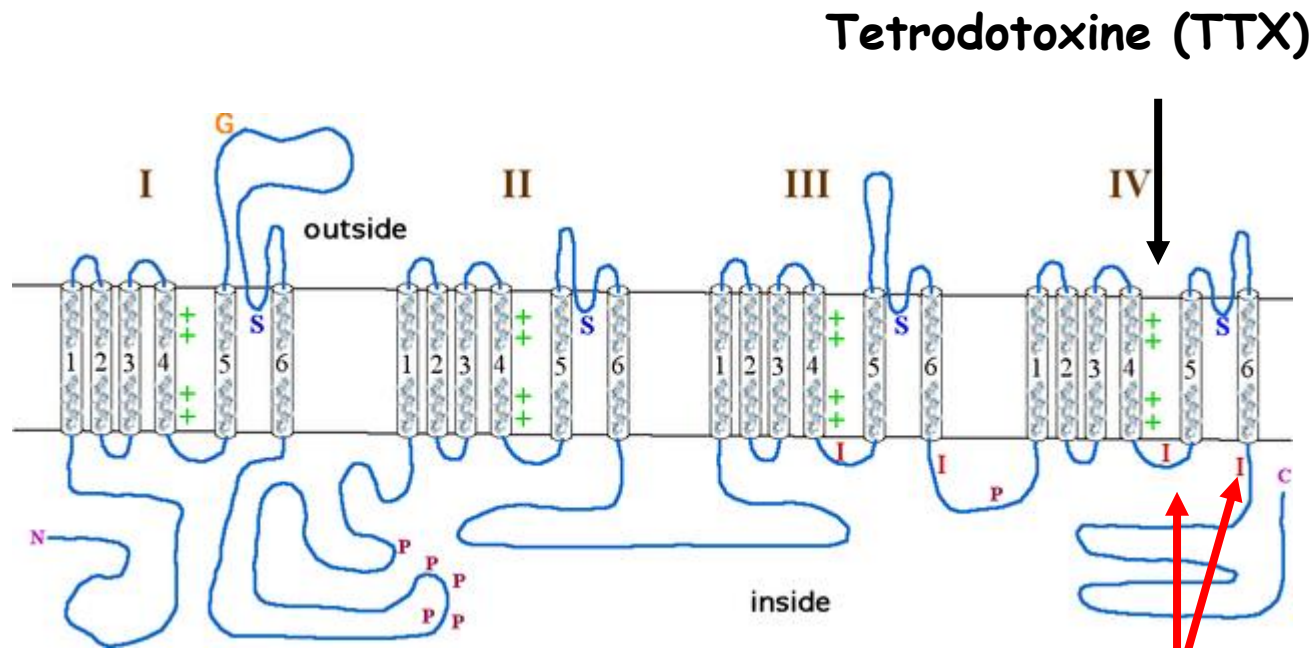
➡ Les grandes familles de VOC: les canaux sodiques

VOC	canal	tissu	canalopathie	médicaments
Na+	SCN5A SCN1A SCN9A	Cœur SNC nerf	Sd de Brugada Epilepsie Insensibilité douleur	Flécaïnide (-) Lacosamide (-) Anesthésiques locaux (-)
Ca++	CNACA1A CNACA1S RYR2	Cerveau Cœur/vx	Migraine hémiplegique familiale Dysplasie ventriculaire droite arythmogène	 Dihydropyridines(-) Vérapamil (-) Ryanodine (+)
K+	KCNQ1	Cœur	Romano-Ward	Amiodarone (-)
Cl-	CFTR	poumon, foie...	mucoviscidose	Ivacaftor (+)
Na+, Ca++	TRPA1	Nerfs	Douleur	Paracétamol(-)

RYR2

Canaux ioniques « Voltage dépendants » Voltage-operated channel (VOC)

