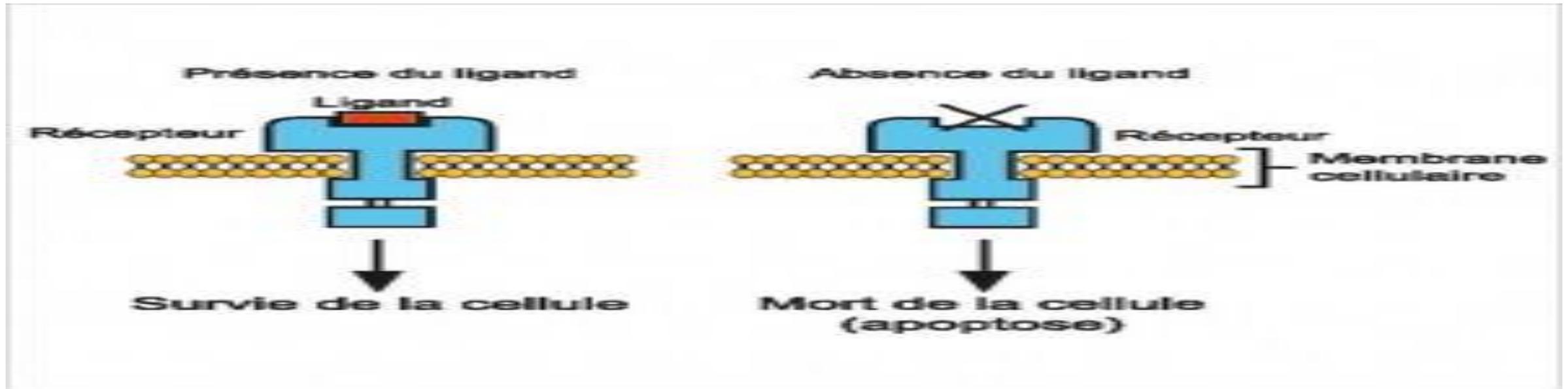


METHODES D'ETUDE DE LA LIAISON LIGAND-RECEPTEUR



Dr Effe K. Etienne
Maître-Assistant de Pharmacologie
UFR SPB / UFHB

Plan

Introduction

I. Généralités

II. Les différentes cibles biologiques

III. Les caractéristiques des cibles biologiques

IV. Notions d'agonistes et d'antagonistes

V. Etude fonctionnelle de la liaison ligand-récepteur

Conclusion

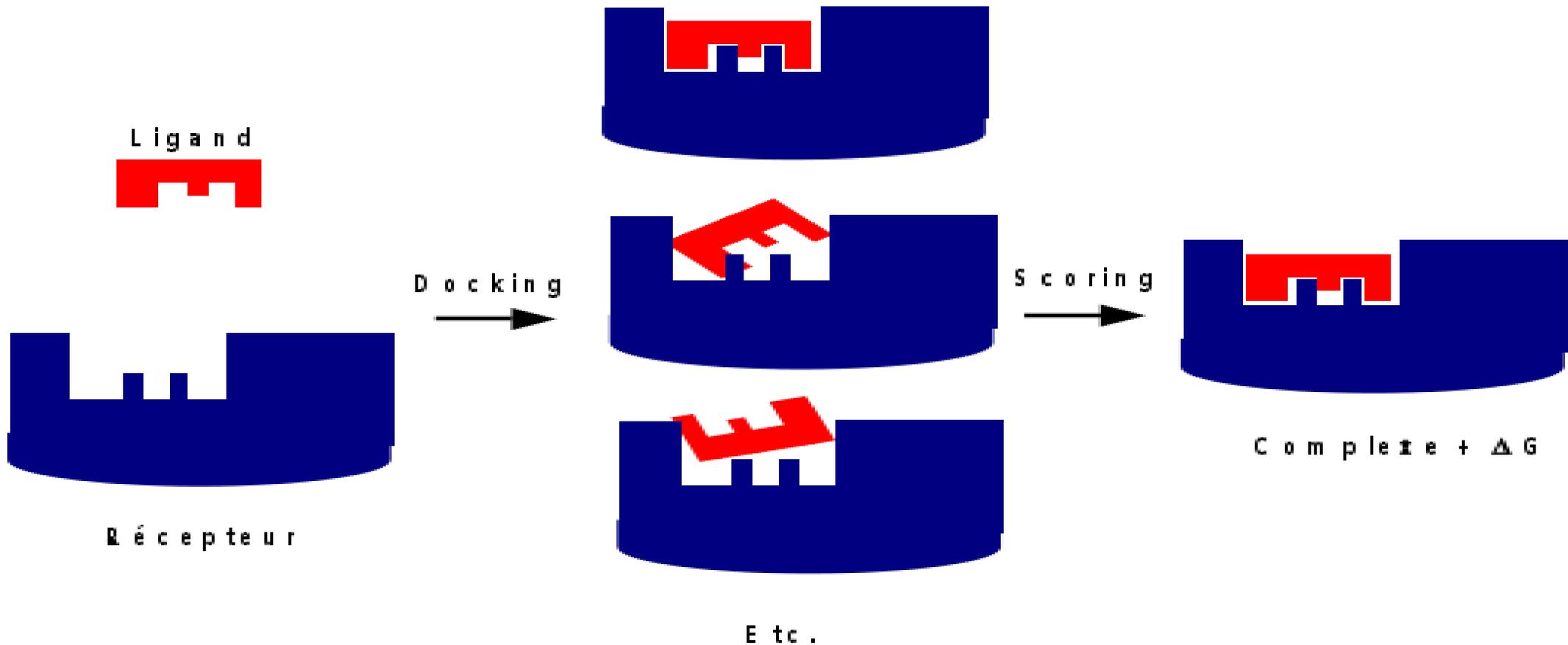
Introduction

- Effet d'un médicament initié par sa liaison à une macromolécule de ou dans l'organisme = **cible moléculaire**
- **Sites de substances naturelles**
 - Assurant les fonctions normales de l'organisme
 - ou qui sont en cause dans la survenue de perturbations pathologiques

Introduction

- Cible très généralement une **protéine cellulaire**
- Liaison médicament-cible: implique
 - **Reconnaissance** mutuelle des 2 partenaires
 - **Affinité réciproque.**

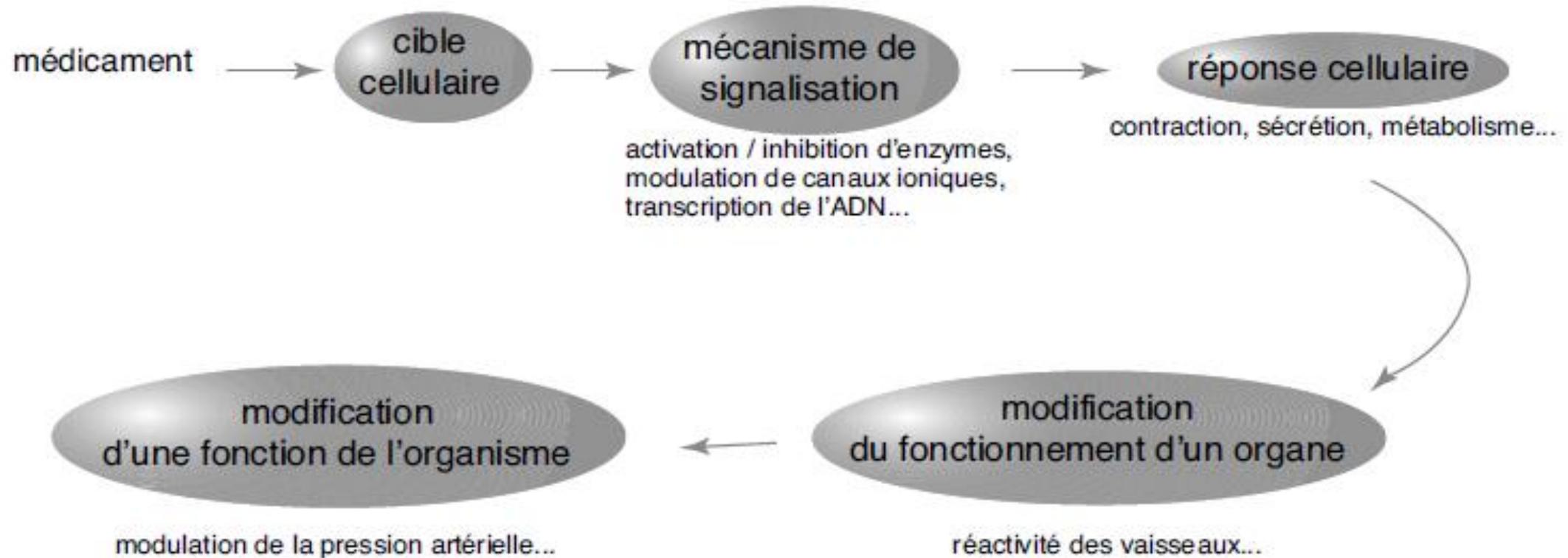
Introduction



Introduction

- Environ **1200 molécules actives** commercialisés
 - d'origine végétale (une quarantaine)
 - ou de synthèse chimique
 - et par des techniques de biotechnologie
- Environ **330 cibles**
 - 260 codées par le génome humain
 - 60 appartiennent à des organismes pathogènes

Introduction



Les grandes étapes du mécanisme d'action des médicaments.

Introduction

Intérêt : Pour comprendre l'effet thérapeutique d'un médicament, il est nécessaire de connaître:

- sa cible moléculaire
- le fonctionnement intime de cette cible
- et les mécanismes biochimiques qui engendrent la réponse de la cellule.

Plan

Introduction

I. Généralités

I.1. Définitions

I.2. Types de liaison

II. Les différentes cibles biologiques

III. Les caractéristiques des cibles biologiques

IV. Notions d'agonistes et d'antagonistes

V. Etude fonctionnelle de la liaison ligand-récepteur

Conclusion

Définitions

LIGAND: Molécule capable de se lier à un récepteur

✓ **Ligands endogènes** = naturels



➤ Neuromédiateurs: noradrénaline, acétylcholine...

➤ Hormones: ocytocine, testostérone...

➤ Autacoïdes: prostaglandines, leucotriènes...

➤ Enzymes: acétylcholinestérase, cyclooxygénase...

✓ **Ligands exogènes** = artificiels: **médicaments**

Définitions

RECEPTEURS: Macromolécule capable de reconnaître et de fixer des médiateurs endogènes, et des substances exogènes.

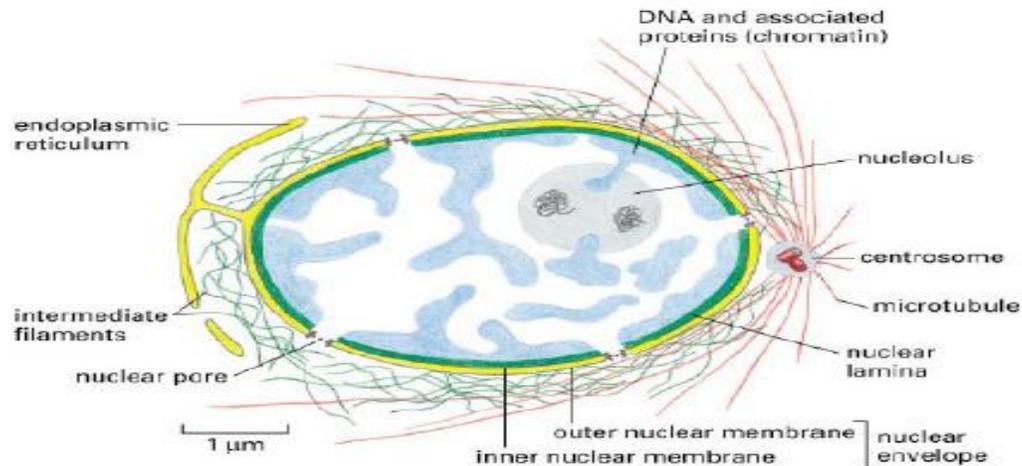
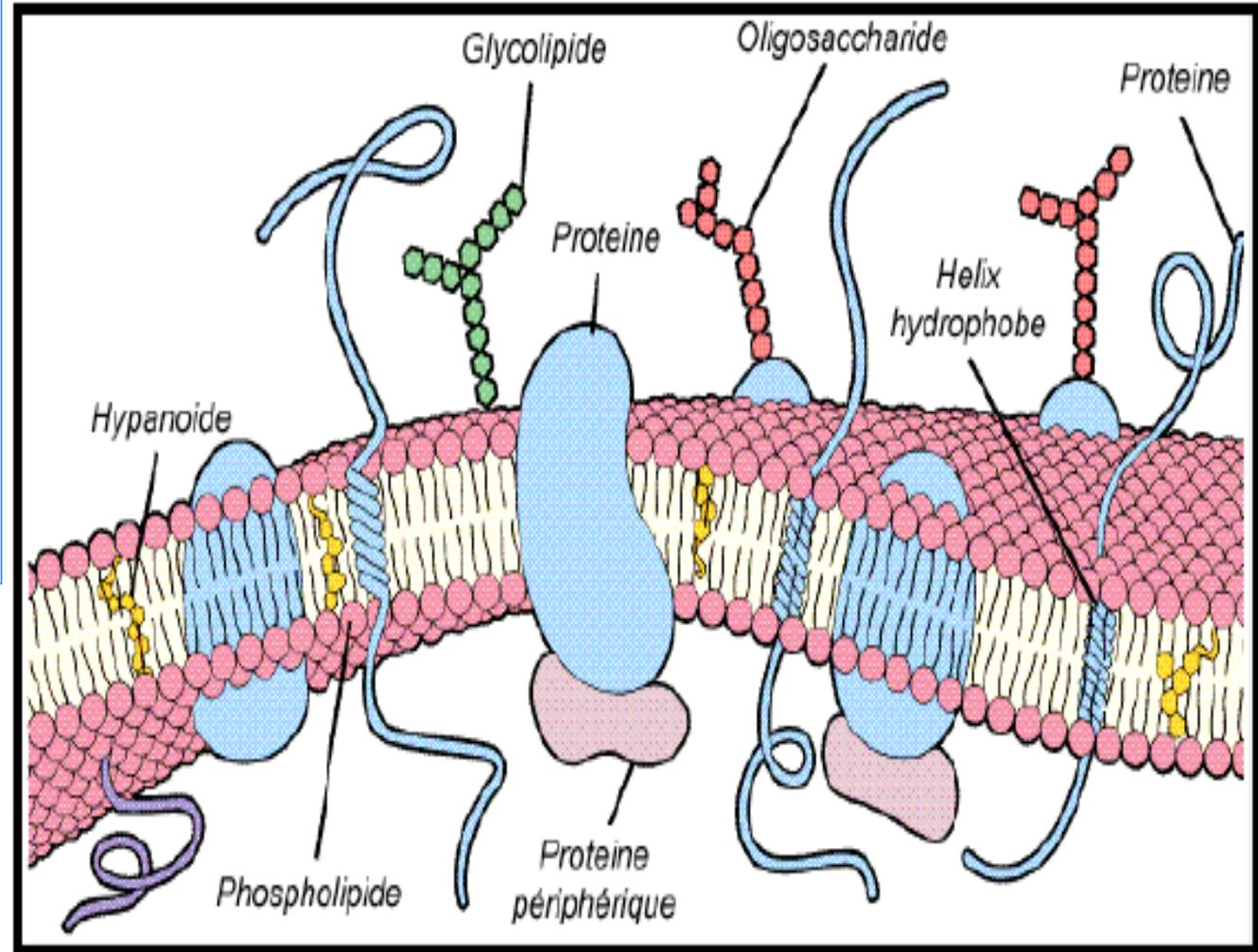
- Évoquée par LANGLEY (1878), clairement définie par EHRLICH (1908).



