

MODULE : Relation structure/Activités des Xénobiotiques

Relation structure -Toxicité

- Introduction

Un produit qui pénètre dans l'organisme peut avoir des **effets** bénéfiques (médicaments) ou néfastes (toxiques). Inversement, l'organisme peut agir sur ce produit : c'est ce qu'on appelle le **métabolisme**.

Plusieurs facteurs interviennent dans les processus d'action toxique, notamment les phases toxicodynamiques (manifestation d'un effet) et toxicocinétiques (devenir du toxique).

Tous les processus toxico-cinétiques et toxico-dynamiques se produisent au niveau moléculaire ou cellulaire. Ils sont commandés par un certain nombre de facteurs particulièrement la constitution chimique et propriétés physico-chimiques des toxiques.

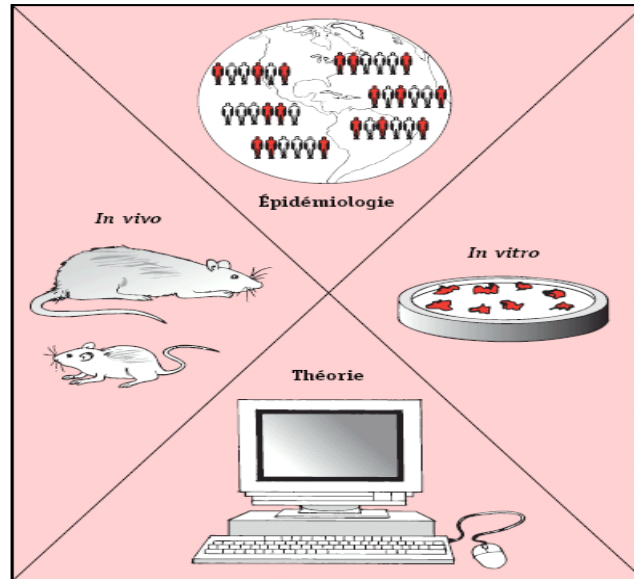
- La toxicologie

S'intéresse particulièrement à l'identification du danger et à l'analyse du risque lié à l'exposition des organismes vivants aux xénobiotiques.

Développe et utilise des modèles expérimentaux, moléculaires, cellulaires ainsi que des modèles bio-informatiques.

- But : Définir la sécurité sanitaire des populations.

Comment évaluer un effet toxique



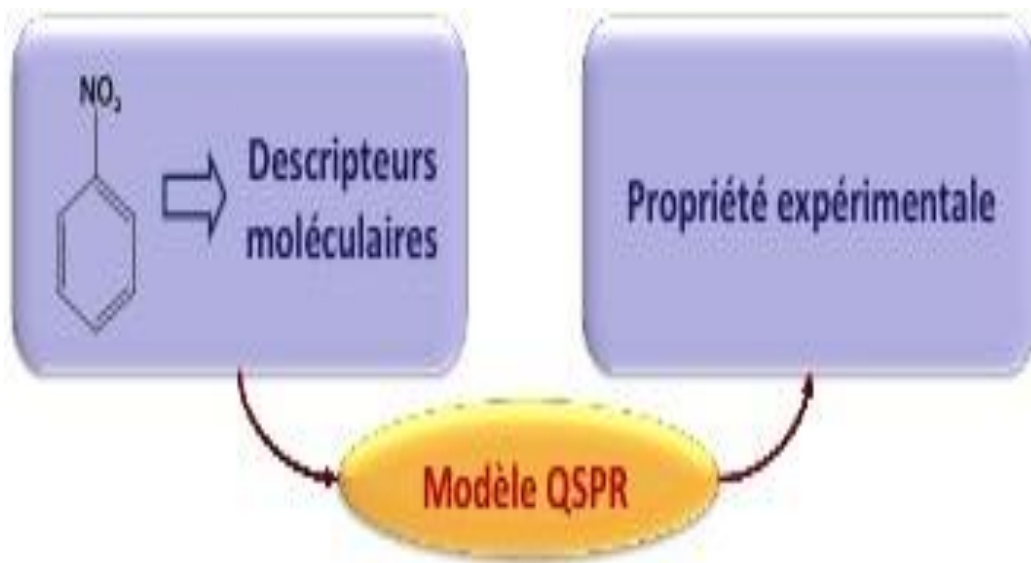
Les études théoriques par modélisation, création (ex. : structure-activité)

- **Méthodes de criblage (triage) structure /propriétés**

Identifier, sélectionner de manière rapide et efficace des composés chimiques en fonction des propriétés recherchées ou indésirables, par prédiction de ces propriétés en fonction de leur structure, en utilisant des méthodes de criblage, tout en réduisant ainsi l'expérimentation.