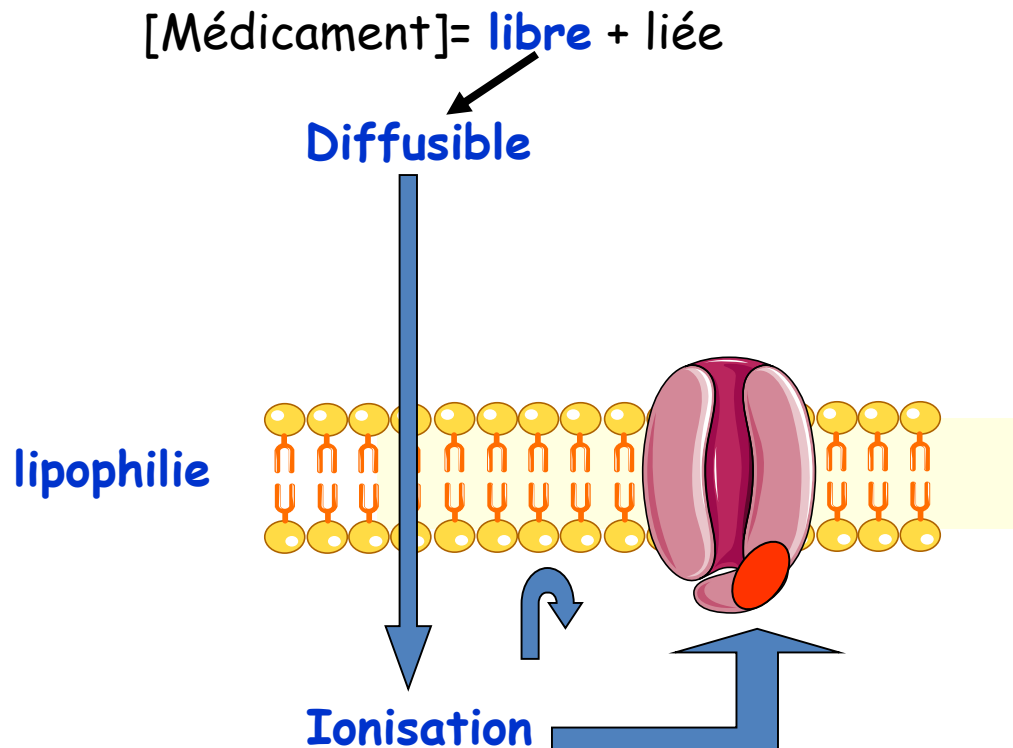
➡ Les grandes familles de VOC: les canaux sodiques
Canaux sodiques (1a/1-4b)



Anesthésiques locaux
Antiarythmiques de classe I
Anticonvulsivants

Canaux ioniques « Voltage dépendants » Voltage-operated channel (VOC)

➡ Les grandes familles de VOC: les canaux sodiques



Canaux ioniques « Voltage dépendants »

Voltage-operated channel (VOC)

➡ Les grandes familles de VOC: les canaux calciques

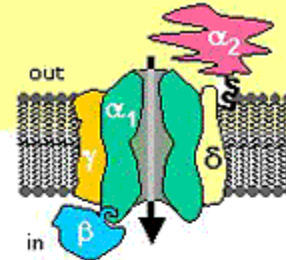
VOC	canal	tissu	canalopathie	médicaments
Na+	SCN5A SCN1A SCN9A	Cœur SNC nerf	Sd de Brugada Epilepsie Insensibilité douleur	Flécaïnide (-) Lacosamide (-) Anesthésiques locaux (-)
Ca++	CNACA1A CNACA1S RYR2	Cerveau Cœur/vx	Migraine hémiplegique familiale Dysplasie ventriculaire droite arythmogène	- Dihydropyridines(-) Vérapamil (-) « <i>Ryanodine</i> (+) »
K+	KCNQ1	Cœur	Romano-Ward	Amiodarone (-)
Cl-	CFTR	poumon, foie...	mucoviscidose	Ivacaftor (+)
Na+, Ca++	TRPA1	Nerfs	Douleur	Paracétamol(-)

RYR2

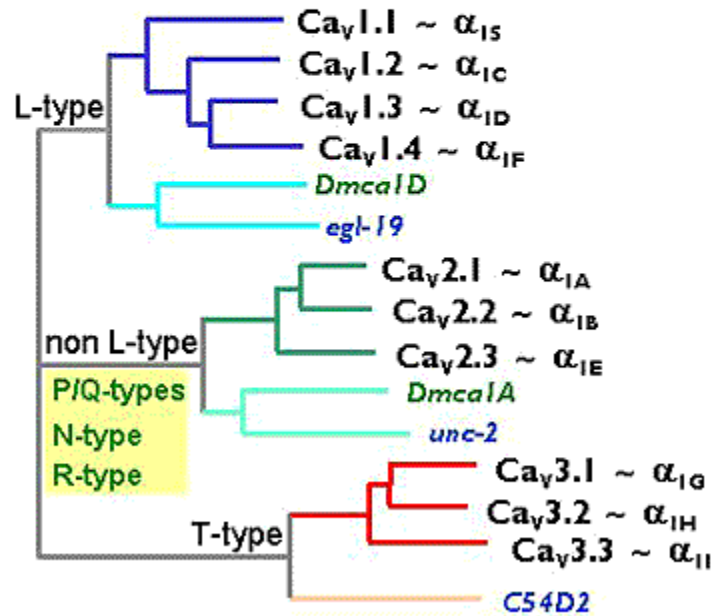
Canaux ioniques « Voltage dépendants » Voltage-operated channel (VOC)