Définitions

Nature:

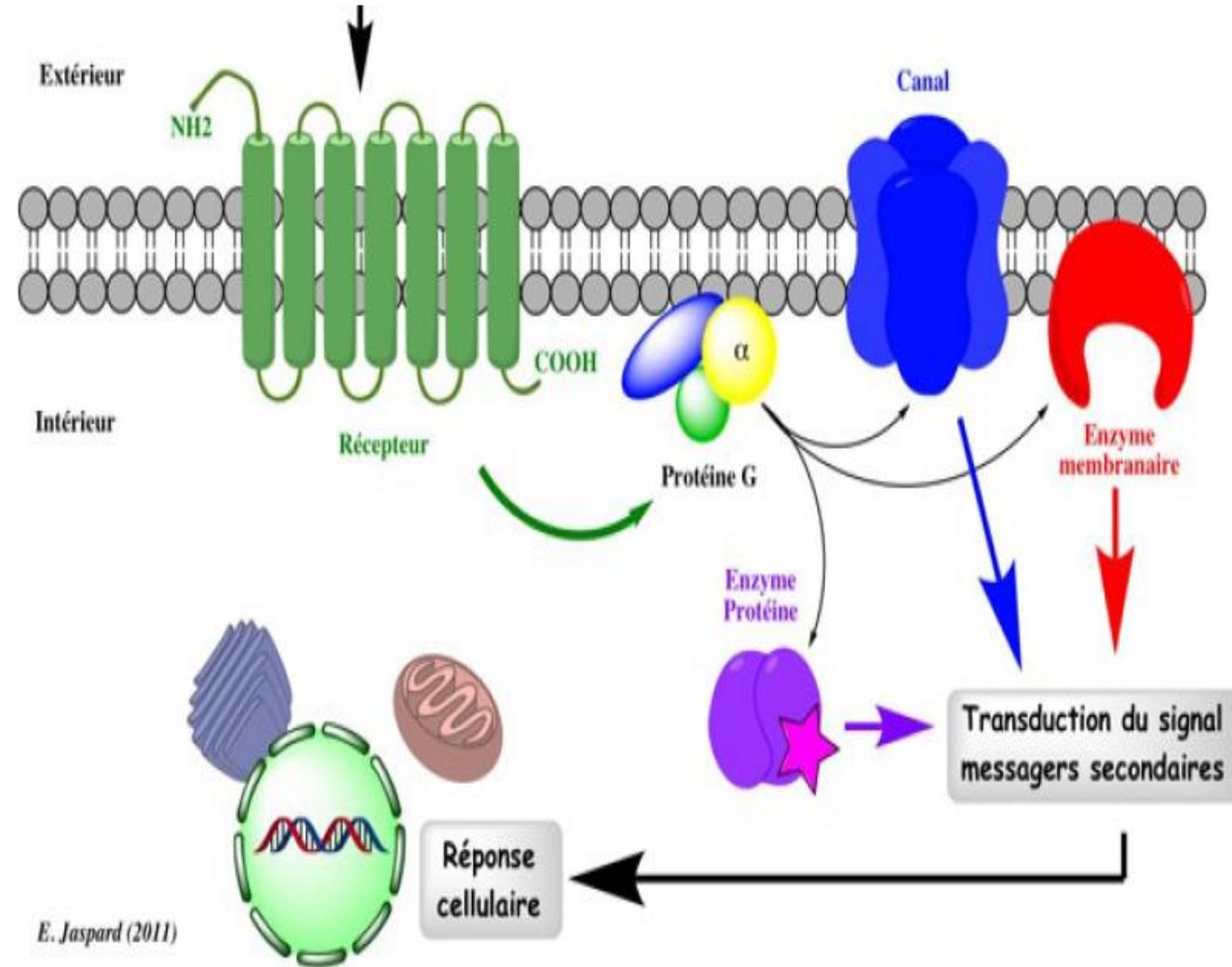
- ✓ Protéine+++
- ✓ Glycoprotéine
- ✓ Polysaccharide
- ✓ Nucléotide



Définitions

Localisation:

- ✓ **Membrane cellulaire+++;**
- ✓ Organites cytoplasmiques,
- ✓ Noyau cellulaire.



Définitions

Récepteur # Accepteur sur lequel se fixent des molécules médicamenteuses sans aucune réponse pharmacologique:

- Protéines plasmatiques,
- Graisses,
- et de certaines protéines tissulaires

Types de Liaison



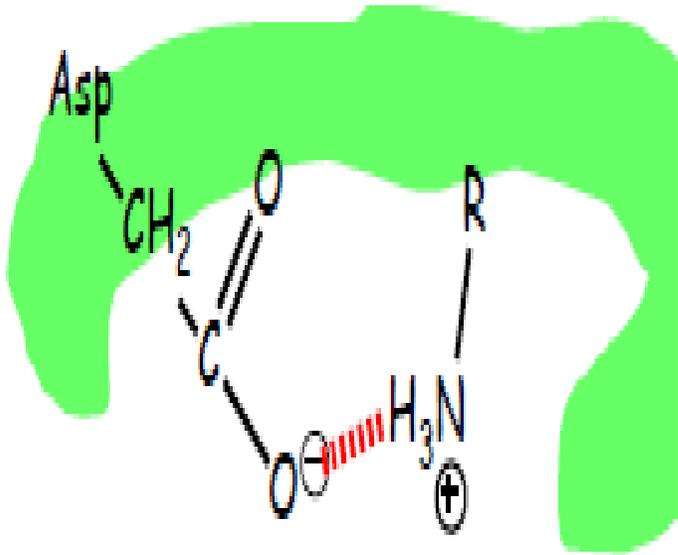
1) Liaison réversible: +++

- Non covalente
- Liaisons de type:
 - ✓ ionique,
 - ✓ hydrogène,
 - ✓ de Vander Waals.

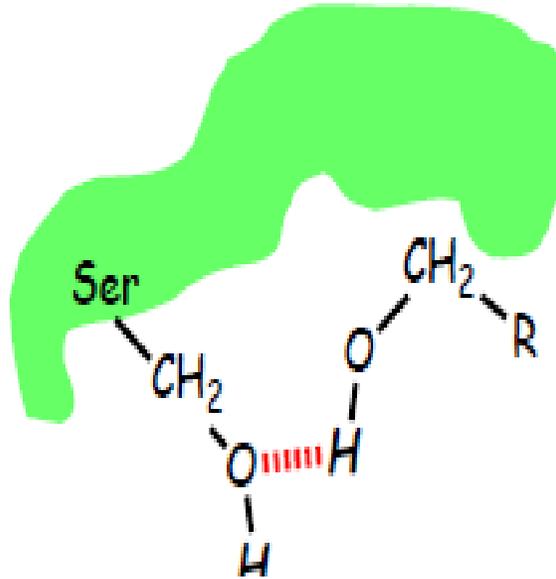
2) Liaison irréversible

- ✓ Covalente, solide → effets persistants
- ✓ Peu de médicaments

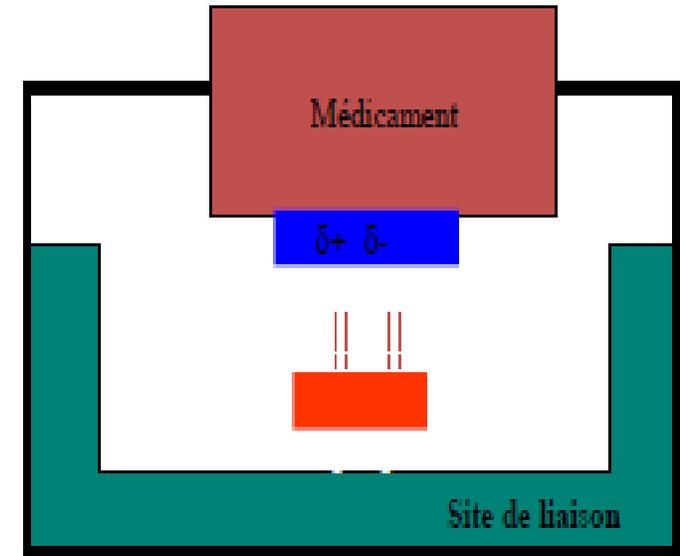
Types de Liaison



Liaison ionique

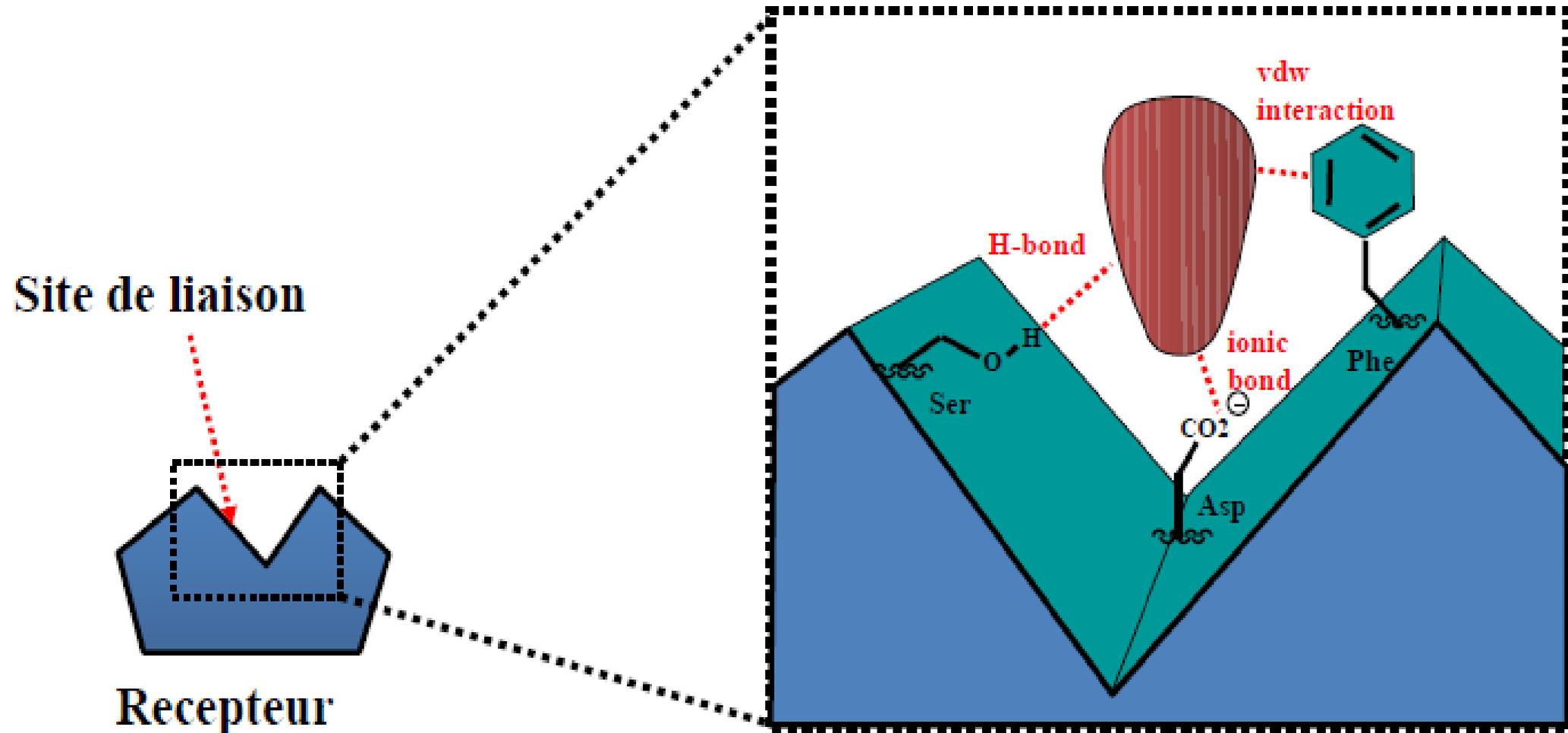


Liaison hydrogène



Liaison de van der Waals

Types de Liaison



Plan

Introduction

I. Généralités

II. Les différentes cibles biologiques

III. Les caractéristiques des cibles biologiques

IV. Notions d'agonistes et d'antagonistes

V. Etude fonctionnelle de la liaison ligand-récepteur

Conclusion

II. Classification des cibles biologiques

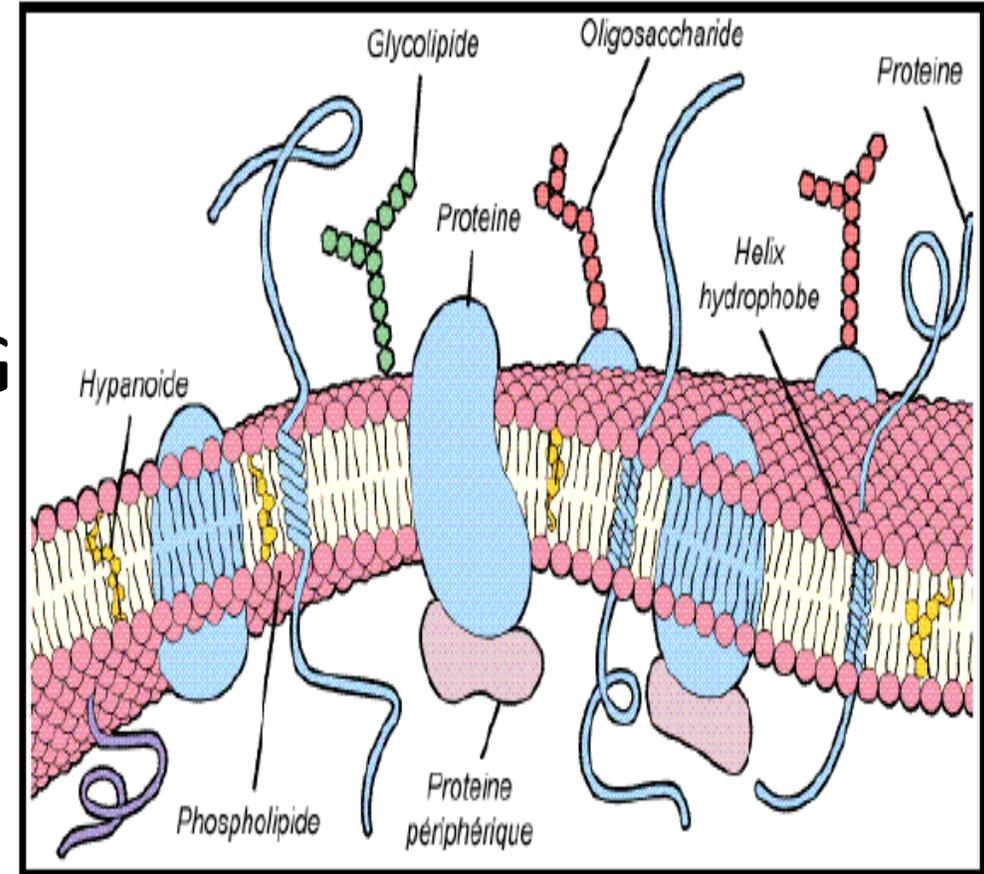
- Récepteurs +++
- Enzymes cibles
- Protéines de perméabilité membranaire