- **Relation structure-toxicité**

Une approche conçue pour trouver les relations entre la structure chimique (ou les propriétés dépendants de la structure) et la toxicité.



Méthodes QSPR consistent à relier de manière quantitative une propriété expérimentale à la structure moléculaire d'une substance. Il s'agit de mettre en place une équation mathématique (ou un algorithme) entre la propriété macroscopique à prédire et une série de descripteurs à l'échelle moléculaire de plusieurs types : constitutionnels, géométriques. Pour se faire, différents outils de traitement de données peuvent être employés : algorithmes génétiques.

- **Principe des méthodes QSPR**

Mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative des propriétés moléculaires aussi bien électroniques que géométriques, appelées descripteurs, avec une observable macroscopique (activité biologique, toxicité.), pour une série de composés chimiques similaires à l'aide de méthodes d'analyses.

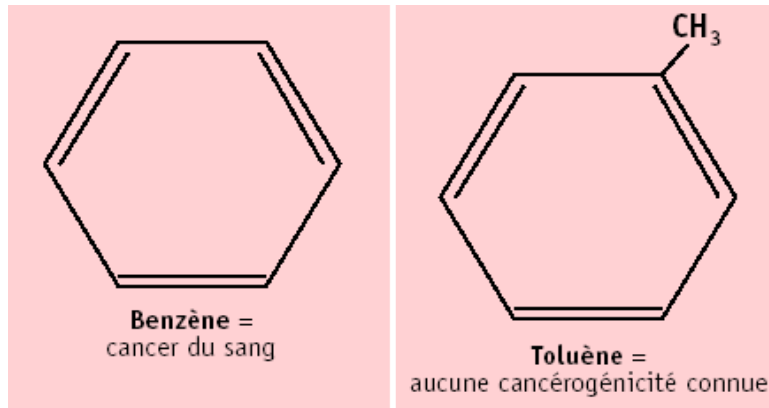
- **Toxicité**

Capacité des substances à provoquer un dysfonctionnement au niveau cellulaire, moléculaire, organique.

- **Facteurs influençant les effet toxique**

Les toxiques ne présentent pas tous le même degré de toxicité.

On peut expliquer de telles variations par les différences qui existent entre la structure chimique des substances. Ces différences peuvent affecter la capacité des substances à perturber le fonctionnement de l'organisme.



- FACTEURS EN RELATION AVEC LES CONDITIONS D'EXPOSITION

La structure chimique détermine directement les propriétés physico-chimiques, dont certaines sont responsables de l'activité biologique.

Exemples:

- Solubilité, ionisation, taille
- Volatilité
- Nombre de liaisons, nombre de cycles (pour les composés polycycliques), nombre de ramifications, etc.

- Propriétés physico-chimiques des toxiques

C'est en 1854 que le toxicologue russe Pelikan a commencé l'étude de la relation entre la structure chimique d'une substance et son activité biologique — la relation structure-activité (RSA).

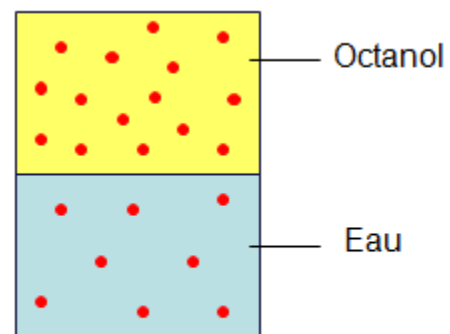
- **La structure chimique détermine directement les propriétés physico-chimiques, dont certaines sont responsables de l'activité biologique.**

La constante de dissociation (pK_a) définit le degré d'ionisation (dissociation électrolytique) des molécules d'un toxique en cations et anions chargés pour un pH donné. Cette constante

représente le pH correspondant à 50% d'ionisation. Les molécules peuvent être lipophiles ou hydrophiles, mais les ions sont exclusivement solubles dans l'eau des fluides et des tissus de l'organisme.

Le coefficient de partage de Nernst (P) établit la solubilité des molécules toxiques dans le système à deux phases octanol (huile)-eau, relié à leur lipo- ou hydrosolubilité. Ce paramètre a une influence considérable sur la distribution et l'accumulation des molécules toxiques dans l'organisme.