Canaux calciques

Structure & diversité
des canaux calciques :



L: « long lasting »



T: Transient

CACNAIS	1q31-32
CACNAIC	12p13.3
CACNAID	3p14.3
CACNAIF	Xp11.23

CACNAIA	19p13.1
CACNAIB	9q34
CACNAIE	1q25-31

CACNAIG	17q22
CACNAIH	16p13.3
CACNAII	22q13

Canaux ioniques « Voltage dépendants »

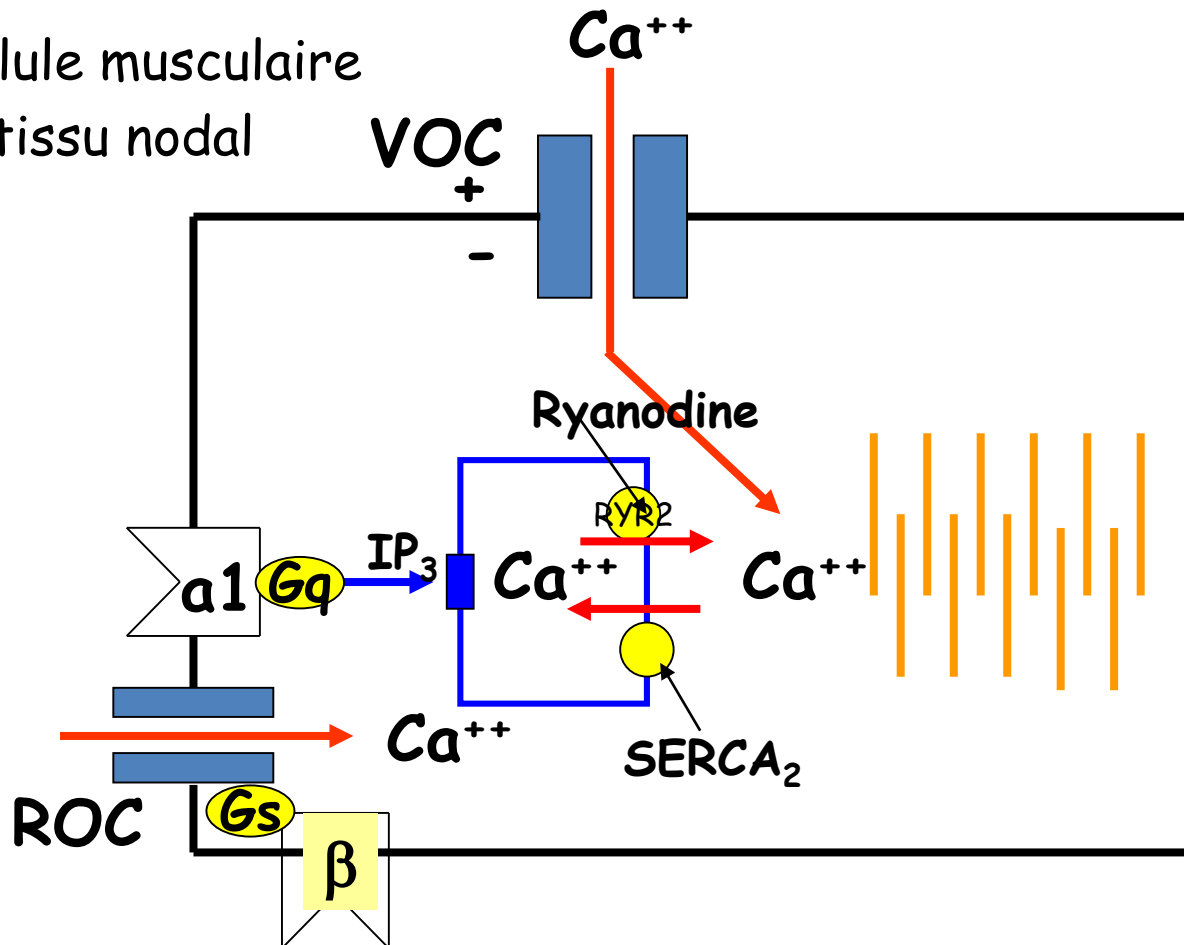
Voltage-operated channel (VOC)