II. Classification des cibles biologiques

1. Récepteurs+++

- Récepteurs membranaires (40%)

- Récepteurs couplés aux protéines G (métabotropes)
- Récepteurs-enzymes
- Récepteurs-canaux (ionotropes)



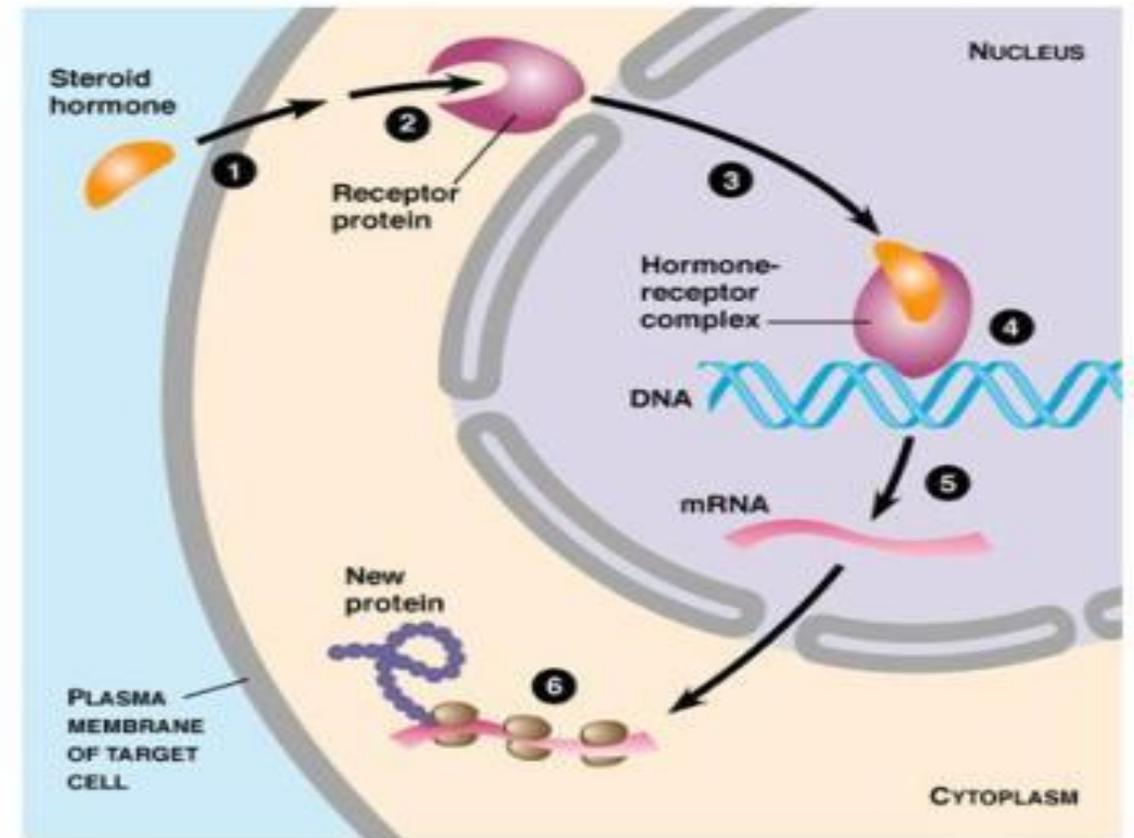
II. Classification des cibles biologiques

1. Récepteurs+++

- Récepteurs intracellulaires

(10%)

- Récepteurs intracytosoliques
- Récepteurs intranucléaires



©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

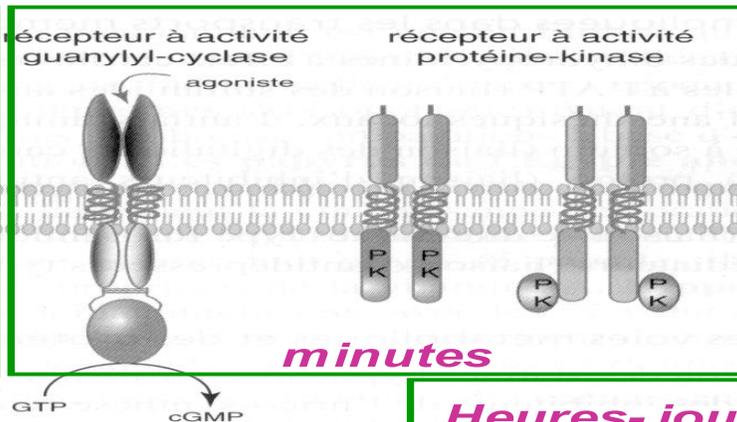
II. Classification des cibles biologiques

➤ Les principaux groupes de récepteurs (*temps de réponse*)

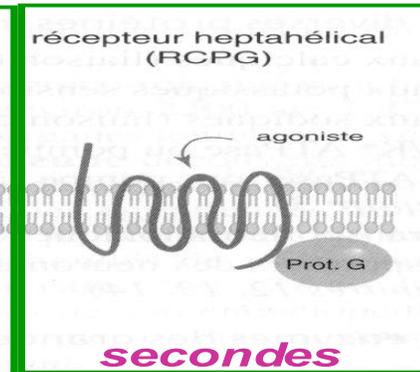
Récepteurs à activité canal ionique



Récepteurs à activité enzymatique

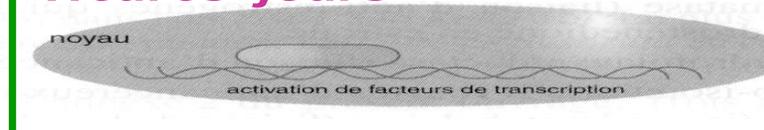


Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) = à 7 domaines transmembranaires



Récepteurs membranaires

Heures-jours



Récepteurs cytosoliques ou nucléaires

II. Classification des cibles biologiques

Type	1	2	3	4
Localisation	membrane	membrane	membrane	noyau
Effecteur	canal	enzyme ou canal	enzyme	transcription gène
Couplage	direct	protéine G	direct	via DNA
Exemples	MEDIATEURS RAPIDES R. nicotiniques gaba-récepteurs	MEDIATEURS LENTS R. muscariniques R. adrénergiques hormones	<i>FACTEURS DE CROISSANCE</i> R. de l'insuline R. des cytokines ANF	HORMONES R. des stéroïdes et des hormones thyroïdiennes vitamine D ac. rétinoïque

II. Classification des cibles biologiques

2. Enzymes cibles (25%)

- Enzymes humaines
- Enzymes des pathogènes

LES ENZYMES HUMAINES

a. Enzymes des grandes voies métaboliques

- Dihydrofolate-réductase: **Anticancéreux** (Méthotrexate), inhibiteur qui va bloquer la synthèse des bases puriques et pyrimidiques
- HMG-CoA réductase: **Statines** (hypocholestérolémiants)



b. Enzymes impliquées dans le métabolisme des médiateurs

✓ Acétylcholinesterase

- **Liaison d'inhibiteurs** → augmentation de l'acétylcholine dans les synapses nicotiniques et muscariniques

➤ Inhibiteurs réversibles: **Néostigmine** (myasthénie et atonie intestinale)

➤ Inhibiteurs irréversibles: organophosphorés

✓ Monoamine-oxydase A et B (MAO): Inhibiteurs sélectifs:

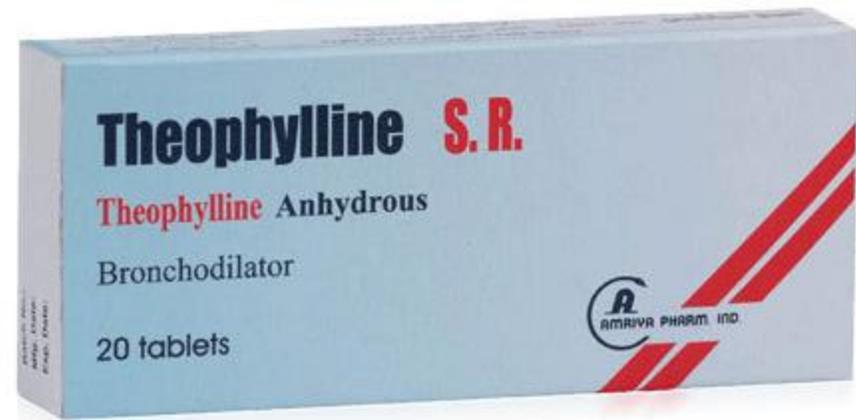
- IMAO-A : **Antidépresseurs** (Moclobémide)

- IMAO-B : **Anti-parkinsonien** (Sélégiline)



c. Enzymes des voies de signalisation cellulaires

- **Phosphodiesterases** des nucléotides cycliques: Liaison d'inhibiteurs → vasodilatation (**Théophylline**).
- Tyrosine kinases

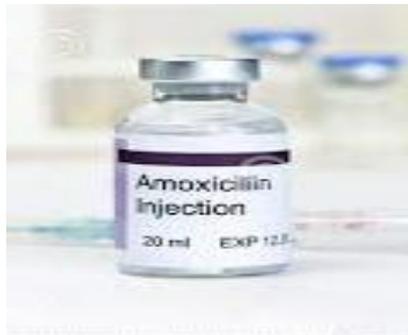


LES ENZYMES DES ORGANISMES PATHOGENES

- **Antibiotiques** : les bêta-lactamines agissent par inhibition de la synthèse du **peptidoglycane** par analogie de structure avec le substrat des **transpeptidases bactériennes**

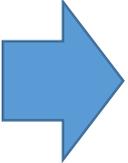
➔ Arrêt de la croissance bactérienne + lyse cellulaire

Exemple: Amoxicilline, Ceftriaxone



LES ENZYMES DES ORGANISMES PATHOGENES

- **Antiparasitaires** : les antipaludiques antifoliniques (proguanil, pyriméthamine, quinazolines) **inhibiteurs de la DHFR**

 Blocage de la transformation du DHF en THF (cofacteur essentiel dans la biosynthèse des bases puriques et de nombreux acides aminés)

LES ENZYMES DES ORGANISMES PATHOGENES

- **Antiviraux : inhibiteurs de la protéase**

- ✓ Se fixent sur le site actif du VIH et empêchent le clivage protéolytique des polypeptides précurseurs des protéines virales
- ✓ Formation de protéines virales immatures et non infectieuses.

Exemple : **Lopinavir**



LES ENZYMES DES ORGANISMES PATHOGENES

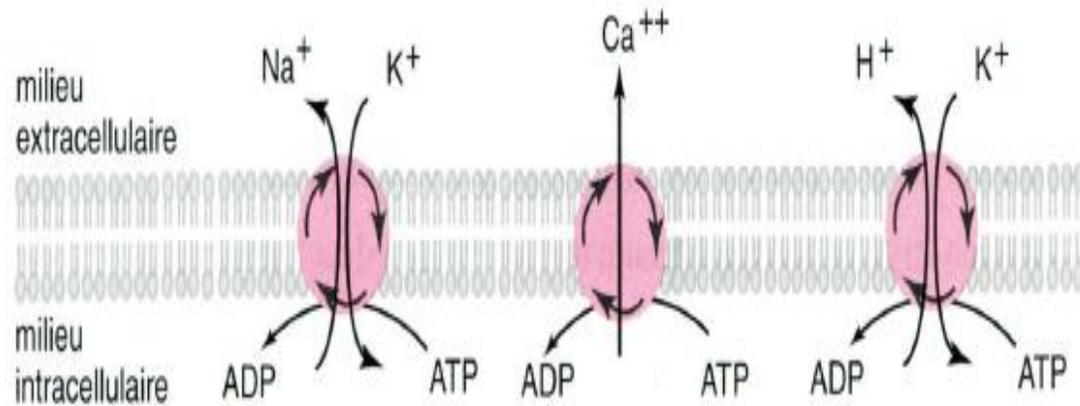
- **Antifongiques** : cas du **Fluconazole**:

- Exerce son action en inhibant une enzyme appartenant à la super famille du cytochrome P-450 (**14-déméthylase**):
- Diminution de la synthèse de l'ergostérol, composant de la membrane cellulaire du champignon, indispensable à sa croissance.

