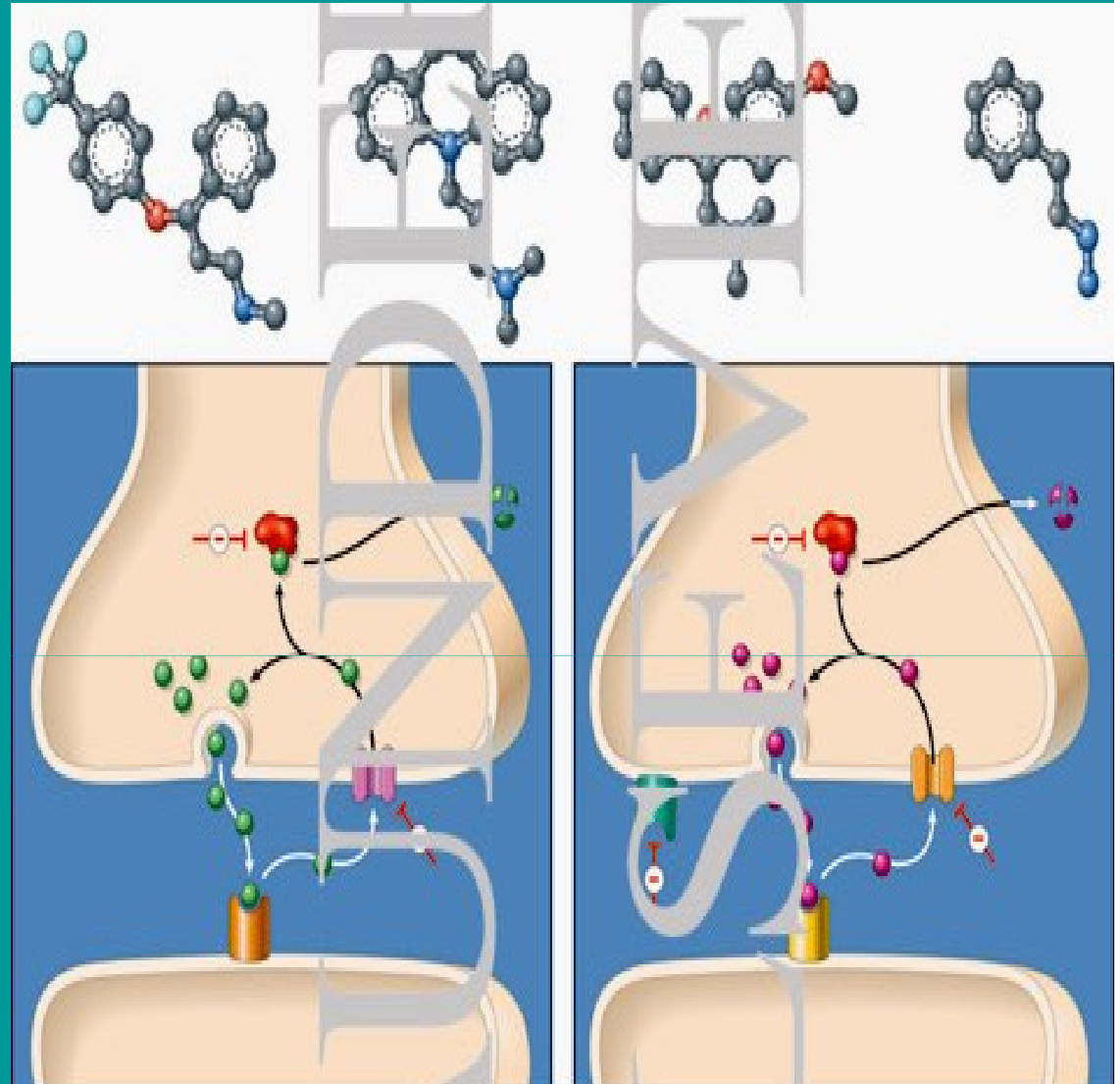




C.6



Actuellement, il existe plusieurs hypothèses concernant la relation entre le médicament et le récepteur, à partir duquel **trois théories** ont été mis en place:

le théorie « d'occupation » (Clark« s)

l'intensité de l'effet d'un médicament dépend *le nombre de occupé récepteurs* (Cette théorie a de nombreuses variantes)

le «La vitesse» théorie (Paton« s)

où l'intensité de l'effet est le résultat de **vitesse combinée avec le récepteur.**

le «Activation» théorie

affirme que l'effet pharmacodynamique est produit en convertissant les récepteurs à partir d'un "**inactif**" former dans un "**actif**" forme.