➡ Les grandes familles de VOC: les canaux calciques

Canaux calciques et système cardiovasculaire

Type L: cellule musculaire

Type T/L: **tissu nodal**

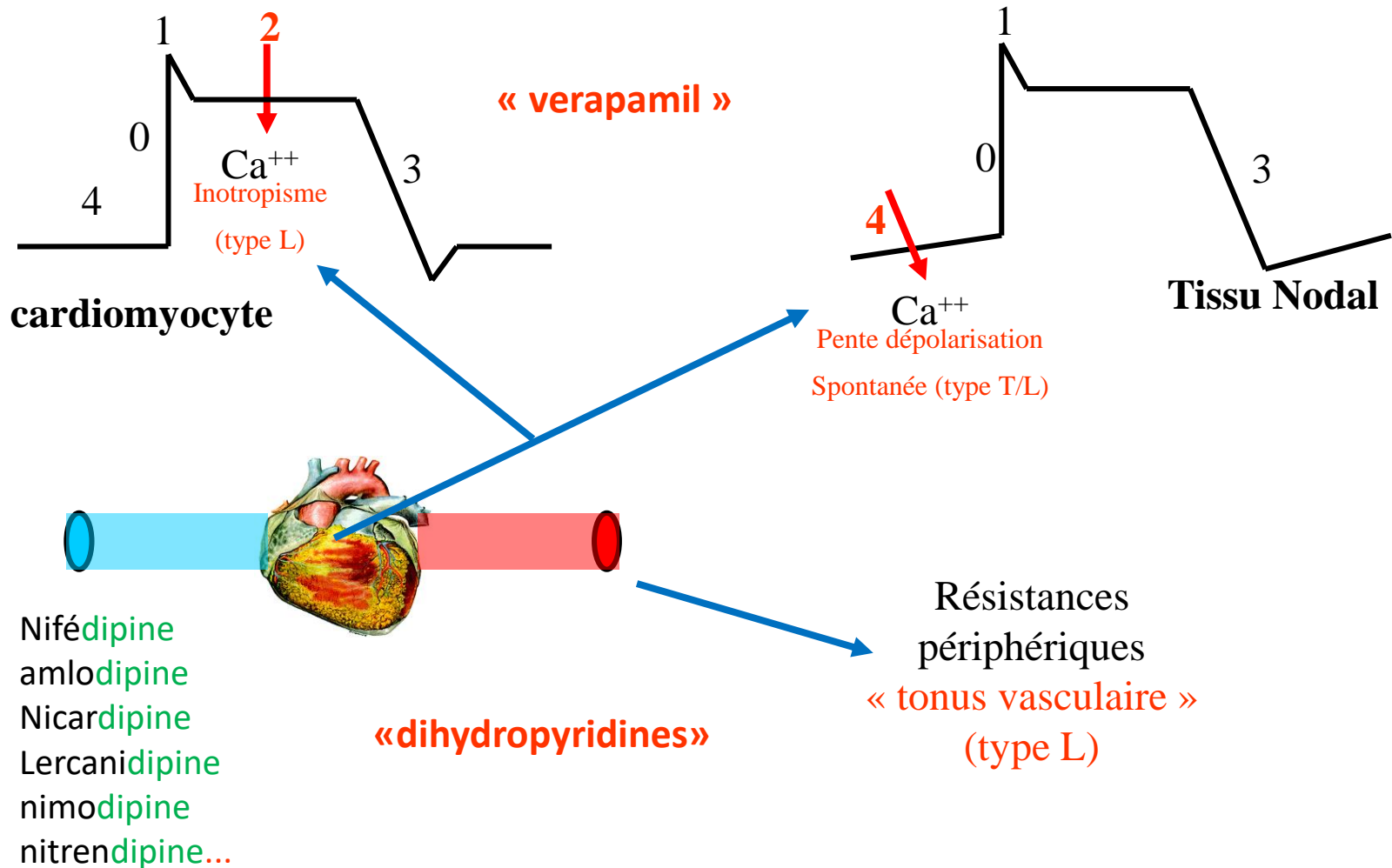


Canaux ioniques « Voltage dépendants »

