

Chapitre 2. Quantification des effets des médicaments

1. Notion de récepteurs

Un récepteur est une macromolécule, généralement de nature (protéine membranaire ou intracellulaire) dont le rôle est de reconnaître et de fixer un médiateur endogène ou une molécule voisine d'une façon spécifique.

La spécificité repose sur la conformation spatiale et sur les propriétés physicochimiques du ligand (**notion clé-serrure**).

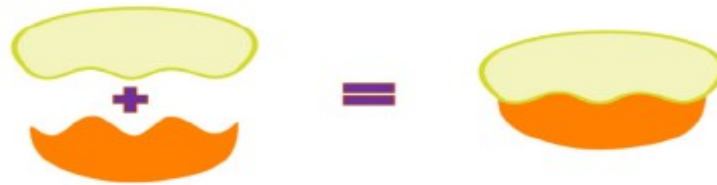


Figure 1. Schéma de l'approche de clé-serrure.

La spécificité d'action d'une partie de médicaments est due à leur fixation et action sur les récepteurs des médiateurs endogènes (hormone, neurotransmetteur...). Le médicament peut agir sur le récepteur en le stimulant, **c'est l'effet mimétique ou agoniste**, ou il ne provoque aucun effet propre mais il bloque l'effet du médiateur endogène (**effet antagoniste**).

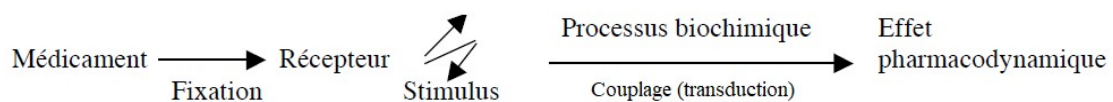


Figure 2.

Dans la grande majorité des cas, les récepteurs aux médicaments sont des protéines :

❖ Récepteurs couplés à des protéines G

Ils se composent d'une chaîne d'acides aminés (hélice α) qui traverse la membrane plusieurs fois. Les segments transmembranaires circulaires contiennent une cavité au centre et un site de liaison pour la molécule signal. L'association du ligand agoniste, induit un changement de conformation du récepteur, et lui permet d'entrer en contact avec une protéine G.

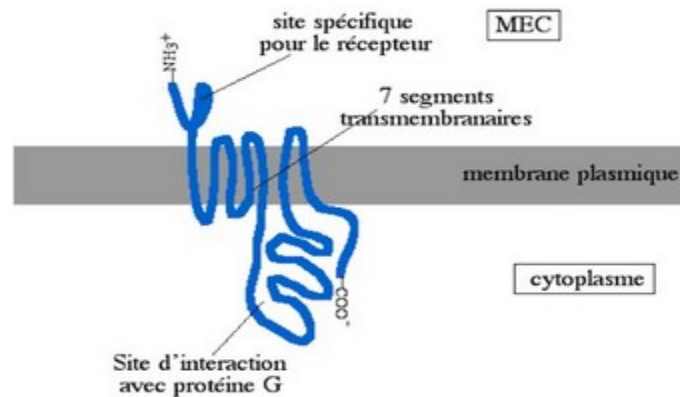


Figure 3. Schéma général des récepteurs couplés aux protéines-G.

Les protéines G sont situées sur la face interne de la membrane plasmique et sont formées de trois sous-unités α , β et γ . L'interaction avec le récepteur active la protéine G qui va à son tour moduler l'activité d'une protéine (enzyme, canal ionique).

❖ Récepteurs-enzymes

Les enzymes possèdent un site actif où le substrat se fixe et subit des transformations grâce aux interactions (substrat- aa du site actif).

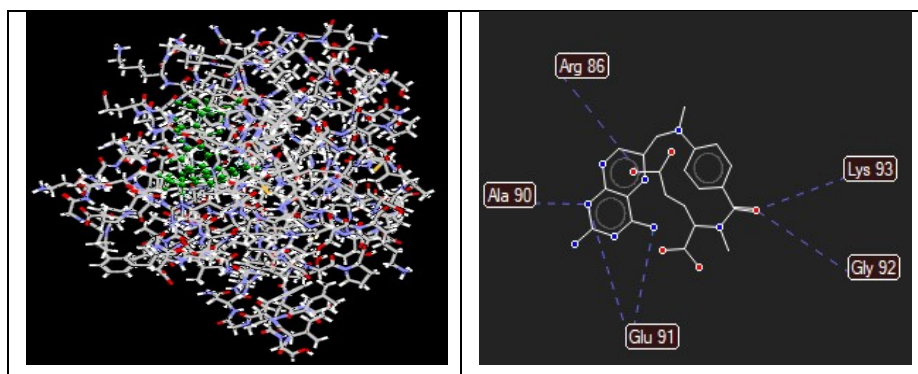


Figure 4. Méthotrexate- Peroxiredoxine 5.