Aujourd'hui, il est considéré que la **activation allostérique** des récepteurs, est un processus nécessaire pour obtenir l'effet de la drogue.

la connaissance de la **type de réponses** produit par un médicament, ils peuvent également être complétés en mesurant le:

- **la taille de la réponse** et, respectivement, la
- **quantité de médicament** , afin de permettre d'étudier la relation dose-effet.

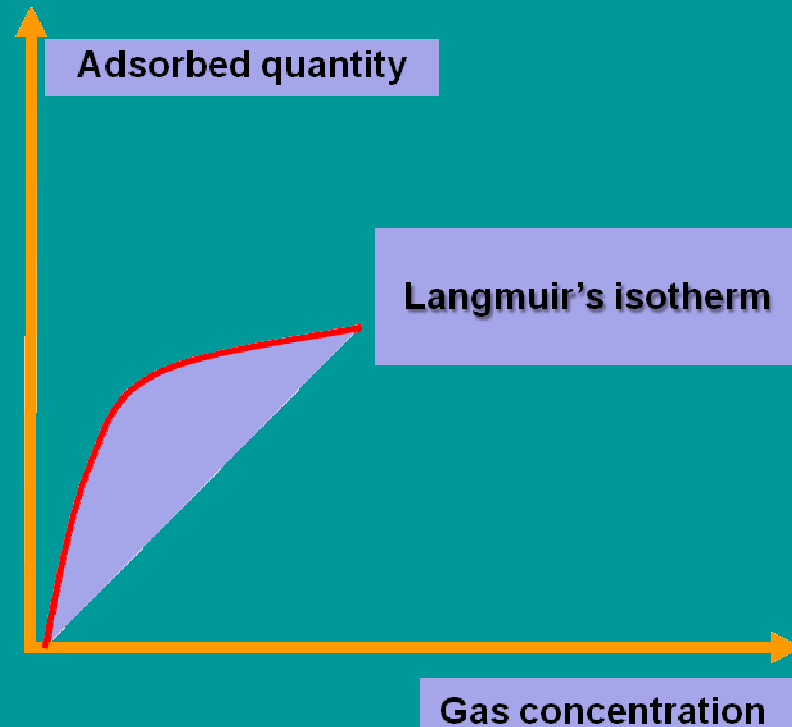
La procédure connue sous le nom «**bioessai quantitative**» a permis de plusieurs substances actives à utiliser avec une précision raisonnable d'un point de vue de dosage.

le dosage biologique peut également être appliquée pour la **identification d'un médicament** dont l'effet est caractéristique ou pour lequel il est connu un antagoniste identifié.