Voltage-operated channel (VOC)

➡ Les grandes familles de VOC: les canaux calciques

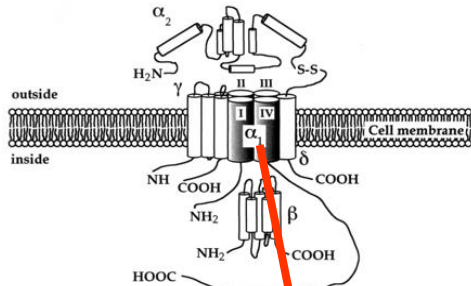
Canaux calciques et système cardiovasculaire



Canaux ioniques « Voltage dépendants » Voltage-operated channel (VOC)

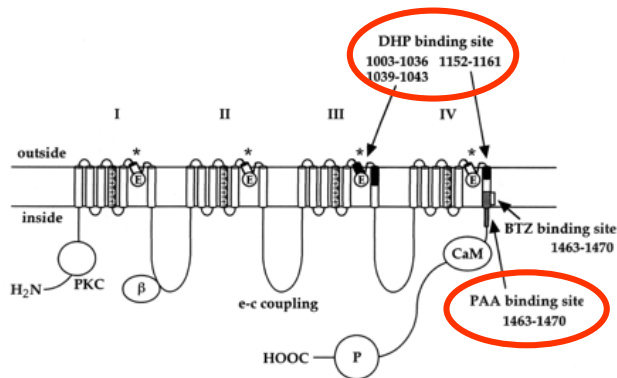
➡ Les grandes familles de VOC: les canaux calciques

Canaux calciques et système cardiovasculaire



« dihydropyridines »

Anti-hypertenseurs vasodilatateurs



PA = résistances périphériques x débit cardiaque

vérapamil

Anti-hypertenseur cardiomodérateur

Canaux ioniques « Voltage dépendants »

Voltage-operated channel (VOC)

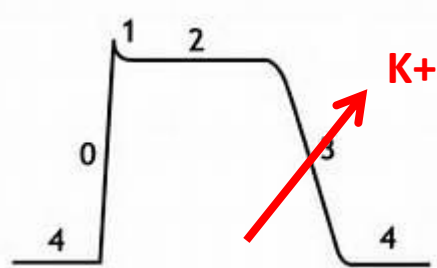
➡ Les grandes familles de VOC: les canaux potassiques

VOC	canal	tissu	canalopathie	médicaments
Na+	SCN5A SCN1A SCN9A	Cœur SNC nerf	Sd de Brugada Epilepsie Insensibilité douleur	Flécaïnide (-) Lacosamide (-) Anesthésiques locaux (-)
Ca++	CNACA1A CNACA1S RYR2	Cerveau Cœur/vx	Migraine hémiplegique familiale Dysplasie ventriculaire droite arythmogène	- Dihydropyridines(-) Vérapamil (-) Ryanodine (+)
K+	KCNQ1	Cœur	Romano-Ward	Amiodarone (-)
Cl-	CFTR	poumon, foie...	mucoviscidose	Ivacaftor (+)
Na+, Ca++	TRPA1	Nerfs	Douleur	Paracétamol(-)

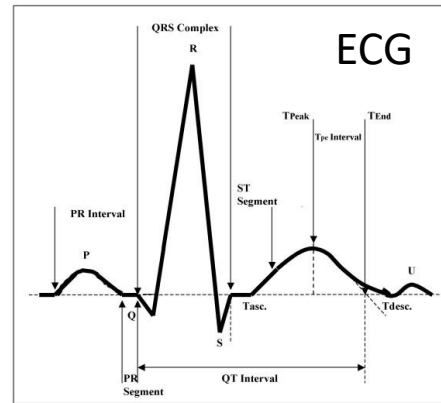
RYR2

Canaux ioniques « Voltage dépendants » Voltage-operated channel (VOC)