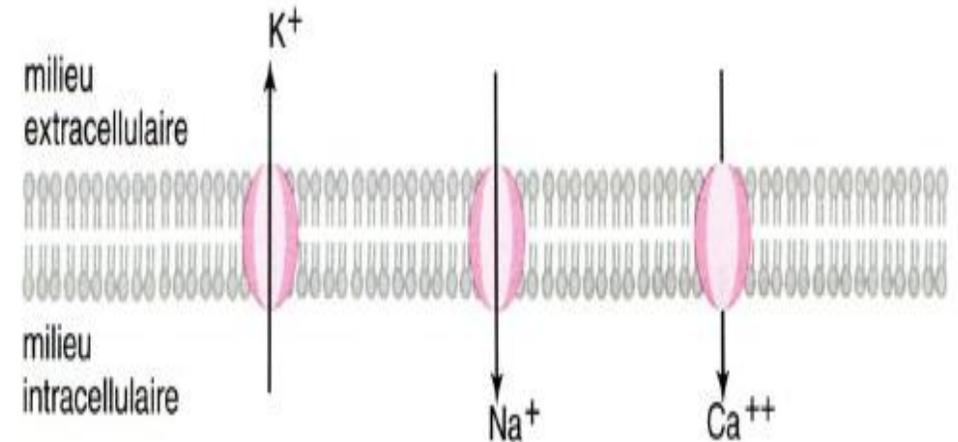


II. Classification des cibles biologiques

3. Protéines de perméabilité membranaire (15%)



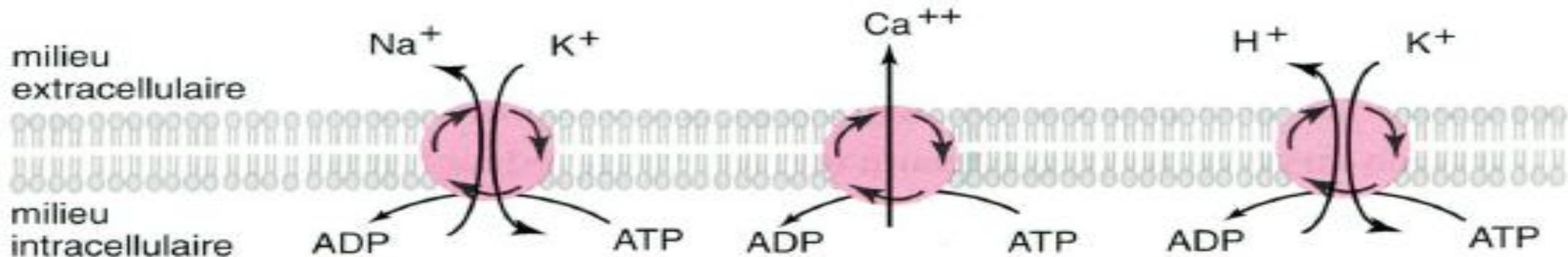
Pompes ioniques



Canaux ioniques

LES POMPES IONIQUES

- Mouvement ionique assuré par le couplage du transport à une réaction enzymatique exergonique (hydrolyse de l'ATP)
- Mouvement unidirectionnel
- Même contre le gradient électrochimique (transport actif)



LES POMPES IONIQUES

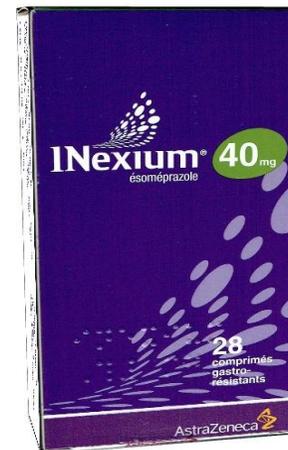
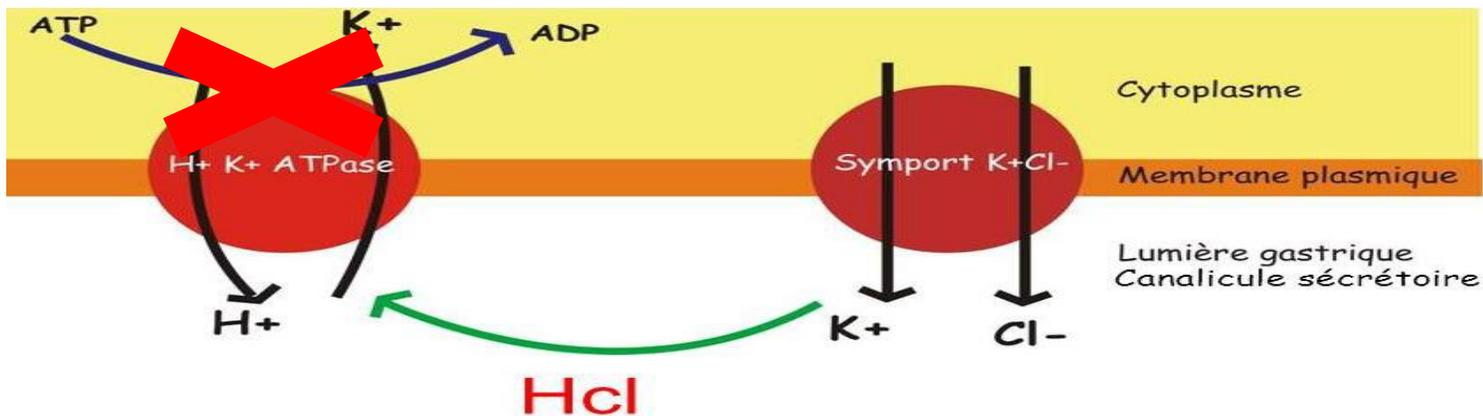
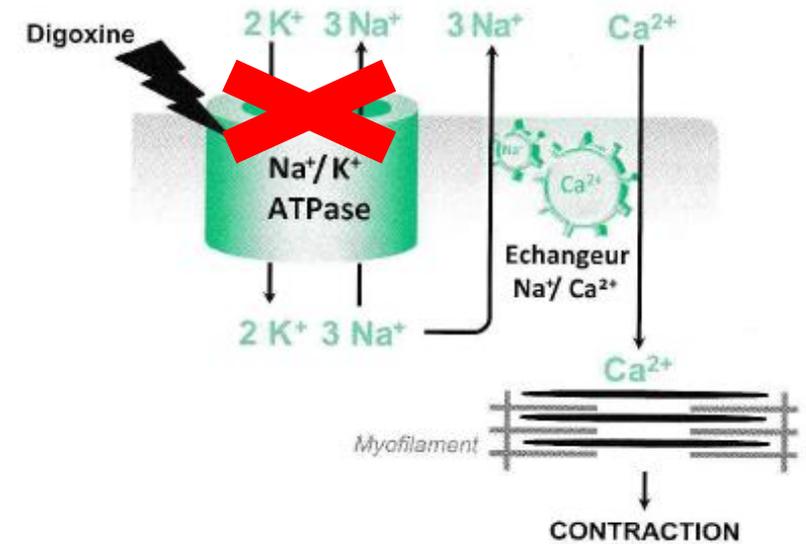
Pompe sodium/potassium ou Na^+/K^+ ATPase

- Rôle dans le maintien du potentiel de repos (cellules nerveuses, musculaires et cardiaques)
- Echanger Na^+ intracellulaire avec K^+ extracellulaire ($3 \text{ Na}^+ / 2 \text{ K}^+$)
- Responsable du rétablissement de l'équilibre initial après un potentiel d'action



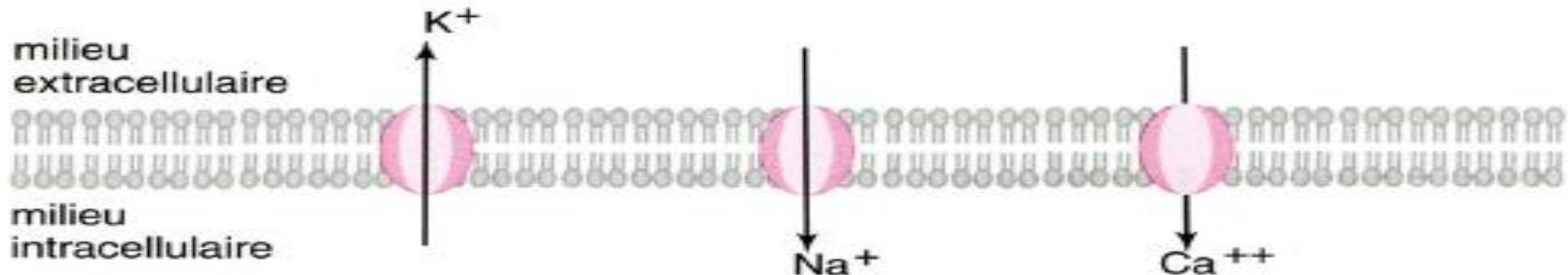
LES POMPES IONIQUES

- **Digitaliques** (hétérosides cardiotoniques) bloquent la pompe sodium ($\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$) ;
- **Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)** sur la pompe $\text{Na}^+/\text{H}^+\text{ATPase}$



LES CANAUX IONIQUES

- Rôle central dans la physiologie des cellules excitables (neurones ou cellules musculaires et cardiaques)
- Rôle crucial dans la physiologie des reins
- Sens de passage dicté par la différence de potentiel électrochimique



LES CANAUX IONIQUES

- **Canaux Ca^{2+}** : cible des «anticalciques» ou «antagonistes calciques» **antihypertenseurs**:

- Vérapamil
- Diltiazem
- Dihydropyridines



- **Canaux Na^+** : cible des **anesthésiques locaux**

Plan

Introduction

I. Généralités

II. Les différentes cibles biologiques

III. Les caractéristiques des cibles biologiques

IV. Notions d'agonistes et d'antagonistes

V. Etude fonctionnelle de la liaison ligand-récepteur

Conclusion

III. Caractéristiques du récepteur

Différents critères doivent être satisfaits pour qu'un site de liaison corresponde à un **site récepteur**

1. Spécificité

2. Réponse caractéristique

3. Distribution régionale

4. Saturation

5. Affinité

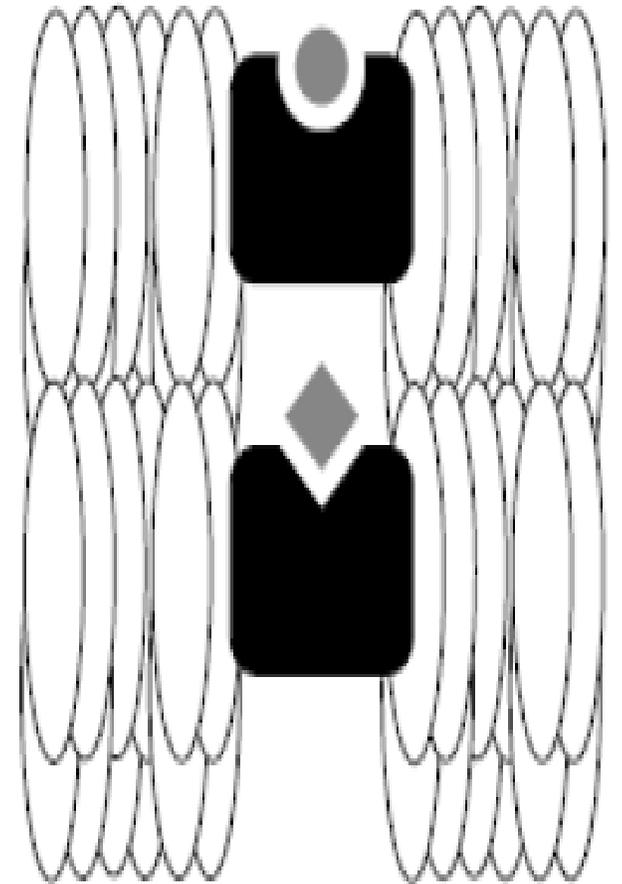
6. Réversibilité

7. Déplacement de la liaison

**8. Modification de la conformation
du récepteur**

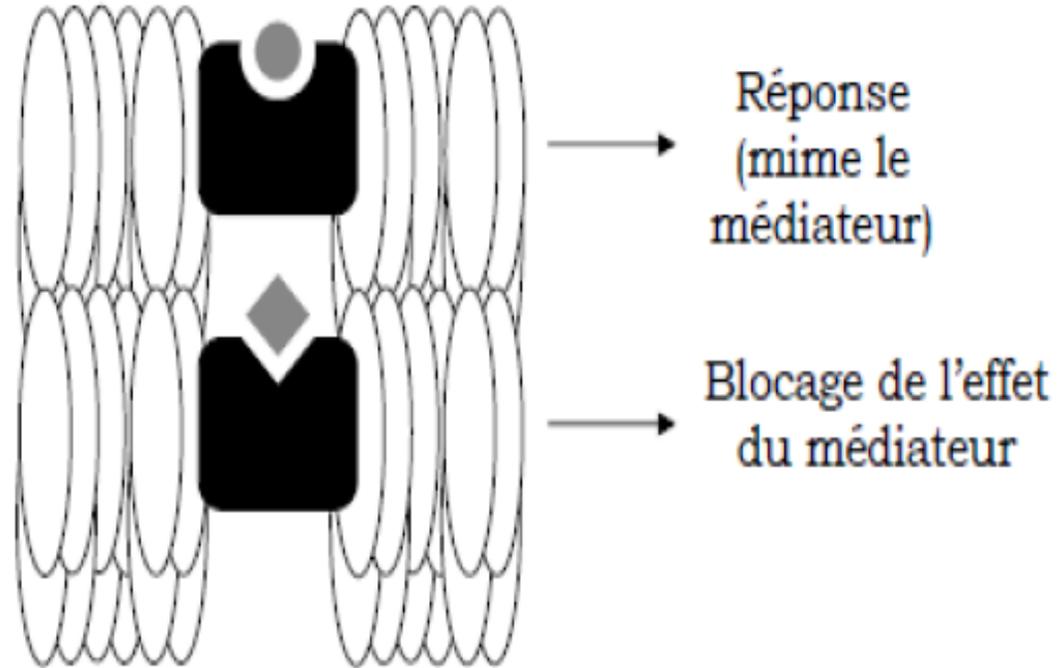
Spécificité

- Capacité de liaison du récepteur à un ligand spécifique
Exemple: Un récepteur cholinergique fixera l'Ach et non la Nad
- Repose sur la conformation spatiale et sur les propriétés physicochimiques du ligand
- Ainsi, une molécule pourra se fixer uniquement à certains sous-types de récepteurs et non aux autres sous-types
 - Récepteurs β 1 adrénergiques au niveau du myocarde
 - Récepteurs β 2 au niveau des poumons



Réponse caractéristique

- Fixation d'un ligand spécifique sur le récepteur:
 - déclenchement d'une réponse physiologique caractéristique
 - proportionnelle à la quantité de ligand fixé.