L'octanol est un solvant qui possède une polarité très similaire à celle des membranes lipidiques, il est utilisé pour évaluer le caractère lipophile d'une molécule.



$$K_{ow} = C_{octanol} / C_{eau}$$

Si le Log K_{ow} est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère lipophile, et inversement.

Une valeur de Log $K_{ow} = 0$ signifie que la molécule se répartit de manière égale entre les deux phases et $C_{oct} = C_{eau}$.

Ce K_{ow} rend compte de la tendance d'un polluant à se solubiliser et s'accumuler dans les membranes des organismes vivants.

- EVALUATION DE LA TOXICITÉ

- Test de toxicité aiguë

Définition de la DL50 : La DL50 (dose létale 50) est la dose donnée en une seule fois qui provoque la mort de la moitié des animaux.

- **Méthode**

On administre à 1 lot d'animaux, 1 dose UNIQUE de la substance à tester et on recherche expérimentalement la dose qui tue 50% de la population (appelée DL50, dose létale 50).

Plus la substance est toxique, moins il en faut pour provoquer la mort, plus la DL50 est faible.

Elle s'exprime en mg/kg de poids de l'animal.

Le test de toxicité subaiguë ou à court terme

- **Principe:** on administre à 1 lot d'animaux 1 dose JOURNALIERE de la substance à tester pendant UNE DUREE QUI CORRESPOND A 10% DE SA VIE (soit 90 Jours chez un rat).

- Pendant cette durée : on étudie la croissance, la reproduction et le comportement des animaux.

- Au terme du traitement : on tue les animaux et on examine les tissus pour voir les lésions éventuelles.

- **Intérêt** : on obtient des informations sur les risques d'une exposition REPETEE (mais sur une durée courte) à telle substance toxique et sur les EFFETS CUMULATIFS possibles.

Le test de toxicité à long terme ou chronique.

-**Principe** : on administre aux animaux des doses de substance connues pendant TOUTE LA VIE voire sur leur descendance.

On étudie pendant toute l'expérience la croissance, la reproduction, le comportement et la descendance.

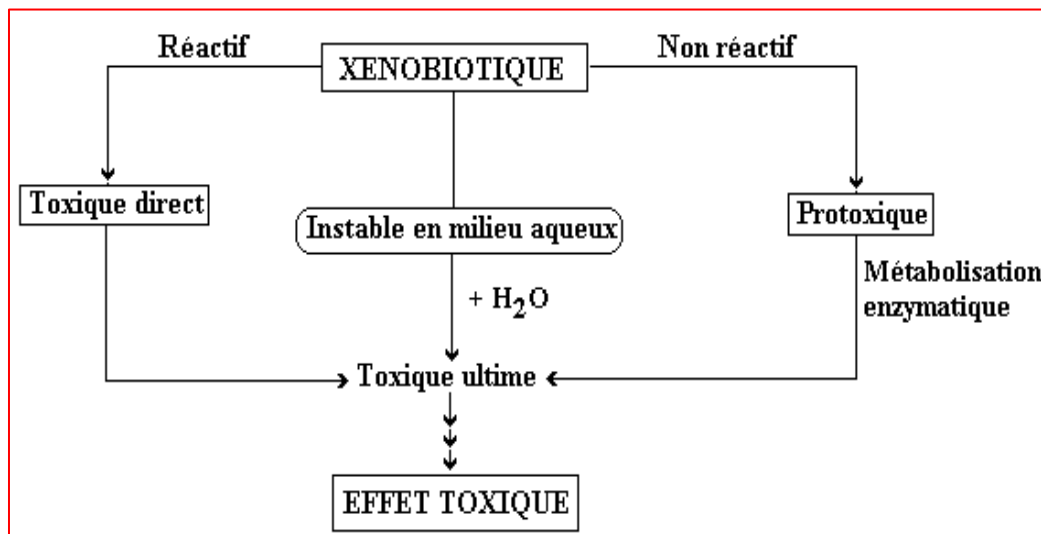
-**Intérêt** : mettre en évidence si la substance est TERATOGENE (qui peut produire des malformations congénitales) MUTAGENE ou CANCERIGENE.