→ Les grandes familles de VOC: les canaux potassiques

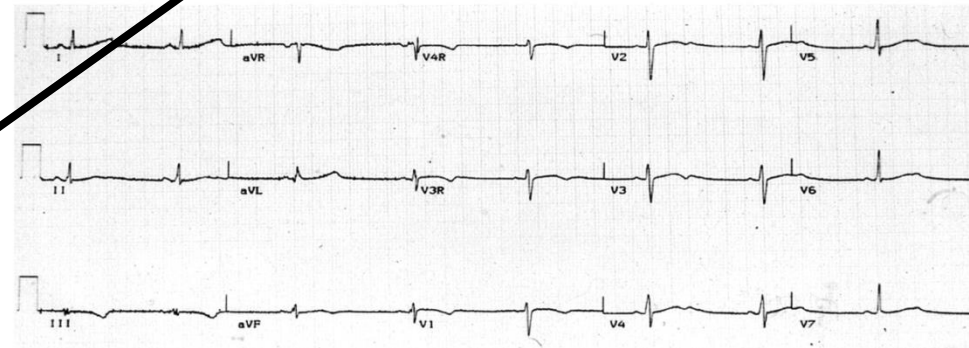


Potentiel d'action

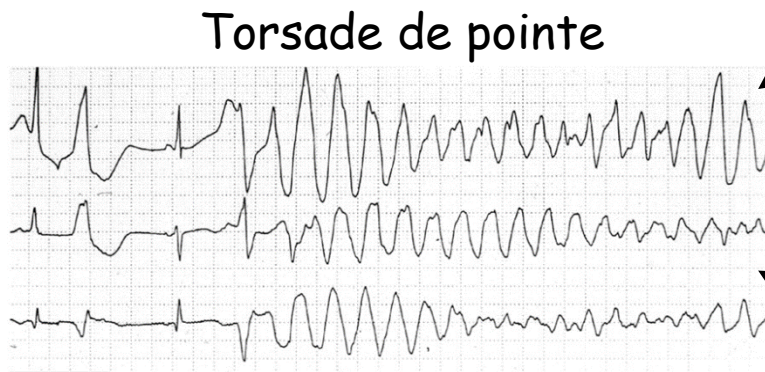


A

QT long congénital



QT long induit par les médicaments



Antiarythmiques: amiodarone
Antibiotiques: macrolides
Antihistaminiques H1...

Canaux ioniques « Voltage dépendants »

Voltage-operated channel (VOC)

➡ Les grandes familles de VOC: les canaux chlore

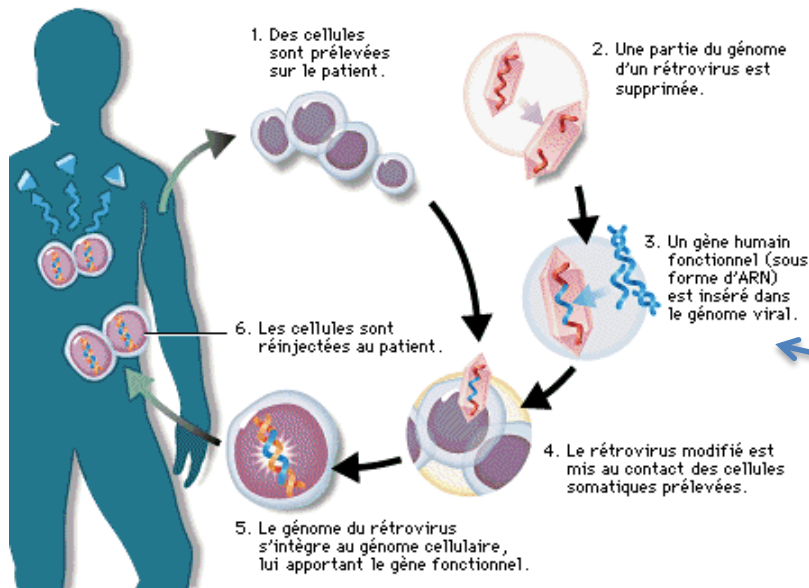
VOC	canal	tissu	canalopathie	médicaments
Na+	SCN5A SCN1A SCN9A	Cœur SNC nerf	Sd de Brugada Epilepsie Insensibilité douleur	Flécaïnide (-) Lacosamide (-) Anesthésiques locaux (-)
Ca++	CNACA1A CNACA1S RYR2	Cerveau Cœur/vx	Migraine hémiplegique familiale Dysplasie ventriculaire droite arythmogène	- Dihydropyridines(-) Vérapamil (-) Ryanodine (+)
K+	KCNQ1	Cœur	Romano-Ward	Amiodarone (-)
Cl-	CFTR	poumon, foie...	mucoviscidose	Ivacaftor (+)
Na+, Ca++	TRPA1	Nerfs	Douleur	Paracétamol(-)