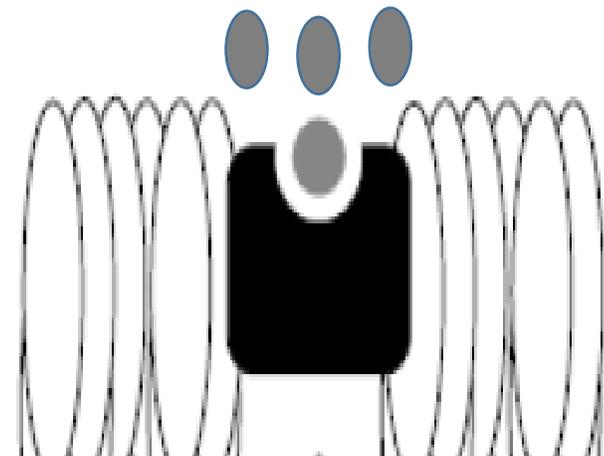


Distribution régionale

- Distribution régionale caractéristique dans l'organisme
- Peut être étudiée à l'aide de techniques d'imagerie très sophistiquée
- Au sein d'une région donnée, la répartition des récepteurs d'un type donné n'est pas homogène.
 - Récepteurs β_1 adrénergiques au niveau du myocarde
 - Récepteurs β_2 au niveau des bronches, utérus

Saturation

- Nombre de récepteur déterminé (même si variable selon les cellules concernées)
- Même dans le cas d'un excès de ligands, si tous les sites de liaison sont liés à une molécule de ligand, il ne sera pas possible d'obtenir un effet biologique plus important.
- **On parle de sites de liaisons saturables.**



Affinité

- Paramètre lié à l'énergie de la liaison au cours de l'interaction L-R
- Détermine la capacité de fixation du ligand au récepteur.
- Caractérisée par la constante de dissociation à l'équilibre (K_D):
 - Concentration de ligand qui occupe à l'équilibre 50 % des sites récepteurs
 - ou concentration de ligand nécessaire pour saturer 50 % des récepteurs.
- **Courte durée** d'association du ligand à son récepteur: **ligand à faible affinité**
- **longue durée**: **forte affinité**

Réversibilité

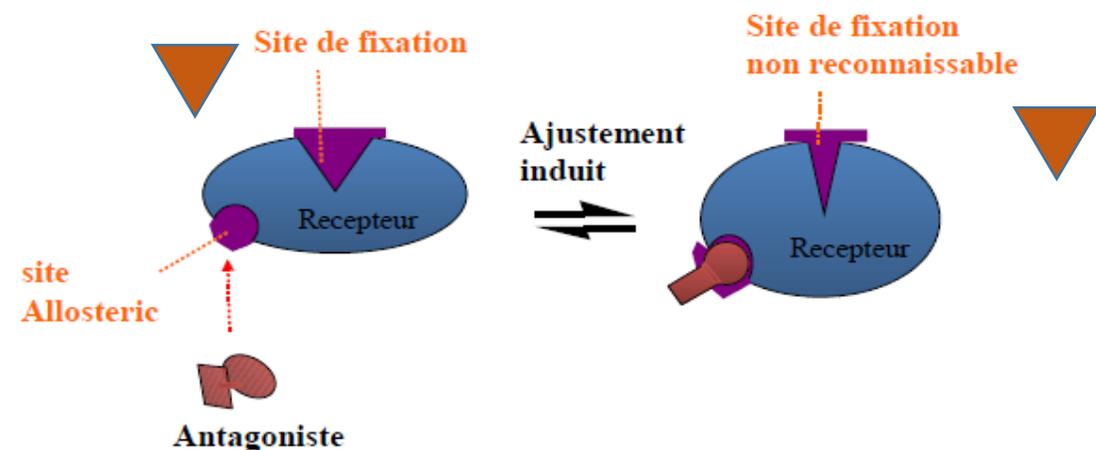
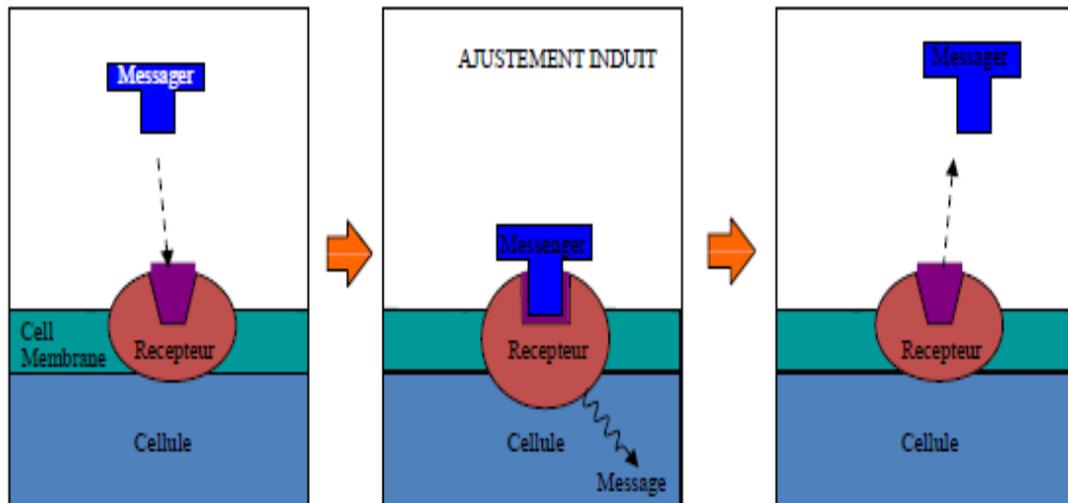
- Tient aux types de liaison mis en jeu:
 - liaisons covalentes, non favorables à la réversibilité
 - **liaisons « faibles » de nature :**
 - ✓ ionique,
 - ✓ des liaisons hydrogène
 - ✓ interactions de van der Waals.
- Caractéristique importante pour ne pas prolonger la réponse cellulaire.

Déplacement de la liaison

- Possible de déplacer l'interaction entre un ligand primaire et son récepteur par action d'autres ligands.
- Nouvelles interactions avec le récepteur: structure chimique proche de celle du ligand primaire.
- Affinité différente.

Modification de la conformation du récepteur

- Liaison ligand-récepteur: un changement conformationnel du récepteur
- Ce signal active le récepteur.
- La modification du comportement de la cellule cible est une conséquence de la mise en jeu de la voie de signalisation.



Plan

Introduction

I. Généralités

II. Les différentes cibles biologiques

III. Les caractéristiques des cibles biologiques

IV. Notions d'agonistes et d'antagonistes

IV.1. agonistes

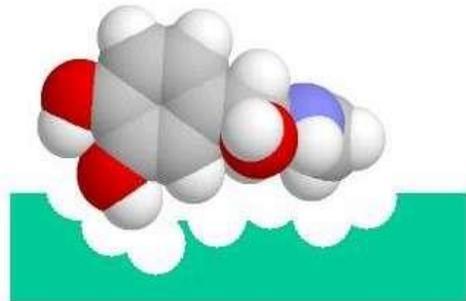
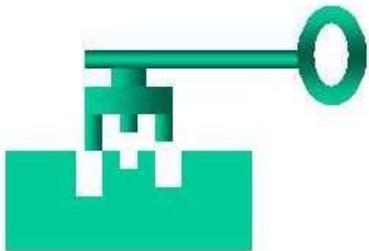
IV.2. Antagonistes

V. Etude fonctionnelle de la liaison ligand-récepteur

Conclusion

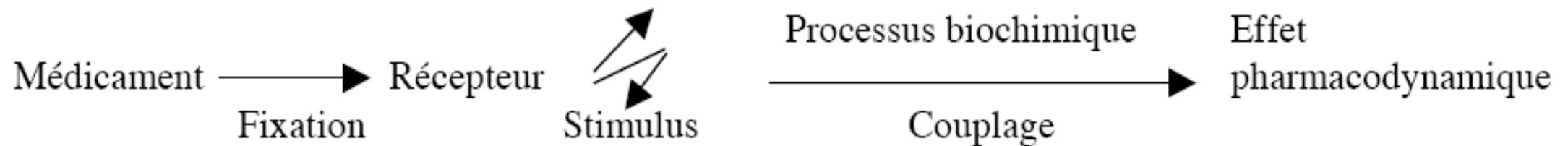
AGONISTE

- **Définition:** Substance qui, après liaison à un récepteur spécifique, provoque un effet comparable à celui du médiateur naturel.
- Liaison entre agoniste et récepteur due à des forces de faible intensité
- Liaison généralement réversible
- A lieu au niveau d'une partie particulière du récepteur, le « site actif »
 - Spécificité de la fixation (image classique clé-serrure)



AGONISTE

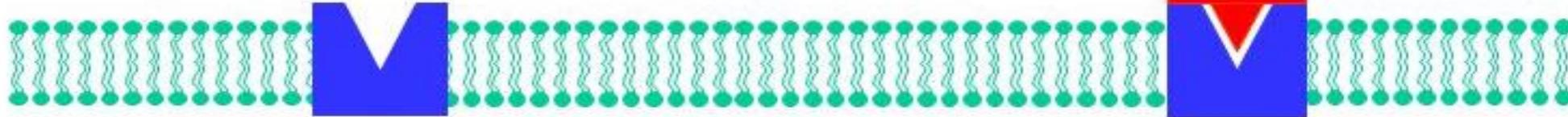
- Le médicament est porteur d'une information qu'il transmet au récepteur.
- Celui-ci reçoit, traite et transmet de l'information.



ANTAGONISTE

- **Définition:** Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet
- Peut bloquer l'action du médiateur endogène
- Peut se fixer:
 - Soit au niveau du site d'action de la substance endogène: antagoniste compétitif
 - Soit au niveau d'un site différent: antagoniste non compétitif

AGONISTE



Seconds messagers



Cascade enzymatique

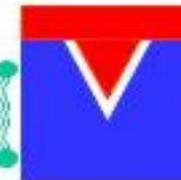
- phosphorylations
- déphosphorylations



Réponse cellulaire

- contraction
- sécrétion
- croissance et division
-

ANTAGONISTE



Absence de signal
intracellulaire



**Absence de réponse
cellulaire**

Plan

Introduction

I. Généralités

II. Les différentes cibles biologiques

III. Les caractéristiques des cibles biologiques

IV. Notions d'agonistes et d'antagonistes

V. Etude fonctionnelle de la liaison ligand-récepteur

Conclusion

V. Etude fonctionnelle de la liaison ligand-récepteur

V.1. Affinité entre cible et médicament

V.2. Activité du médicament

V.3. Sélectivité du médicament pour la cible

V.4. désensibilisation et Internalisation des récepteurs

V.1. Affinité entre cible et médicament

V.1.1. Détermination de l'affinité Ligand-récepteur, K_D et K_i

V.1.2. Détermination de l'affinité Enzyme-Substrat et Enzyme-Inhibiteur, K_M et K_i

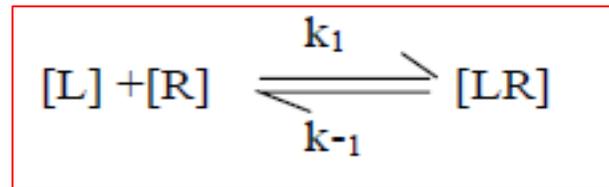
V.1. Affinité entre cible et médicament

- Caractérisation de l'effet d'un nouveau médicament comprend:
 - Mesure de l'**affinité** de ce **M** pour **R**
 - Définition **qualitative** et **quantitative** de la **réponse biologique** induite correspondant à son effet ou activité
 - Approche de la **sélectivité** de M pour R permettant **d'envisager ses effets secondaires**

V.1. Affinité entre cible et médicament

Calcul des paramètres définissant les propriétés du nouveau M:

loi d'action de masse (Guldberg et Waage, 1864)



[L] = concentration en médicament en mol/l

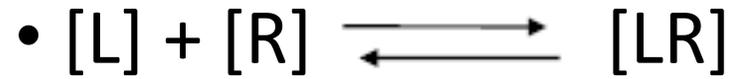
[R] = concentration en récepteur en mol/l

LR = concentration du complexe médicament-récepteur en mol/l

K_1 = constante cinétique d'association en g/mol/min

K_{-1} = constante cinétique de dissociation en g/mol/min

V.1.1. Détermination de l'affinité Ligand-récepteur, K_D et K_i



- $K_D = ([L] \times [R])/[LR] = k_{-1}/k_1$

- K_D = concentration molaire de ligand permettant d'occuper 50% des récepteurs

- Plus K_D est faible (ex: 10^{-9} M), plus l'affinité est élevée

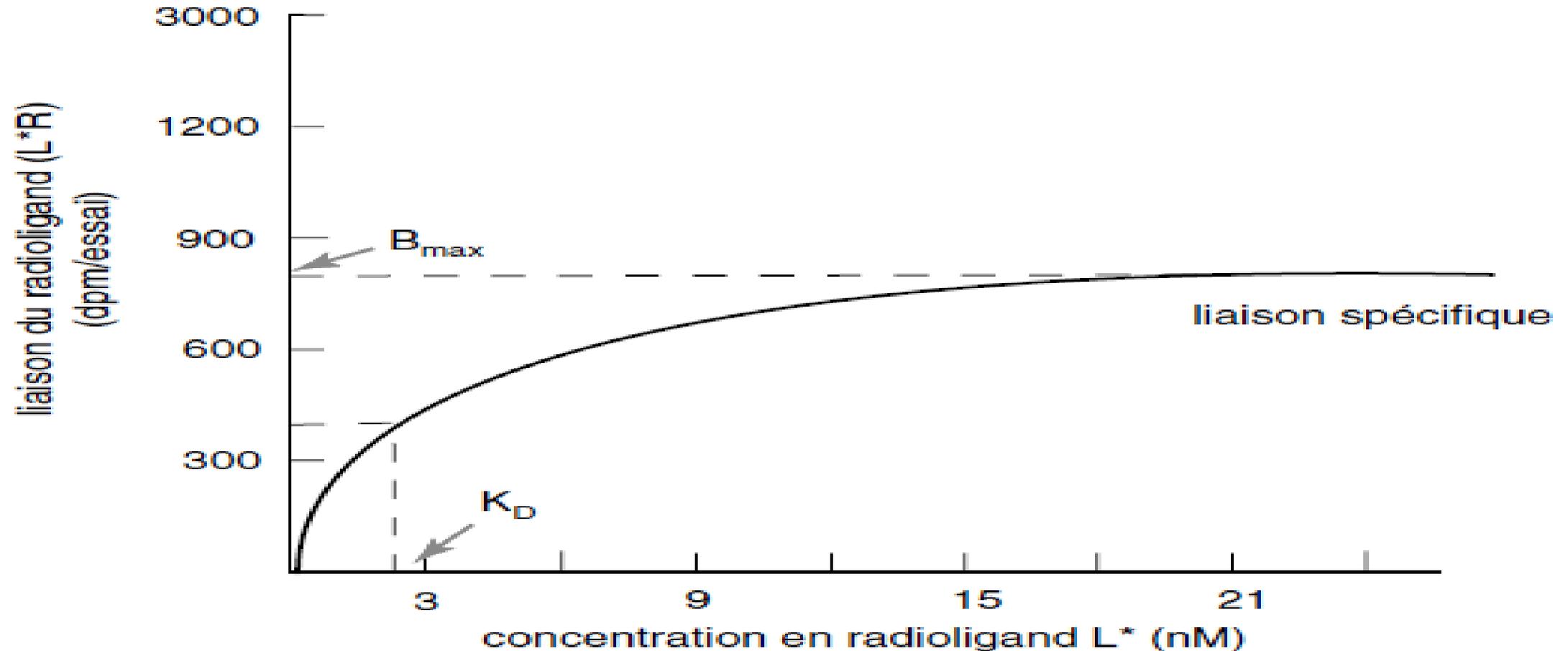
- Plus K_D est élevé (ex: 10^{-3} M), plus l'affinité est faible