Eg. Tyrosine kinase, tyrosine-phosphatase...

❖ Récepteurs canaux

Il y a des médicaments dont les récepteurs sont couplés aux canaux ioniques. Les ionophores sont de deux types distincts : des transporteurs d'ions mobiles à travers une membrane ou des molécules formant de véritables canaux ioniques.

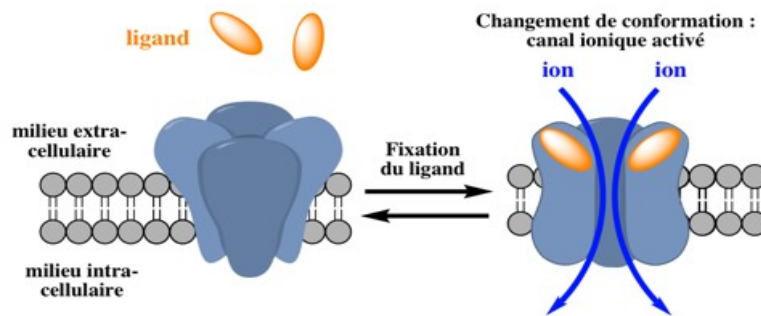


Figure 5. Récepteur canal ionique.

Eg. Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine.

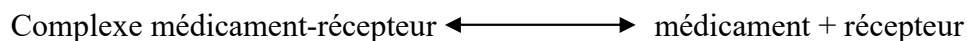
❖ Récepteurs de structures diverses

Eg. Famille des Immunoglobulines, récepteurs des cytokines.

2. Relation effet/dose

La liaison récepteur-médicament dépend de deux facteurs, l'affinité et la sélectivité qui sont liées à la forme et à la structure moléculaire des deux molécules. La force de la liaison est proportionnelle à la complémentarité structurale (la flexibilité des molécules qui engendre la conformation induite) et la complémentarité électronique (interactions entre les charges à signes opposées).

✓ **L'affinité** : c'est la force des interactions physico-chimiques de récepteur-médicament. Cette affinité peut être quantifiée par la constante de dissociation K_d :



$$K_d = \frac{[\text{médicament}][\text{récepteur}]}{[\text{Complexe médicament-récepteur}]}$$

Plus K_d est faible, plus l'affinité médicament-récepteur est grande.

✓ **La sélectivité** : c'est une évaluation de la concurrence de liaison entre un médicament et différentes cibles.

Le médicament peut être inactif, actif ou toxique en fonction de son dosage. Plusieurs doses peuvent être définies :

-**Dose unitaire** : c'est la dose prise en une seule fois d'une ou plusieurs unités thérapeutiques.

-**Dose totale de traitement** : c'est la somme des doses unitaires prises pendant un traitement.

-**Dose efficace 50 (DE₅₀)** : c'est la concentration d'un agoniste qui permet d'obtenir un effet chez 50% de la population traitée.