RYR2

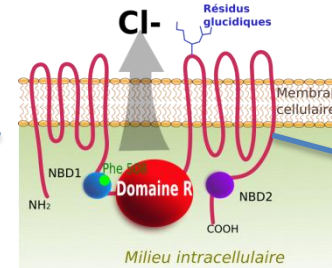
Canaux ioniques « Voltage dépendants »

Voltage-operated channel (VOC)

➡ Les grandes familles de VOC: les canaux chlore



Exemple: la mucoviscidose (fibrose kystique)
Mutation sur le gène CFTR codant un canal chlore
Maladie autosomique récessive
Nombreux essais cliniques



Atténuer les effets de la mutation:
Ivacaftor
Patients porteurs de la mutation (F508del)

Canaux ioniques « Voltage dépendants »

Voltage-operated channel (VOC)

➡ Les grandes familles de VOC: les canaux TRPA1

VOC	canal	tissu	canalopathie	médicaments
Na+	SCN5A SCN1A SCN9A	Cœur SNC nerf	Sd de Brugada Epilepsie Insensibilité douleur	Flécaïnide (-) Lacosamide (-) Anesthésiques locaux (-)
Ca++	CNACA1A CNACA1S RYR2	Cerveau Cœur/vx	Migraine hémiplegique familiale Dysplasie ventriculaire droite arythmogène	- Dihydropyridines(-) Vérapamil (-) Ryanodine (+)
K+	KCNQ1	Cœur	Romano-Ward	Amiodarone (-)
Cl-	CFTR	poumon, foie...	mucoviscidose	Ivacaftor (+)
Na+, Ca++	TRPA1	Nerfs	Douleur	Paracétamol(-)

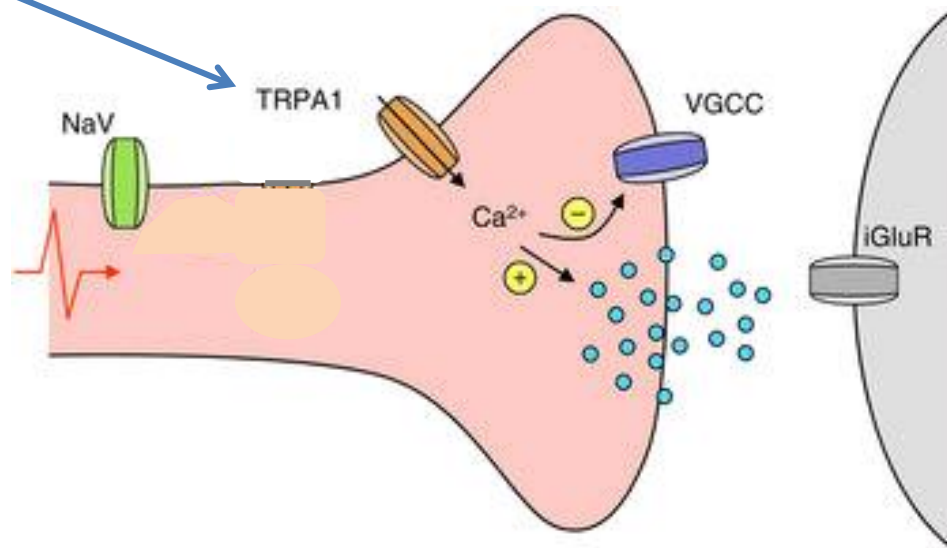
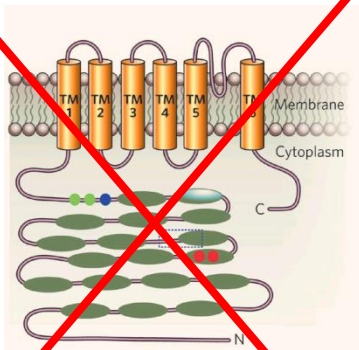
RYR2

Canaux ioniques « Voltage dépendants » Voltage-operated channel (VOC)

➡ Les grandes familles de VOC: les canaux TRP*

Le paracétamol: un médicament des canaux ioniques?