- **$K_i = \text{Affinité L et R} = 1/K_D$**

Définition expérimentale du K_D

- Ligand marqué (^3H , ^{14}C , ^{125}I): L^*
- Concentrations croissantes de L^* + préparation \pm purifiée de récepteur
- $K_D = ([L^*] \times [R]) / [L^*R]$
- Complexe $[L^*R]$ séparé par filtration et quantifié par mesure de sa radioactivité
- K_D défini graphiquement comme **la concentration de L^* nécessaire pour occuper 50 % des récepteurs**

Définition expérimentale du K_D



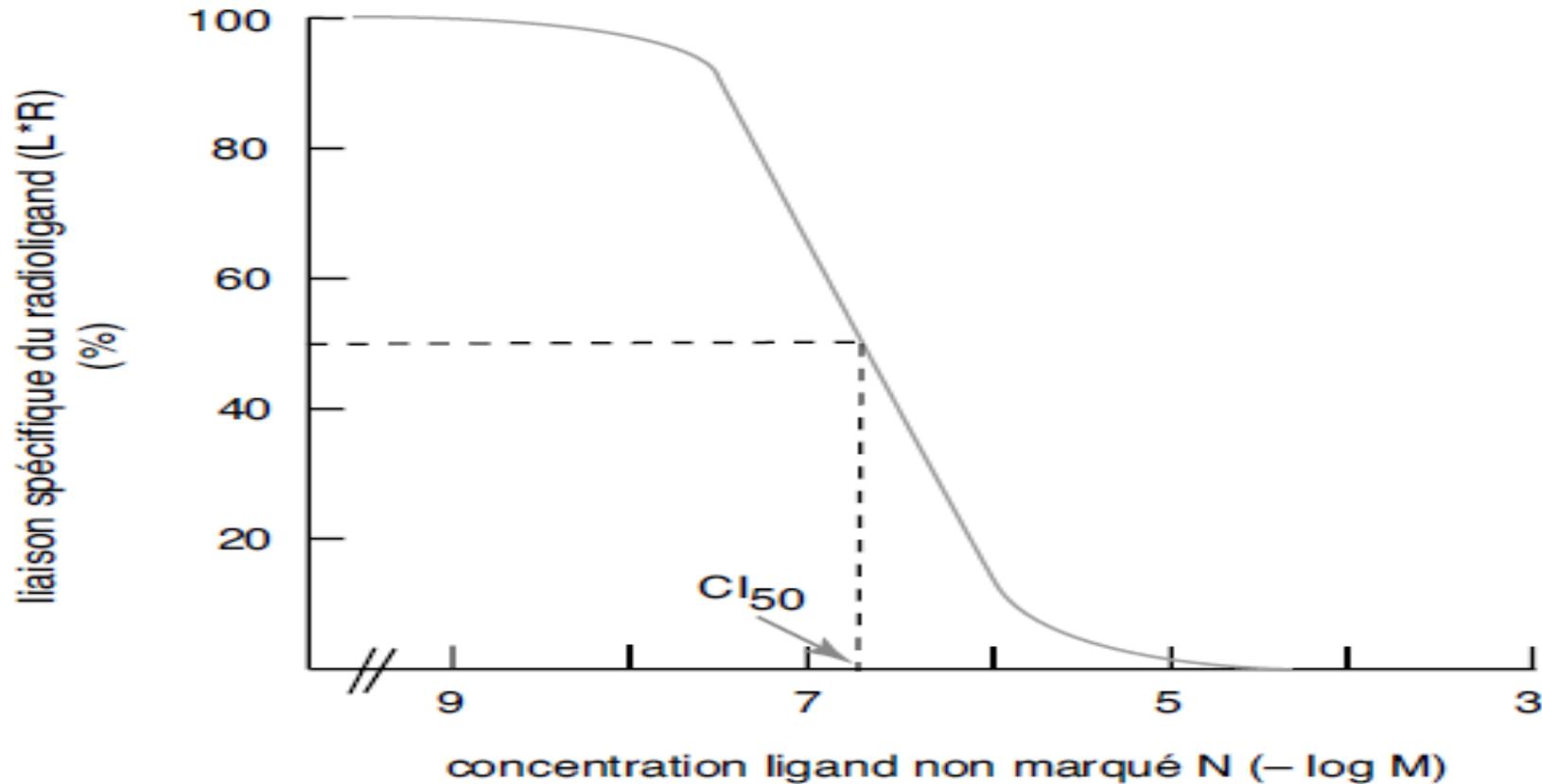
Définition graphique du K_D d'un ligand marqué L^* .

B_{max} correspond à l'occupation de 100 % des récepteurs par L^*

Définition expérimentale du K_i

- **K_i : même signification que K_D**
- Plus économique de définir K_i (équivalent du K_D) pour une série de ligands
 - Ligand marqué de référence (L^*) de K_D connu
 - Ligands non marqués (N) de K_i à déterminer
 - $K_D = ([L^*] \times [R])/[L^*R]$
 - $K_i = ([N] \times [R])/[NR]$
 - Si $[N] = CI_{50}$: $K_i = CI_{50}/([L^*]/K_D)$
- K_i plus faible: ligand à affinité élevée (faible dose pour avoir un effet)

Définition expérimentale du K_i



Définition graphique de la CI_{50} d'un ligand non marqué N par compétition avec un ligand marqué L^* permettant le calcul de K_i .

V.1.2. Détermination de l'affinité Enzyme-Substrat et Enzyme-Inhibiteur, K_M et K_i

- Loi d'action de masse adaptée aux réactions

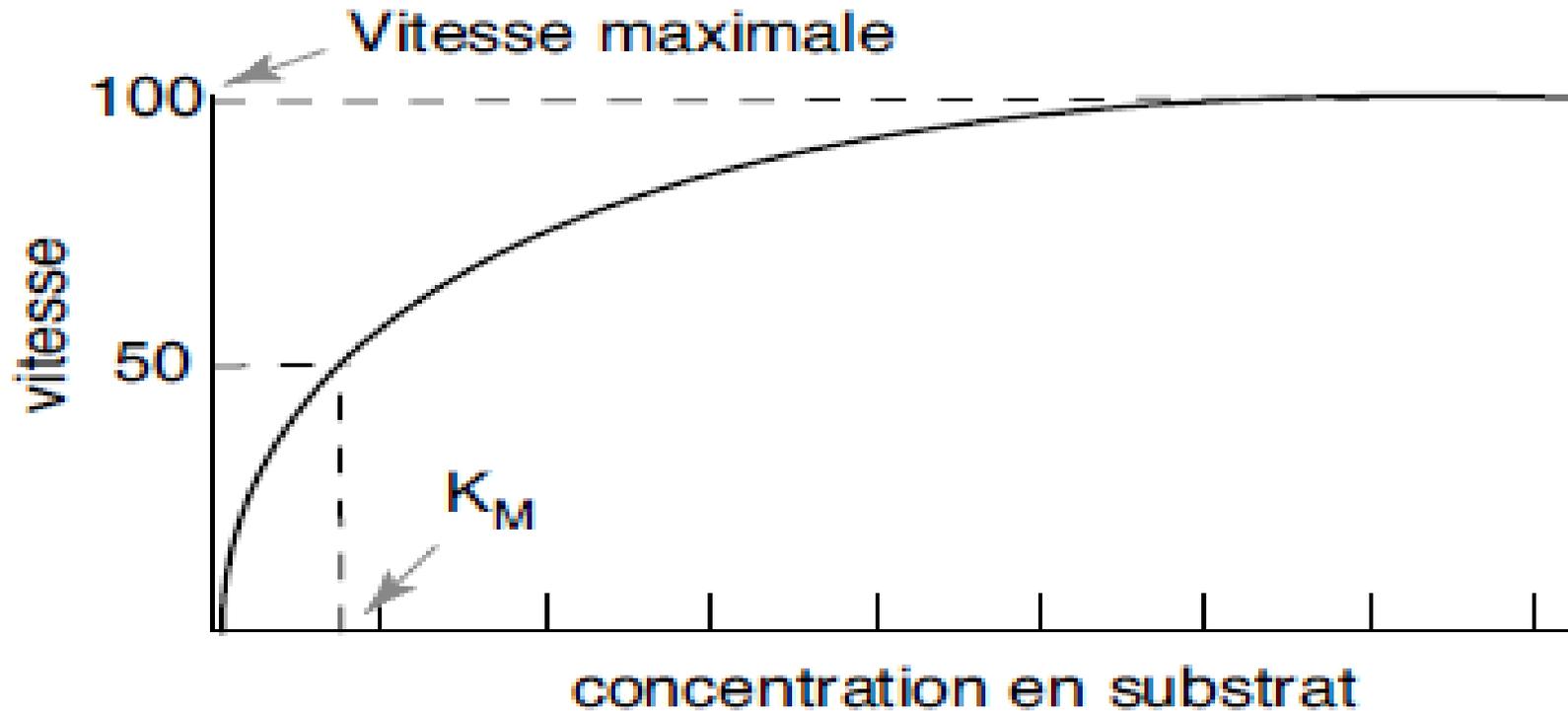


- Affinité ES quantifiée par la **constante de Michaelis K_M**

- **$K_M = ([E] \times [S])/[ES] = k_{-1}/k_1$**

- **Concentration de substance permettant 50% de la vitesse maximale de la réaction enzymatique**

V.1.2. Détermination de l'affinité Enzyme-Substrat et Enzyme-Inhibiteur, K_M et K_i



Détermination graphique du K_M du substrat d'une enzyme.

V.1.2. Détermination de l'affinité Enzyme-Substrat et Enzyme-Inhibiteur, K_M et K_i

- **Affinité E-I** quantifiée expérimentalement par la valeur de CI_{50} permettant de calculer dans certains cas la constante K_i
 - **CI_{50}** : concentration inhibant 50% de la vitesse de la réaction
 - **K_i** : concentration d'inhibiteur nécessaire pour diminuer de 50% la vitesse maximale de la réaction enzymatique

V.1.2. Détermination de l'affinité Enzyme-Substrat et Enzyme-Inhibiteur, K_M et K_i

- Les calculs tiennent compte des 2 équilibres ES et EI
- $K_M = ([E] \times [S])/[ES]$
- $K_i = ([E] \times [I])/[EI]$
- Si $[I] = CI_{50}$ pour la quelle la vitesse de E est réduite de 50%, on peut extraire K_i
- $K_i = CI_{50}/([E]/K_M)$
 - Plus K_i faible, plus affinité de I élevée
 - Plus K_i élevée, plus affinité de I faible

V.2. Activité du médicament

V.2.1. Paramètres généraux, DE50 et CE50

V.2.2. Paramètres de l'activité des agonistes, CE50 et pD2

V.2.3. Paramètres de l'activité des antagonistes, CI50 et pD'2 et pA2

V.2.1. Paramètres généraux, DE50 et CE50

- 2 types de réponses de l'organisme au médicament:
 - **Réponses quantales**
 - **Réponses graduelles**

V.2.1. Paramètres généraux, DE50 et CE50

Réponses quantales: principe de tout ou rien

- Généralement observées chez l'animal entier
- Quantifiées par DE50 (dose efficace 50): dose nécessaire pour produire un effet chez 50% des animaux (ex: DL50)

V.2.1. Paramètres généraux, DE50 et CE50

Réponses graduelles

- Augmentent graduellement en fonction de la concentration (*in vitro*) ou de la dose (*in vivo*)
- Quantifiées par:
 - DE50: dose nécessaire pour observer 50% de l'effet maximum induit par M
 - CE50: concentration nécessaire pour observer 50% de l'effet maximum induit par M

V.2.2. Paramètres de l'activité des agonistes, CE50 et pD2

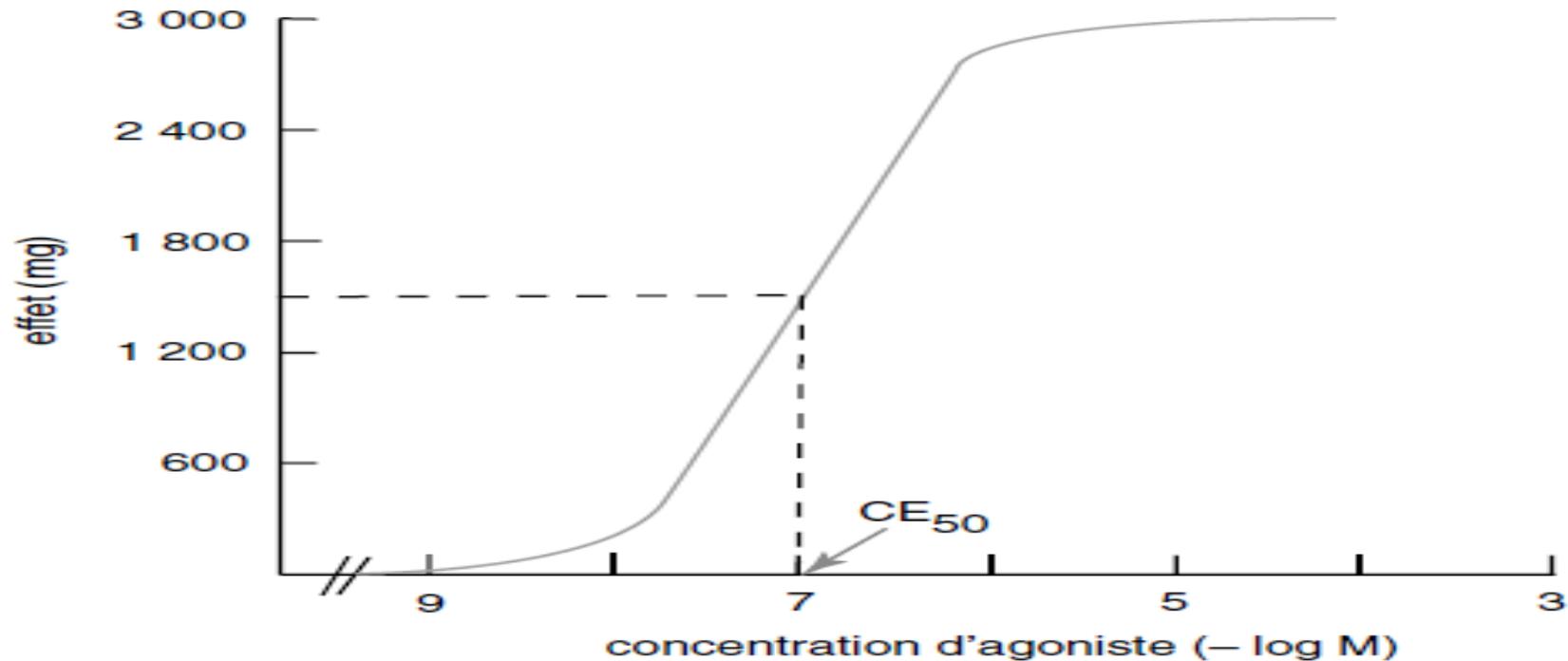
- Effet généralement quantifié *in vitro*
- **CE50** = Concentration d'agoniste nécessaire pour 50% de Emax
- **pD2** = $-\log(\text{CE50})$

V.2.2. Paramètres de l'activité des agonistes, CE50 et pD2

En pratique:

- Concentrations croissantes de l'agoniste ajoutés successivement
- Mesure de l'effet de chaque concentration
- Courbe effet – concentration
- **Détermination graphique de CE50**

V.2.2. Paramètres de l'activité des agonistes, CE50 et pD2



Courbe effet-concentration permettant la définition de la concentration produisant 50 % de l'effet maximum, CE_{50} .