La théorie de Clark
(d'occupation)
et ces variantes

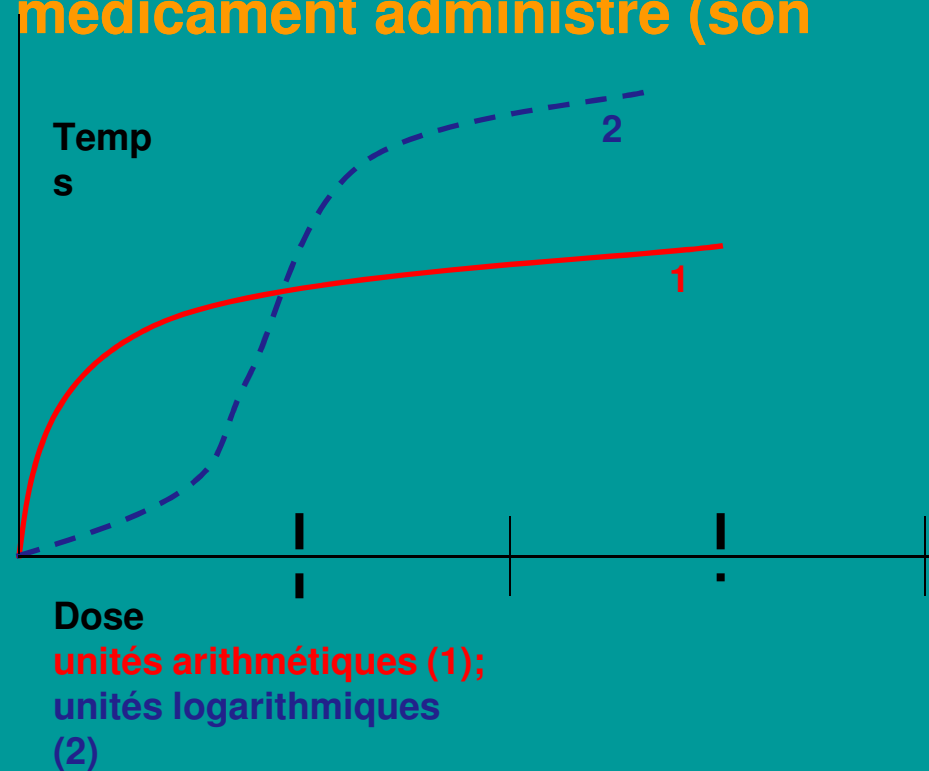
Clark a noté la similitude entre **Langmuir de** sous forme d'adsorption isothermique et de nombreuses courbes dose-réponse.

Il a appliqué aux interactions récepteur de drogue, **principes et cinétique** utilisé pour reproduire un modèle hypothétique pour les réactions se produisant à **un niveau de surface**.



Clark était satisfait de ce modèle, car, dans de nombreux cas, la forme de courbes dose - effet obtenu expérimentalement correspondait à la forme obtenue d'une relation qui implique:

- **Type d'interaction: molécule - molécule;**
- **infime proportion de médicaments administrés à des récepteurs qui se lient;**
- **la proportion de l'effet maximal qui peut être obtenu: en fonction de la concentration du médicament administré (son affinité est constante)**



Explication:

L'isotherme d'adsorption est dérivé à la suite de l'étude de la vitesse d'adsorption d'un gaz à une température constante de la matière préparée (Considéré surface imperméable).

La courbe montre comment **la concentration de gaz adsorbées augmente**, une fois que l'augmentation de la concentration appliquée:

- premièrement ça monte **très rapidement**,
- puis, **beaucoup plus lentement**, comme l'adsorbant se rapproche **du niveau de saturation**.

Dans le voisinage d'un **certain seuil** il n'atteindra plus une concentration adsorbé aussi élevée, peu importe l'augmentation de la concentration .

Médicament liant la surface cellulaire est supposée être basée sur le principe:

«Une molécule de médicament par le récepteur», tout comme le cas d'une réaction moléculaire entre un gaz et une surface solide.

la saturation en surface adsorbante a été assimilée à:

occupant tous les récepteurs disponibles, correspondant au point de la courbe dose-réponse, dans lequel l'effet est maximal.

De cela, il a été déduit que:

► **une proportion plus faible de l'occupation du récepteur** pourrait produire un effet plus faible.

En supposant que chaque récepteur occupé produit une unité de réponse constant, l'effet serait directement proportionnelle à l'occupation du récepteur, parce que le taux d'occupation et le **stimulus sont cumulants**.

Une autre hypothèse est que:

L'absorption sur la surface ne produit pas une réduction significative de la concentration d'un gaz ou d'un médicament libre.

Quand **divers gaz** sont présents, dans les mêmes concentrations moléculaires sur les surfaces adsorbantes (qui ont la même surface et sont de la même structure) dans des conditions normales de température et de pression, il est évident que la mesure dans laquelle différentes concentrations de gaz adsorbé diffèrent à la fois d'équilibre, **dépend** sur **ses coefficients individuels d'adsorption**.

Si l'on considère que l'interaction médicament-récepteur est réalisé dans un système fermé (« in vitro »), on peut supposer que le processus suit les principes de la **loi d'action de masse**:

Lorsque le niveau d'effet **est stable** en présence d'un médicament administré, il existe **un équilibre** auquel **les taux d'association et de dissociation** du complexe **sont égaux**.