•David A Andersson, Nature Communications, November 2011



Souris TRPA1^{-/-}



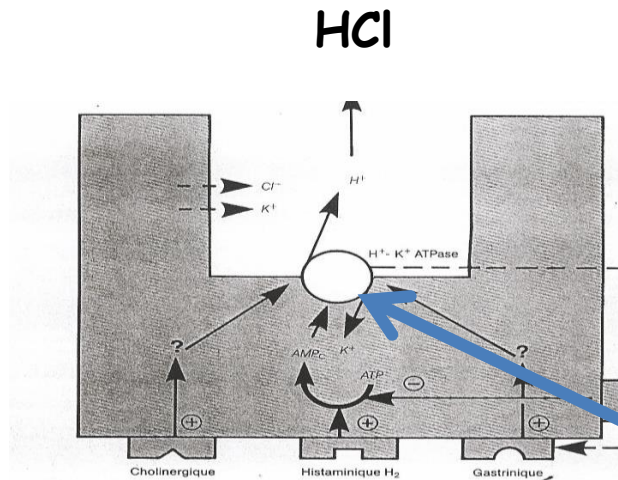
disparition des effets antalgiques
du paracétamol...

Les canaux ioniques

- Définition et méthodes d'études
- Les « receptor-operated channels » (ROC)
- Les « voltage-operated channels » (VOC)
 - Définition
 - Mode de fonctionnement
 - Les grandes familles de VOCs
 - Canaux sodiques
 - Canaux calciques
 - ...
- Pompes et transporteurs ioniques

Les cibles des médicaments modificateurs des courants ioniques:

Les pompes ioniques

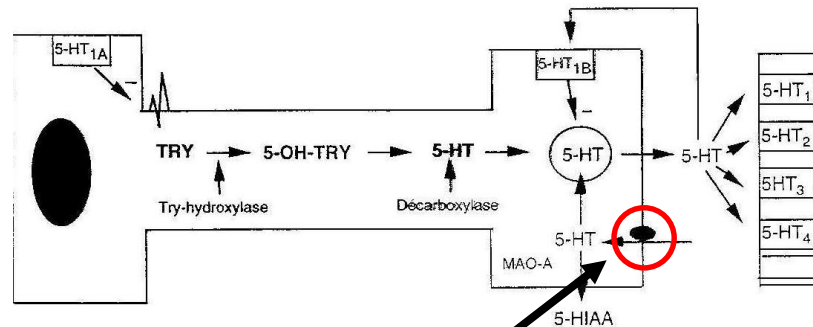
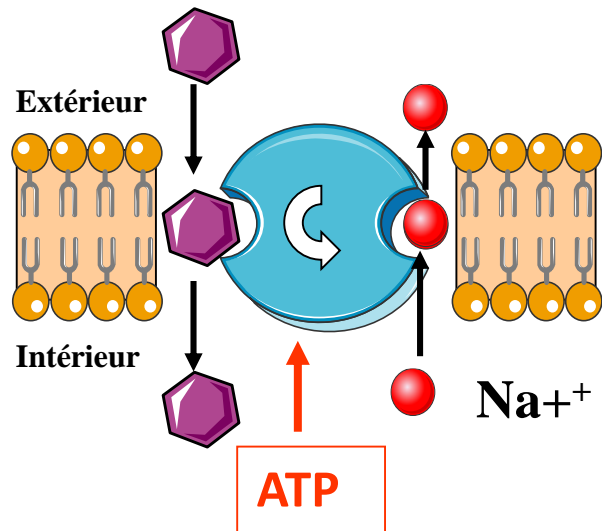


Inhibiteurs de la pompe à protons: « les prazoles »

- Dérivés des anesthésiques locaux
- Une DCI comportant un même suffixe: oméprazole, pantoprazole...
- indication: traitement de l'ulcère gastro-duodéal
- Utilisation courante (2° médicaments les plus remboursés en France)

Les cibles des médicaments modificateurs des courants ioniques:

Les transporteurs



Inhibiteurs de la recapture des amines
Biogènes:

- Antidépresseurs (SERT): fluoxétine
- Drogues (DAT): cocaïne
- Coupes-faims: (NET): amphétamines