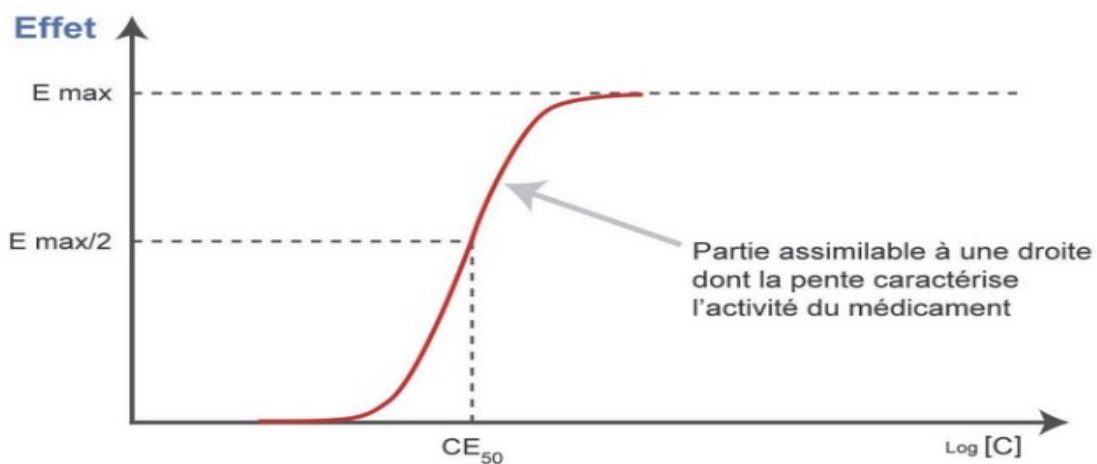
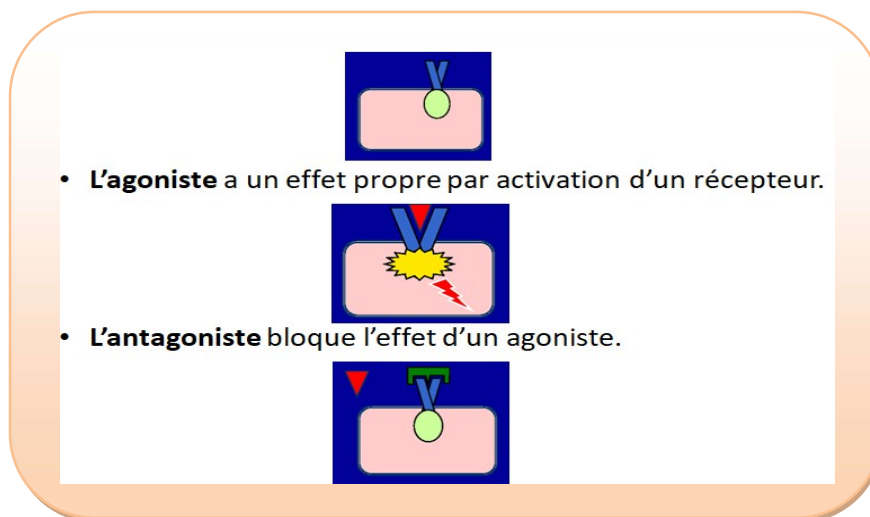


Figure 6. Courbe effet-dose d'un médicament.

Dans le cas de présence d'un antagoniste (substance qui bloque le récepteur), on distingue deux cas :

- Un antagoniste se fixant au niveau du site d'action de la substance endogène (compétitif).
- Un antagoniste se fixant au niveau d'un site différent (non compétitif).

L'effet antagoniste est exprimé par un déplacement parallèle vers la droite de la courbe dose-effet d'un agoniste.



L'étude des courbes effet-dose permettent d'établir les études SAR (Relations structure-activité) qui définissent les fonctions chimiques et les propriétés stéréochimiques favorisant l'activité d'un agoniste. En outre cette approche permet la prédiction de nouveaux agonistes plus actifs.

-Activité intrinsèque α : elle est définie comme la capacité d'une liaison médicament-récepteur à produire un effet pharmacodynamique.

$$\alpha = E/E_{\max}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} E_{\max} = \text{effet maximum.} \\ \alpha = 1, \text{ présence d'un agoniste parfait,} \\ 0 < \alpha < 1, \text{ présence d'un agoniste partiel,} \\ \alpha = 0, \text{ présence d'un antagoniste.} \end{array} \right.$$

-Dose létale 50 (DL_{50}) : c'est la dose qui cause le décès de 50% des animaux traités. Elle s'exprime généralement par mg/kg d'animal.

Références principales

- F.D. Prieto-Martínez, M. Arciniega, J.L. Medina-Franco, Molecular docking: current advances and challenges, TIP Rev.Esp.Cienc.Quím.Biol. 21 (2018) 2.
- J.M. Gazengel, Pharmacologie, TEC & DOC, Paris, 2007.
- M. Defranceschi, Chimie et médicaments, Ellipses, Paris, 2011.

-S. Belaidi, Cours de pharmacodynamie, Département de chimie pharmaceutique, Faculté des sciences de la matière, Université de Biskra, 2020.

-<http://biochimej.univ-angers.fr>

-<https://www.medicinus.net/communication-intercellulaire-signaux-chimiques/>