

Découverte du mode d'activation des récepteurs opioïdes

Une étude dirigée par l'Université de Bonn et l'Université ShanghaiTech ouvre des perspectives pour la création de nouveaux analgésiques

Conjointement avec des collègues de Shanghai, de Bruxelles, du Canada et des États-Unis, des chercheurs de l'Université de Bonn ont découvert le mécanisme de liaison d'un important récepteur nocicepteur. Les résultats facilitent le développement de nouvelles substances actives. Les opioïdes utilisés de nos jours pour traiter les vives douleurs peuvent créer une dépendance et ont parfois des effets secondaires au potentiel mortel. Les résultats sont publiés dans la revue renommée *Science Advances*.

Les opioïdes font partie des analgésiques les plus efficaces sur le marché. La morphine et l'oxycodone, prescrits avec beaucoup de négligence aux États-Unis, en font partie. Cette négligence a de graves conséquences. En effet, des centaines de milliers de patients sont devenus dépendants et bon nombre d'entre eux ont fini par devenir des consommateurs de drogues comme l'héroïne ou le fentanyl.

L'oxycodone se lie aux prétendus récepteurs opioïdes de l'organisme. Il en existe trois types : les récepteurs MOP, DOP et KOP. Les analgésiques actuellement sur le marché activent surtout les récepteurs MOP (qu'on appelle aussi récepteur opioïde mu). Cependant, la stimulation du récepteur MOP peut non seulement avoir un caractère toxicomanogène, mais également des effets secondaires au potentiel mortel. Puisque le plus grave est la paralysie respiratoire, l'arrêt respiratoire est la cause de décès la plus courante après la consommation d'héroïne.

« Les médicaments qui se lient sélectivement au récepteur DOP n'ont probablement pas ces effets secondaires dramatiques », avance la professeure Christa Müller de l'Institut pharmaceutique de l'Université de Bonn. On insiste ici sur la notion de « sélectif », car les récepteurs opioïdes sont tellement semblables que de nombreux médicaments en activent les trois formes. Pour trouver des substances qui ne stimulent que le récepteur DOP, il faut donc savoir exactement ce qui se passe pendant le processus de liaison.

Une structure spatiale visible à l'échelle atomique

La présente étude peut désormais répondre à cette question. « Nous avons activé le récepteur DOP à l'aide de deux molécules différentes, avons purifié le complexe et en avons élucidé la structure aux rayons X », explique Tobias Claff, qui a effectué la majorité des expériences. À cette fin, il a fait

passer le complexe du récepteur et de la substance active à l'état cristallin. Le réseau cristallin dévie la lumière du rayon X de manière caractéristique. La répartition de l'intensité de la radiation diffractée peut donc être utilisée pour déduire la structure spatiale du complexe, jusqu'à l'arrangement de chacun des atomes.

« Nous avons ainsi pu démontrer quelles parties du récepteur étaient responsables de lier les médicaments, explique-t-il. Nous devrions maintenant pouvoir utiliser ce savoir pour développer de nouvelles substances ciblées qui activeront seulement le récepteur DOP. » Ces médicaments suscitent un grand intérêt, ne fût-ce que parce que, contrairement au récepteur MOP, le récepteur DOP n'agit pas d'abord contre la douleur aiguë, mais contre la douleur chronique, actuellement très difficile à traiter.

La cristallographie aux rayons X n'est pas une nouvelle technique. C'est toutefois tout récemment que la structure des récepteurs couplés aux protéines G (y compris les récepteurs opioïdes) a été résolue. Ces protéines membranaires sont traitées dans la mince membrane analogue à une matière grasse qui, tel un sac, englobe tout le contenu des cellules. Comme ces cellules sont solubles dans les lipides, il faut déployer beaucoup d'efforts pour les stabiliser pendant la cristallisation. Autrement, leur structure spatiale devient dénaturée. « Seuls quelques laboratoires dans le monde sont en mesure de composer avec ces problèmes », souligne Christa Müller.

À l'Université de Bonn, les aspirants pharmaciens peuvent aller à l'étranger pendant leur maîtrise ou leur programme d'examen de l'État. L'Institut possède un vaste réseau de partenaires, une caractéristique qui est régulièrement notée très positivement dans le palmarès des universités suisses. Tobias Claff a saisi l'occasion : « J'ai passé une année de ma maîtrise à l'Institut iHuman de l'Université ShanghaiTech. Depuis quelques années, la cristallographie des protéines membranaires y a fait des bonds de géant. » Tobias Claff a appris cette méthode complexe à Shanghai, et il met maintenant son savoir-faire à profit dans son université d'attache, où il est revenu.

La professeure Müller précise que rares sont les étudiants à la maîtrise qui s'attaquent à un problème aussi complexe. « Cette réussite est une réalisation extraordinaire. Elle démontre également que l'Institut pharmaceutique occupe une excellente place au sein du programme d'échange international. »

Publication : Tobias Claff, Jing Yu, Véronique Blais, Nilkanth Patel, Charlotte Martin, Lijie Wu, Gye Won Han, Brian J. Holleran, Olivier Van der Poorten, Michael A. Hanson, Philippe Sarret, Louis Gendron, Vadim Cherezov, Vsevolod Katritch, Steven Ballet, Zhi-Jie Liu, Christa E. Müller,

presseinfo



Rheinische
Friedrich-Wilhelms
Universität Bonn

Raymond C. Stevens: Elucidating the active delta-opioid receptor crystal structure with peptide and small molecule agonists. Science Advances,

Personne-ressource
Professeure Christa E. Müller
Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn
Abteilung für Pharmazeutische und Medizinische Chemie
Tél. : +49 (0228) 73-2301
Courriel : christa.mueller@uni-bonn.de