Plus CE_{50} ou DE_{50} faible (ex: 10^{-9} M) ou plus pD2 élevé (ex: 9): plus activité élevée

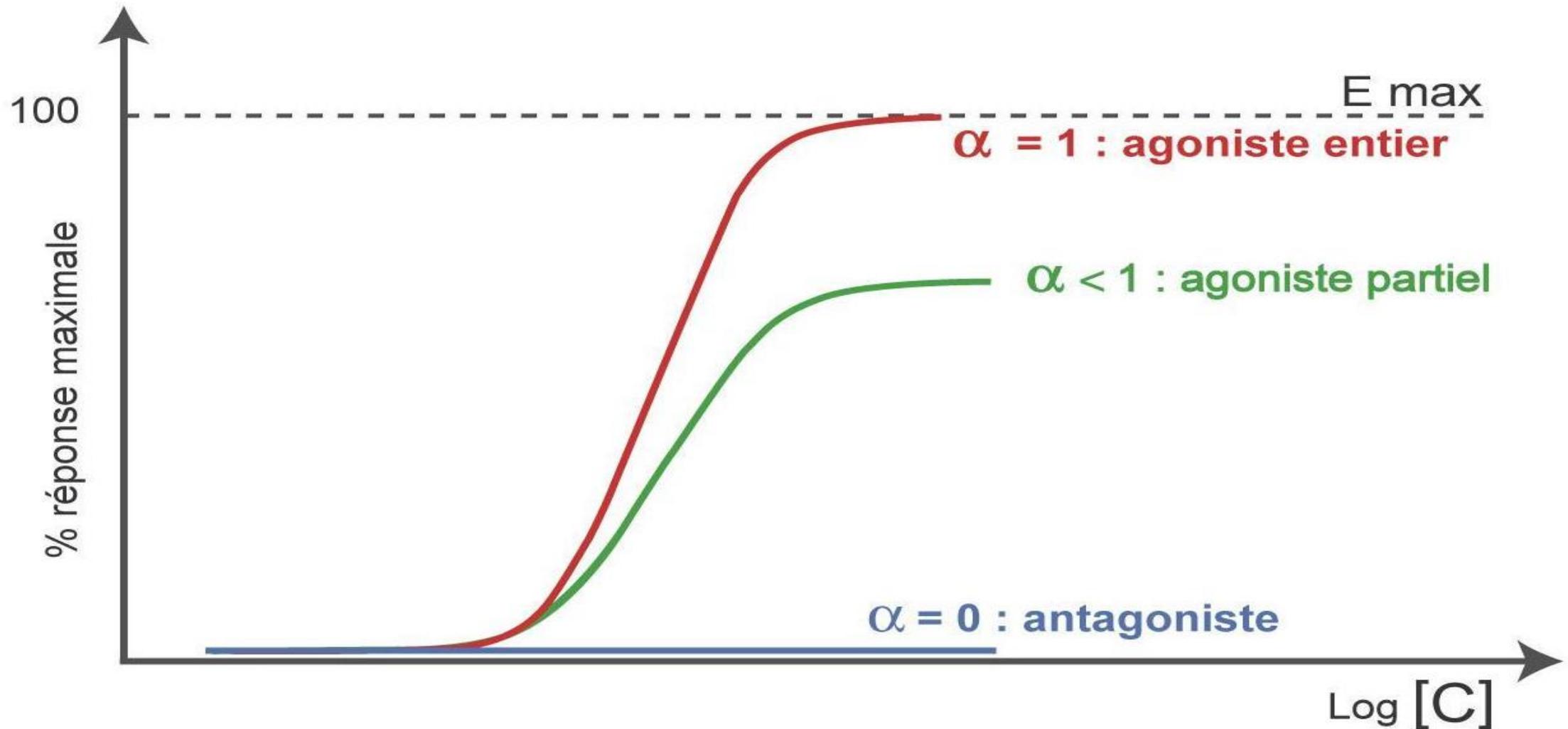
Définition de l'activité intrinsèque des agonistes

- Série d'expériences: Comparaison des courbes **effet-concentration** ou **effet-dose**
- Notion d'**agonisme partiel**: Liaison agoniste-récepteur
 - n'entraîne qu'un **changement de conformation partiel** du récepteur
 - avec une **signalisation quantitativement incomplète**

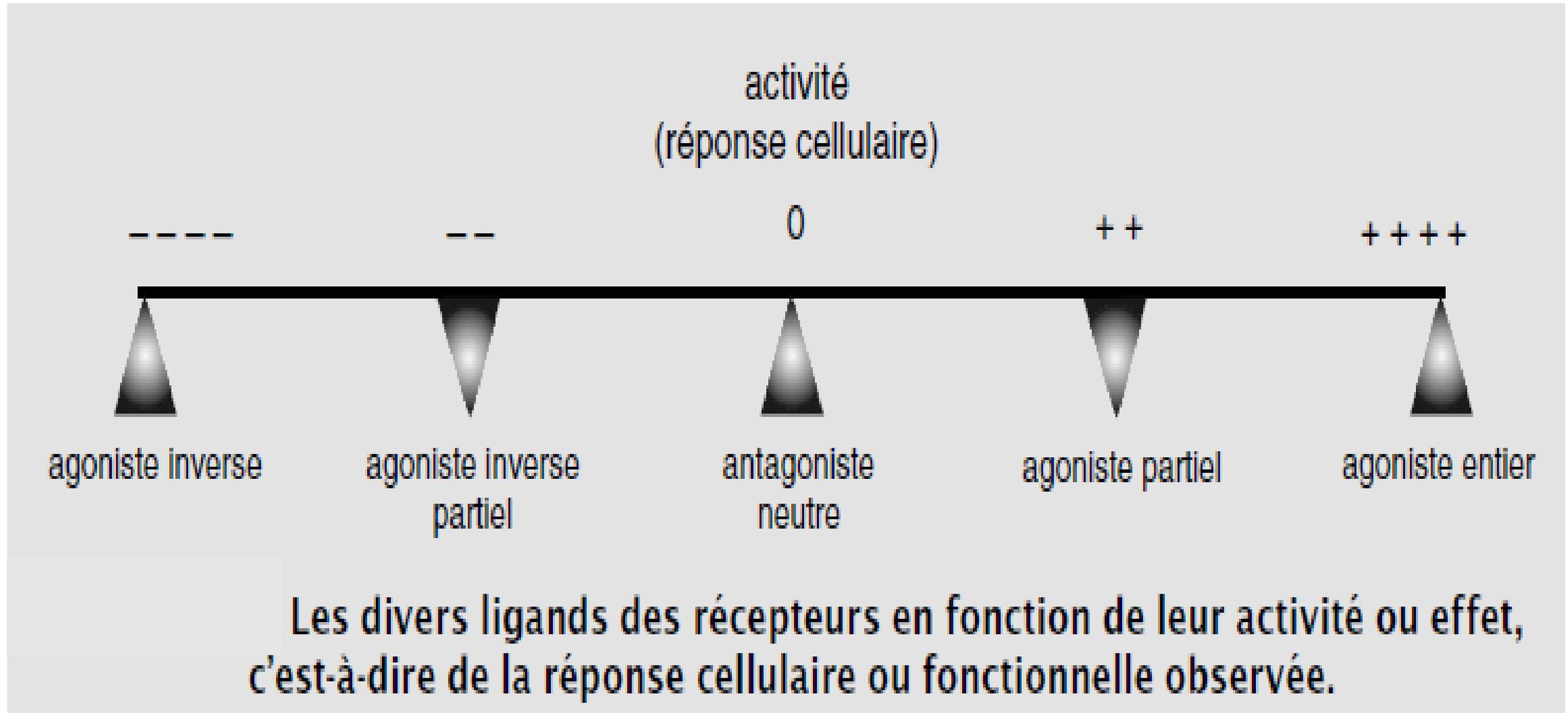
Définition de l'activité intrinsèque des agonistes

- Correspond à la notion d'activité intrinsèque (α)
 - Agoniste **entier**: $\alpha = 1$
 - Agoniste **partiel**: $0 < \alpha < 1$
 - Antagoniste **neutre**: $\alpha = 0$
 - Antagoniste négatif ou **agoniste inverse**: $\alpha < 0$

Définition de l'activité intrinsèque des agonistes



Définition de l'activité intrinsèque des agonistes



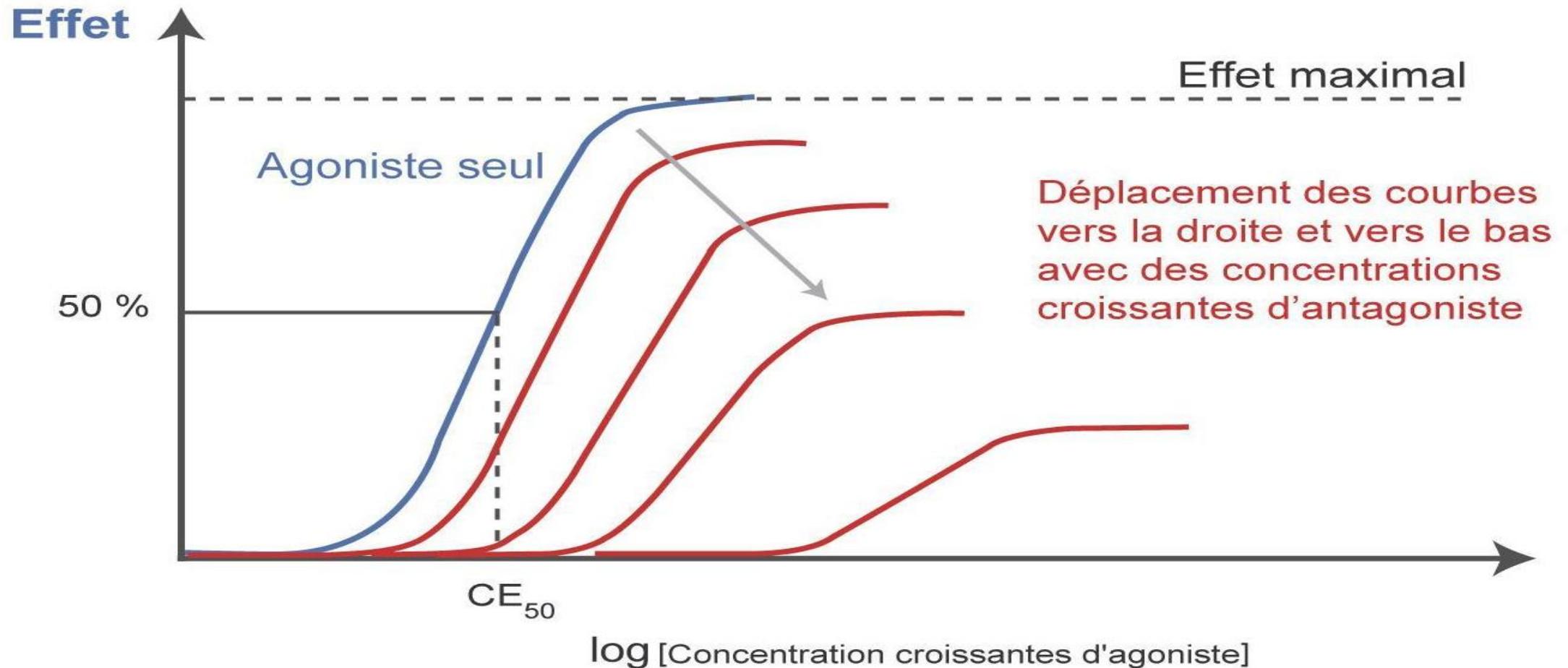
V.2.3. Paramètres de l'activité des antagonistes, CI50 et pD'2 et pA2

- Effet antagoniste quantifié de manière préliminaire:
 - Par détermination de la concentration d'antagoniste nécessaire pour diminuer de 50 % l'effet d'une concentration donnée d'agoniste.
 - Permet de calculer une **CI50**
- **pD'2 = - log (CI50)**

V.2.3. Paramètres de l'activité des antagonistes, CI_{50} et $pD'2$ et $pA2$

- Un protocole expérimental plus complexe permet de calculer le paramètre $pA2$
- $pA2$ = colog de la concentration molaire d'antagoniste qui nécessite le doublement de la concentration d'agoniste pour obtenir le même effet
- **Plus $pA2$ est élevé, plus l'affinité de l'antagoniste pour le récepteur est grande**

V.2.3. Paramètres de l'activité des antagonistes, CI_{50} et $pD'2$ et $pA2$



V.3. Sélectivité du médicament pour la cible

- **Sélectivité**: notion essentielle à la connaissance d'un médicament ou de toute molécule utilisée comme réactif expérimental.
- Conditionne la **pertinence** et la **fiabilité** de son utilisation thérapeutique ou expérimentale.
- **Aucun médicament n'est spécifique d'une cible biologique**
 - Augmentation de sa concentration: liaison à d'autres cibles
 - Conséquence: autres effets: effets secondaires ou indésirables, voire toxiques,
 - Aucun médicament n'est dénué d'effets secondaires.