- Classification des effets toxiques

Les effets toxiques peuvent être classés de différentes façons, selon, par exemple :

- La durée : aiguë, chronique;
- Le type d'action : locale, systémique;
- Le mécanisme d'action : stimulant, inhibiteur ;
- La voie de pénétration : respiratoire, cutanée, digestive;
- Le tissu ou l'organe affecté : sang (hématotoxique), foie (hépatotoxique), rein (néphrotoxique), le système nerveux (neurotoxique);
- La nature de l'effet : irritant, sensibilisant, asphyxiant (étouffant), cancérigène;
- L'utilisation : pesticides, savons, solvants , médicaments
- La famille chimique : hydrocarbures aromatiques, alcools.

Toxicité selon la réactivité



Principaux types de toxiques selon leur réactivité

-Toxiques directs

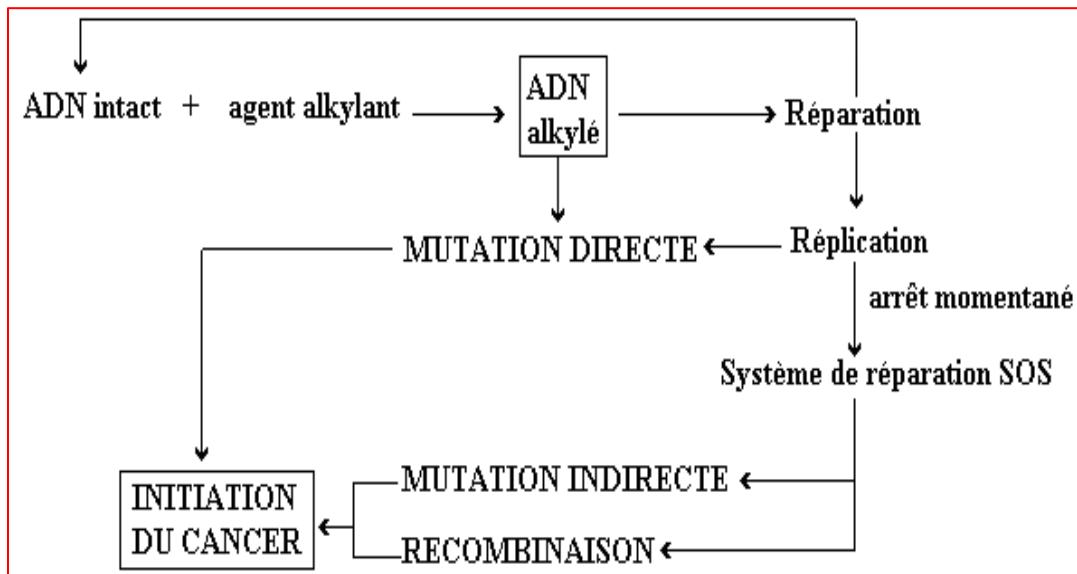
Produits doués d'une grande réactivité chimique agissent directement sur l'organisme (organes cibles) : sans aucune transformation

-Sulfate de méthyle

- Diazométhane

- Formaldéhyde...

Produits alkylants \Rightarrow introduire sur une molécule donnée un groupement de type alkyle
Au niveau cellulaire, les agents alkylants attaquent les protéines et les acides nucléiques, ce qui transforme ces constituants cellulaires en dérivés substitués qui sont modifiés et ne peuvent plus assurer normalement leurs fonctions.



Initiation d'un processus tumoral à partir d'une alkylation de l'ADN

La recombinaison génétique est « le phénomène conduisant à l'apparition, dans une cellule, des gènes dans une association différente de celle observée chez les cellules parentales.

- Toxiques indirects

Métabolisation enzymatique préalable dans l'organisme.

Souvent, apparition d'intermédiaires au cours de la métabolisation bénéfique des toxiques dans le foie, centre anti-poisons.

- Interaction des toxiques avec les protéines

⇒ - Nécrose

- Atteintes immunitaires ...

Interaction des toxiques avec les acides nucléiques (ADN).

⇒ Apparition d'une mutation suivie éventuellement d'un processus tumoral.

- **Conclusion**

Un paradigme commun en sciences de la vie et que toutes les propriétés moléculaires (biologiques, physiques, chimiques ,électrique) sont codés par la structure et résultent de cette structure.

Les molécules exercent leur effet biologique en se liant à leurs récepteurs spécifiques, liaison qui est gouvernée par leurs structure moléculaire.

La QSPR essaye de trouver la liaison entre la structure et l'activité en formulant un modèle mathématique.