Une difficulté dans cette théorie a été trouvée pour « **dualistes** », aussi appelé **des agonistes partiels**.

Un agoniste partiel est incapable de produire l'effet maximal par rapport à un agoniste complet, lors de la réaction avec la même population de récepteurs (il ne produit pas le même niveau de réponse).

Théorie d' Ariens

La théorie de Clark suppose que:

chaque couplage d'un médicament avec un récepteur de la même population aura la même efficacité dans la production d'unités de réponse.

Les agonistes partiels ont montré que c'est pas comme ça!

Afin d'introduire cette observation dans la théorie, une deuxième propriété de médicaments, a été invoqué:

▶ celui qui est quantitatif non dépendante sur affinité

Tandis que l'affinité reste la propriété qui détermine l'aptitude d'un médicament à se lier à des récepteurs,

▶ Ariens proposé une autre propriété: l'activité intrinsèque.

Le concept d'activité intrinsèque

Permet la compréhension d'une autre série d'observations qui ne correspondent pas à la théorie de l'occupation. Comme, lorsque les agonistes sont **administré en mélange**, et le résultat (réponse) est parfois **plus faible** que celui qui est prévu (**en raison d'une addition d'effets de l'occupation du récepteur**).

En présence d'un agoniste partiel, par exemple, la **concentration d'un agoniste puissant** (Qui, dans des circonstances normales, est suffisante pour provoquer une réponse maximale) se révèle être, pas aussi efficace.

Cela est dû à **l'occupation d'une fraction de récepteur** par un agoniste partiel et que **ne sera plus en mesure de produire** seuls des stimuli sous-maximales.

Théorie de Stephenson

Une autre extension alternative de la théorie de Clark a été l'un des Stephenson qui a proposé une théorie modifiée qui intègre l'observation suivante:

Pour certains médicaments, la production d'un **effet maximal** peut être réalisé par **occupation des récepteurs** dans une proportion de **moins que 100%**.

Il a invoqué le concept de l' **Efficacité**, dont la valeur exprime la capacité relative du récepteur occupé par le médicament en question "**donner** " une unité de **stimulation biologique (S)** à la cellule.

S ~ re
(où e = Efficacité)

Un médicament à haut rendement peut produire un **réponse maximale** après avoir occupé seulement **une petit** proportion de la population des récepteurs laissant un certain nombre de **récepteurs de rechange**.

Au contraire, un médicament avec **faible** 'efficacité doit faire face à **une proportion plus élevée** de récepteur, afin de produire une réponse maximale.

L'agoniste partiel **ne réussit pas** à induire une réponse maximale, même lorsque tous les récepteurs sont occupés, parce que la valeur de son efficacité (**e**) est trop faible pour que la valeur critique de **S** soit atteinte .

Et dans ce cas, pour un antagoniste de la valeur **e** est zéro.

La théorie de Paton

L'inclusion de "**intrinsèque**" et « **L'activité de l'efficacité** » dans la théorie d'occupation de médicament - interactions récepteur a successivement réduit l'importance de l'idée d'une occupation stable des récepteurs, en tant que facteur déterminant de la réponse.

la théorie des taux pour les relations: **médicament - récepteur - réponse** (Introduit par WDM Paton) a conduit à un point où, l' **occupation a elle** seul était considéré comme **sans importance** pour l'activité d'agoniste .

Paton a proposé l'idée que la formation d'un complexe: **drogue - récepteur** génère vers la **cellule** **une unité de stimulation** de la réponse de production.

Alors:

- ▶ après la drogue **administration**,
- ▶ tous les récepteurs sont tissulaires **disponible pour le couplage**
- ▶ le tissu recevra **le stimulus maximal** et
- ▶ **généneront une réponse maximale**

la réponse à maintenir,

- ▶ **le complexe doit être découplée et récupéré**
- ▶ lorsque le complexe est **rapidement démêlé**, Les couples seront **beaucoup plus rapidement rétabli**.

Ainsi, pour un agoniste, **le taux de découplage complexes** (régie par la constante de dissociation) **est celle qui détermine la puissance**, car elle dicte **Le taux** au cours de laquelle de nouveaux complexes peuvent être atteints.

Selon cette hypothèse:

► **l'antagoniste se lie rapidement, mais la dissociation se produira lentement.**

Une fois appréhender cette idée, Paton a exprimé des observations incompatibles avec la théorie de l'occupation (Clark).

Par exemple, le fait que:

1. Le même ensemble de récepteur peut être **stimulé** dans un premier temps puis **bloqué**.

2. le fait que **de nombreuses substances actives ont produit un effet maximum seulement après la première administration** (Phénomène appelé **tachyphylaxis**).

La première situation est considéré **"agoniste partiel »:**

- lorsque le médicament stimule au moment de l'accouplement, mais parce qu'il se dissocie relativement lentement, il **persistera** sur les récepteurs et, à partir de là il , **réussira à exercer** une activité d'antagoniste.

La seconde situation se produit, après des expositions répétées à un médicament, lorsque

- **une part** de la dose administrée antérieurement **est resté** couplé aux récepteurs (**réduire** le nombre de récepteurs disponibles pour le couplage).

- Pour des raisons pratiques, les expériences qui sont destinés à tester la théorie des taux **sont difficiles à réaliser.**
- L'enregistrement instantané de la réponse, est nécessaire pour confirmer que l'installation de l'effet maximal a été atteint que sous **conditions expérimentales.**
- La cessation immédiate de la réponse (élimination consécutive du médicament à partir du tissu) exige **suppression instantanée**, mais la diffusion sur la base du gradient de concentration est un **long processus.**

théorie d'activation
et d'autres postulats récents

La réponse continue exige la **Libération** et la **régénération** des récepteurs.

Les récents commentaires ont poussé cette vision dynamique encore plus en remettant en question l'existence même des récepteurs.

Comme les populations fixes, en termes de nombre, l'emplacement ou l'affinité, propose des modèles plus complexes d'interaction et de médicaments plus modernes - récepteur.

Pour toutes les variantes de la théorie du récepteur, la théorie du postulat ont du commun , :

- **un médicament agoniste** est associé à un site du récepteur, et le récepteur **est activé**, Réalisant ainsi **une réponse de la cellule**.

- quand **le médicament disparaît**, le récepteur **retourne à l'état inactif** (Ce qui signifie, il régénère). Cela est essentiel pour les cycles suivants de réponse.

L'ajustement à la hausse ou à la baisse du nombre de récepteurs est un autre mécanisme par lequel certains médicaments peuvent agir.

Théories d'enzimologie

L'élargissement du concept des **sites allostériques** pour les interactions médicament-récepteur est une autre thèse moderne proposée par les chercheurs.

Dans l' **enzymologie**, les sites allostériques sont reconnus comme **des emplacements adjacents aux sites actifs** des enzymes, aux quels peuvent se lier des antagonistes, couvrant ou en déformant le site actif de sorte qu'il ne peut plus complexer avec le substrat.

En **Pharmacologie**, l'implication des sites de liaison allostérique pour antagonistes a été postulée pour les situations où l'antagonisme entre les deux médicaments se déplace **de la concurrence à la non - concurrence** comme **concentration d'antagoniste augmentée** (par exemple, les exemples de l'acétylcholine et atropine sur le muscle lisse).

Bien que l'étude des récepteurs est devenue une véritable science (**Receptology**), de nombreuses questions sur les récepteurs, restent encore sans réponse.

Par exemple:

Pourquoi est-il nécessaire que les cellules possèdent des structures spécifiques qui leur permettent de réagir à des substances étrangères?

L'existence de récepteurs a déjà été démontrée, et dans le temps, toute l'attention a été concentrée sur le temps , **la qualité** et **la quantité** de l'action de la drogue, au niveau cellulaire et moléculaire, avec des conséquences avantageuses pour la recherche pharmaceutique et pharmacologique.

Par exemple:

- certaines conditions pathologiques chez l'homme ou les animaux ont été démontrés être causés par **l'épuisement des récepteurs** (Par exemple, la myasthénie gravis)
- **la perte d'efficacité de certains médicaments** en raison de consécutive administration **prolongé** a été expliquée par la **désensibilisation** et / ou **épuisement des récepteurs** (par exemple β -adrénorécepteurs, des bronchodilatateurs).

Conclusion

Le terme **récepteur** identifie un endroit où un médicament peut se lier et **induire une altération** qui est exprimée sous la forme d'un médicament **-effet**.

Ils ont été identifiés différents types de récepteurs:

- **cytosolique,**
- **couplé à pores**
- **ou couplés à des enzymes et**

différents mécanismes de production des effets sur la cellule:

- **dépolarisation de la membrane,**
- **changements de perméabilité sélective,**
- **niveau croissant ou décroissant de différents régulateurs cellulaires**

(Enzymes, des ions, la dégradation des phospholipides)



Cela permet de comprendre pourquoi:

-certains messagers chimiques agissent **extrêmement vite,**

(Par exemple, les neurotransmetteurs par des récepteurs couplés à des pores de plus de 1 à 2 ms) autres,

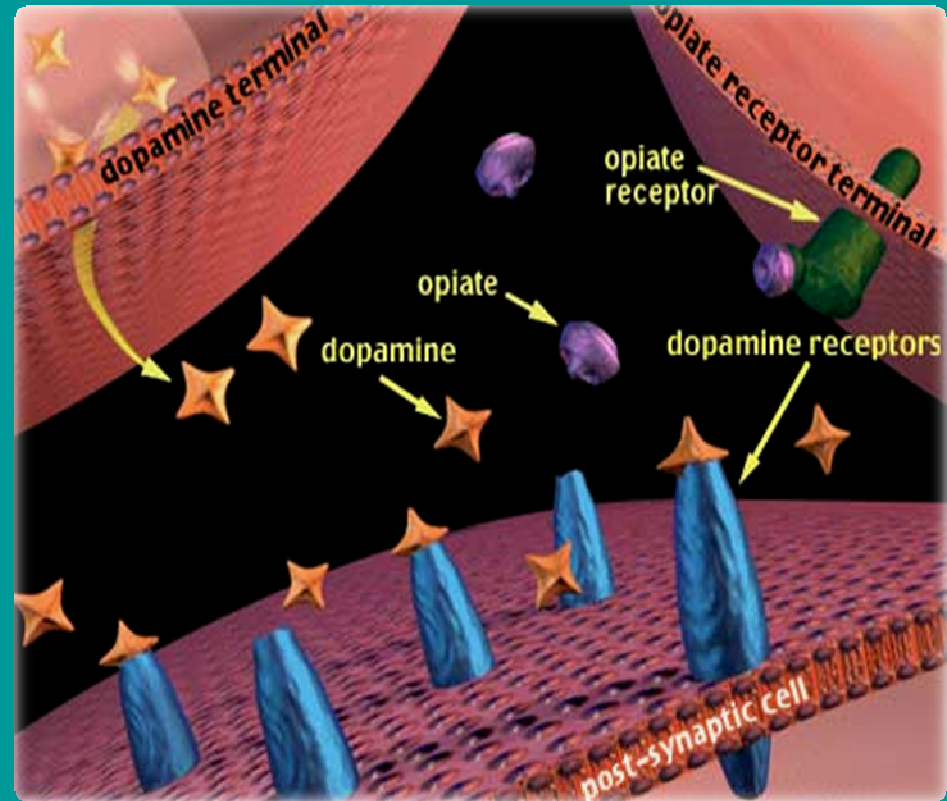
-dans une période plus longue, mais une plus longue période (par exemple minutes pour les hormones peptidiques et des récepteurs à médiation par des enzymes), tandis que

-d'autres produisent un effet seulement **Après plusieurs heures** mais ont **une durée prolongée** de l'action (par exemple, hormones stéroïdes et des protéines fonctionnelles synthétisés de novo par les cellules cibles).



antidépresseurs par exemple

Un mécanisme d'action



Les opioïdes se lient à des récepteurs spécifiques, où le signal atteindra le récepteur dopaminic (présenté ici, dans le cadre d'un autre neurone) afin de libérer la dopamine. La dopamine se lie à **les récepteurs de la dopamine**, stimuler la **postsynaptique** cellules et donc produire un sentiment **positif** émotionnel.

Merci de votre attention!

Images sources

http://whyfiles.org/225drug_receptors/images/opiate_receptors.jpg

<http://www.netterimages.com/images/vpv/000/000/012/12946-0550x0475.jpg>