Récepteur 1



Récepteur 2



Récepteur 3



Molécule A



Molécule B



Molécule C

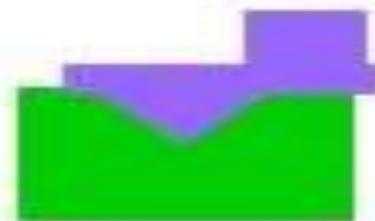


Récepteur 1

Récepteur 2

Récepteur 3

Molécule A



Molécule B



Molécule C



V.3. Sélectivité du médicament pour la cible

En pratique:

- Sélectivité de L pour la cible $R1/R2 = \text{Affinité L-R2}/\text{AFFINITÉ L-R1}$
- Affinité = $K_A = 1/K_D$:
 - $K_{A1} = 1/K_{D1}$
 - $K_{A2} = 1/K_{D2}$
- **Sélectivité** de L pour $R1/R2 = K_{D1}/K_{D2}$
- En pratique on considère que **L est sélectif** pour R1 vis à vis de R2 si

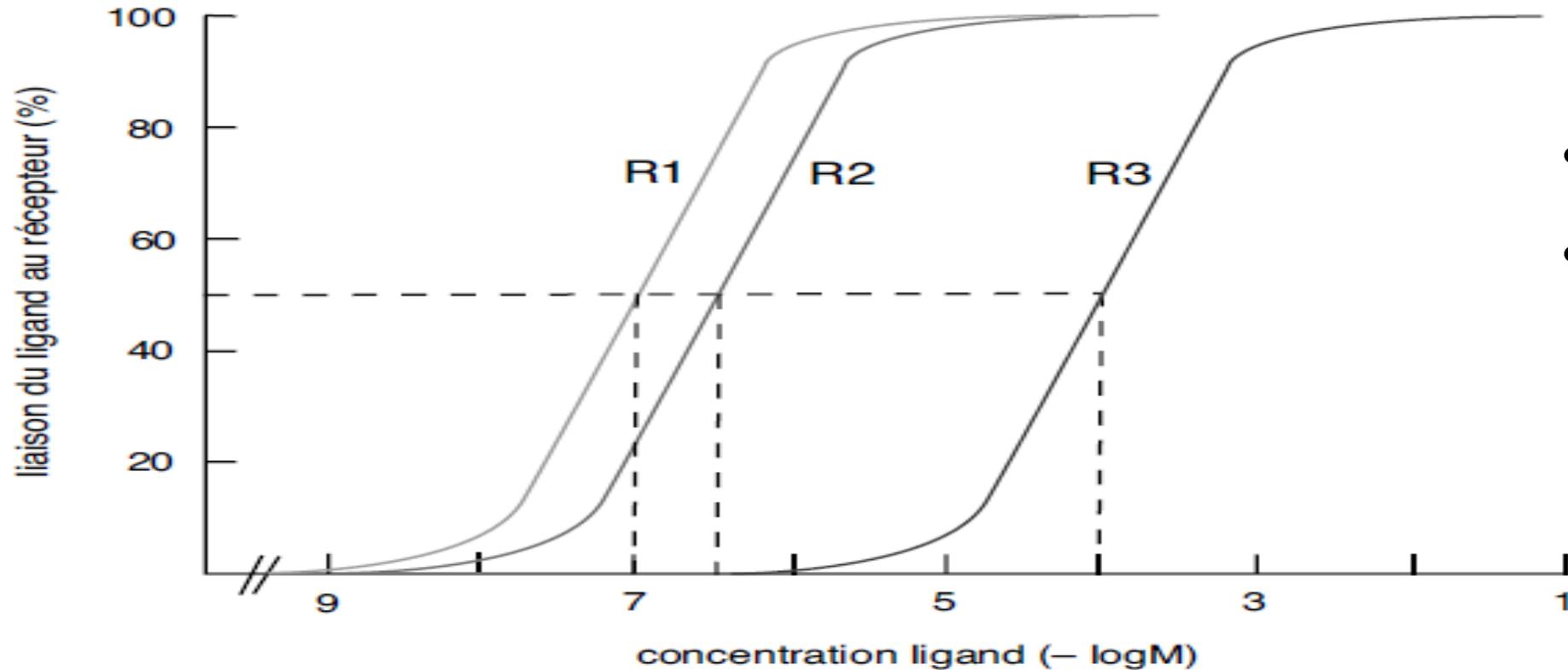
$$K_{D1}/K_{D2} > 100.$$

V.3. Sélectivité du médicament pour la cible

- ✓ **Sélectivité Effet recherché E1 / Effet secondaire E2 (R)**
- ✓ **R = Concentration ou dose entraînant E2 / Concentration ou dose entraînant E1**
- ✓ Correspond à la notion de **marge thérapeutique**: différence entre les doses nécessaires à E1, et les doses entraînant E2, voire toxique.
- ✓ On considère que le médicament est **sélectif pour E1** vis à vis de E2 si

R > 100

V.3. Sélectivité du médicament pour la cible

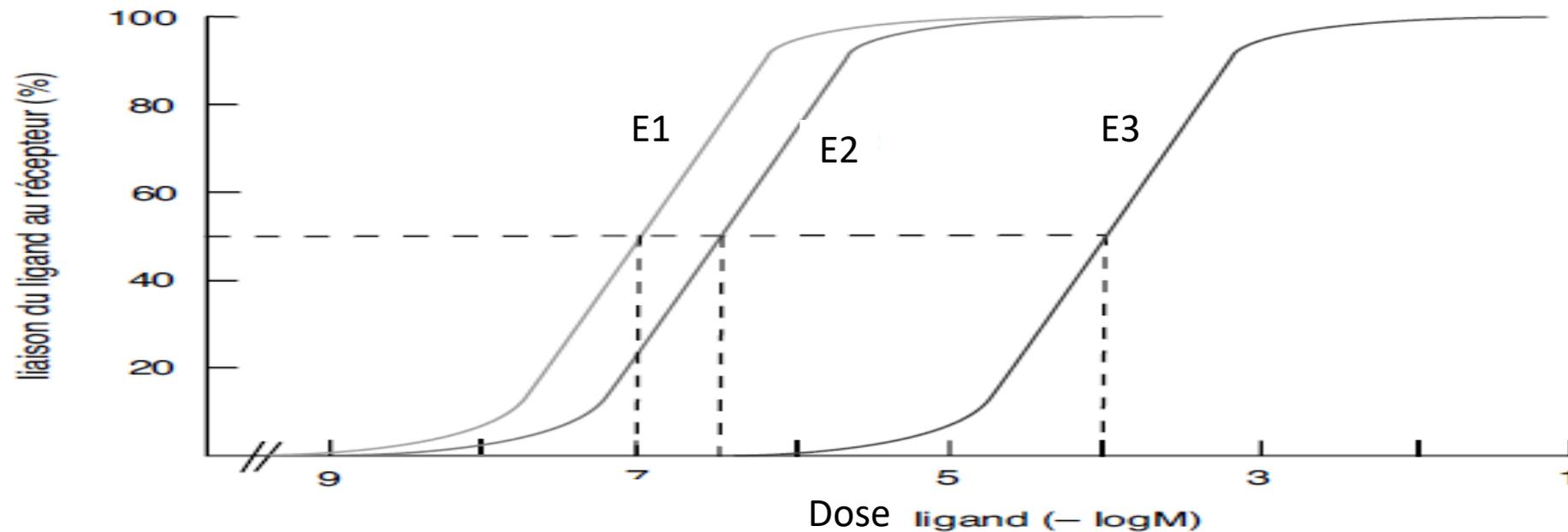


- $K_{D1}/K_{D2} < 100$:
- $K_{D1}/K_{D3} > 100$:

Liaison d'un ligand à trois récepteurs, R1, R2 et R3, en fonction de la concentration du ligand.

V.3. Sélectivité du médicament pour la cible

- Si on remplace R1, R2 et R3 par les effets E1, E2 et E3



Liaison d'un ligand à trois récepteurs, R1, R2 et R3, en fonction de la concentration du ligand.

V.4. Désensibilisation et Internalisation des récepteurs

- **Désensibilisation**: mécanisme de protection de la cellule suite à une stimulation trop intense ou trop longue
- **Internalisation**: captation de substances circulantes par les récepteurs + intégration dans la cellule

Désensibilisation aiguë et sub-aiguë ou chronique

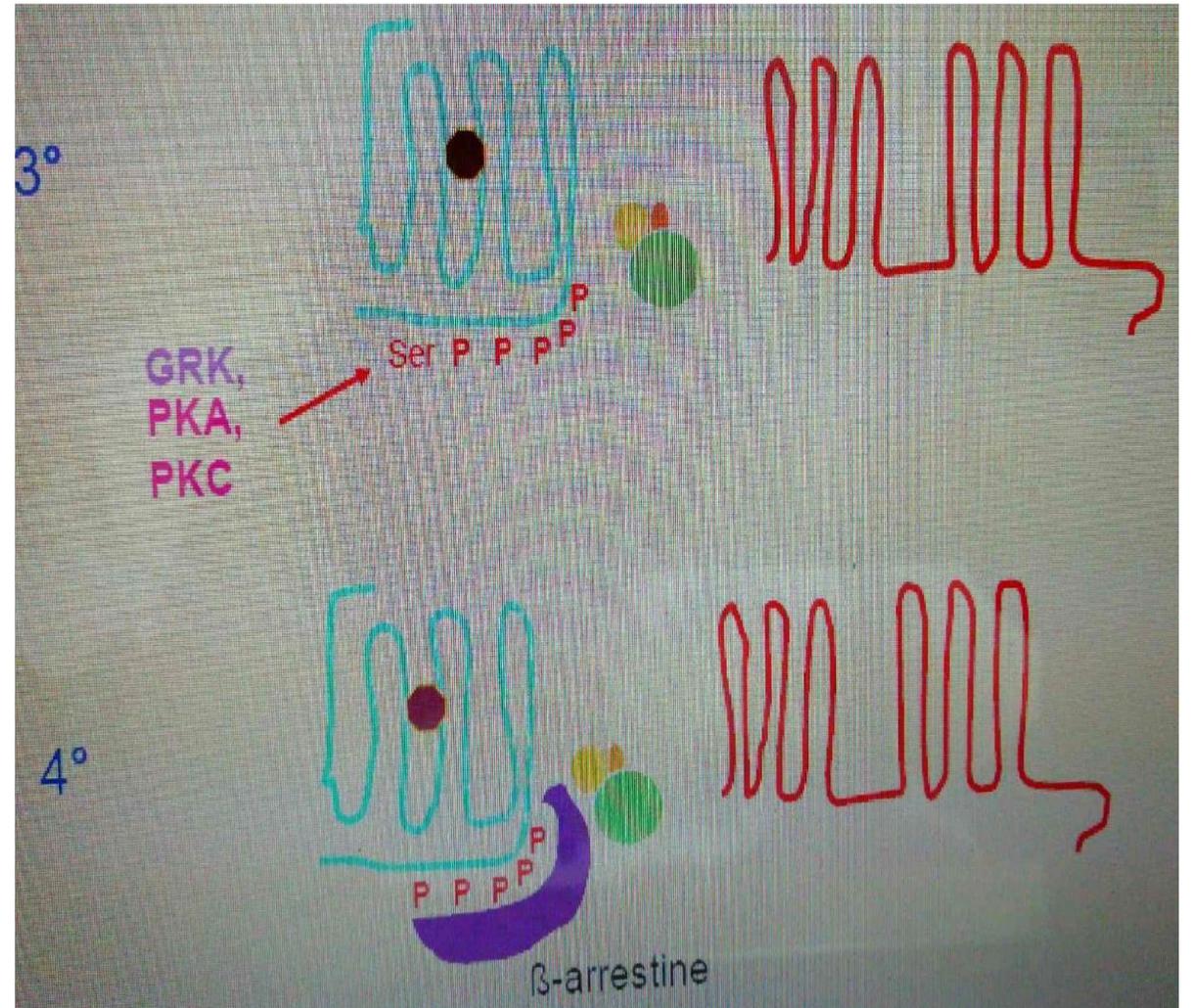
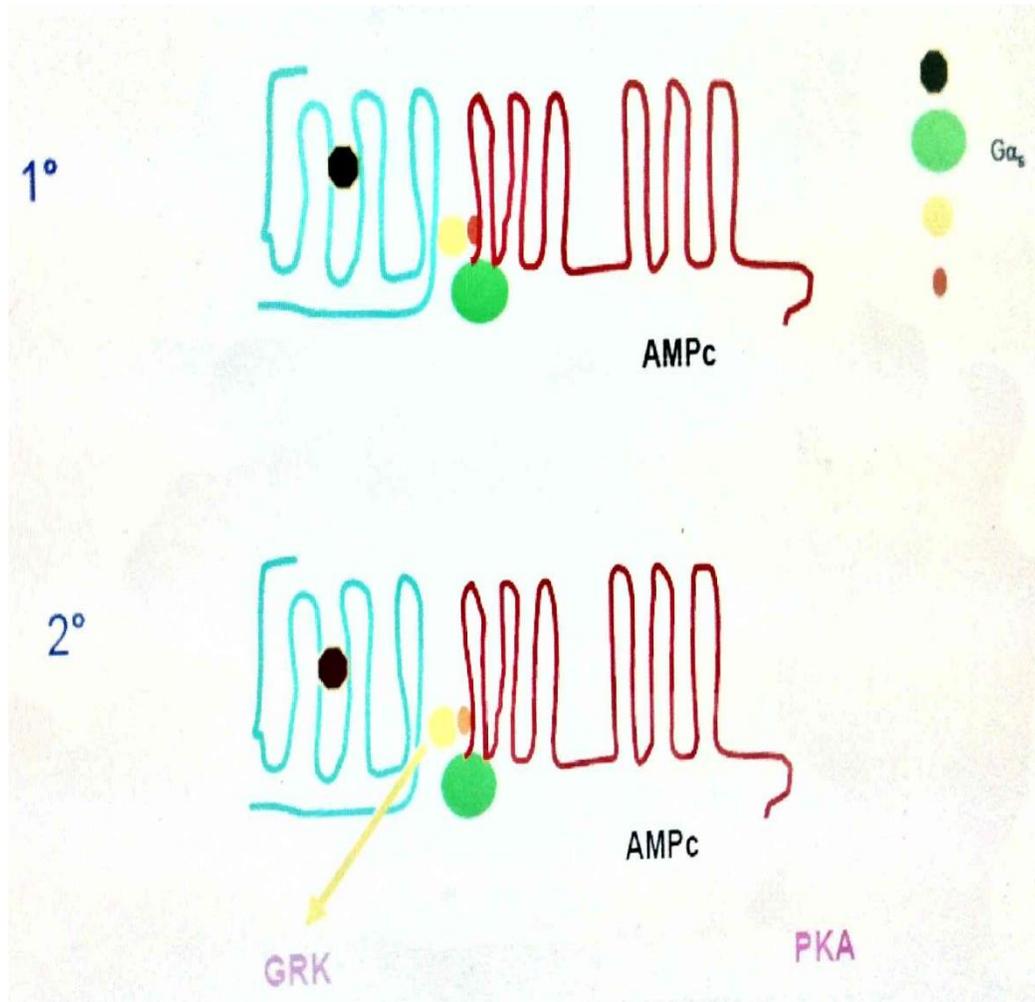
- Désensibilisation aiguë

- Survient après une **exposition prolongée** (≥ 10 min) ou fréquemment répétée à un agoniste
- Effet **réversible** après ± 1 heure
- Exemple: inhalation répétée de β mimétique chez un asthmatique: perte d'efficacité

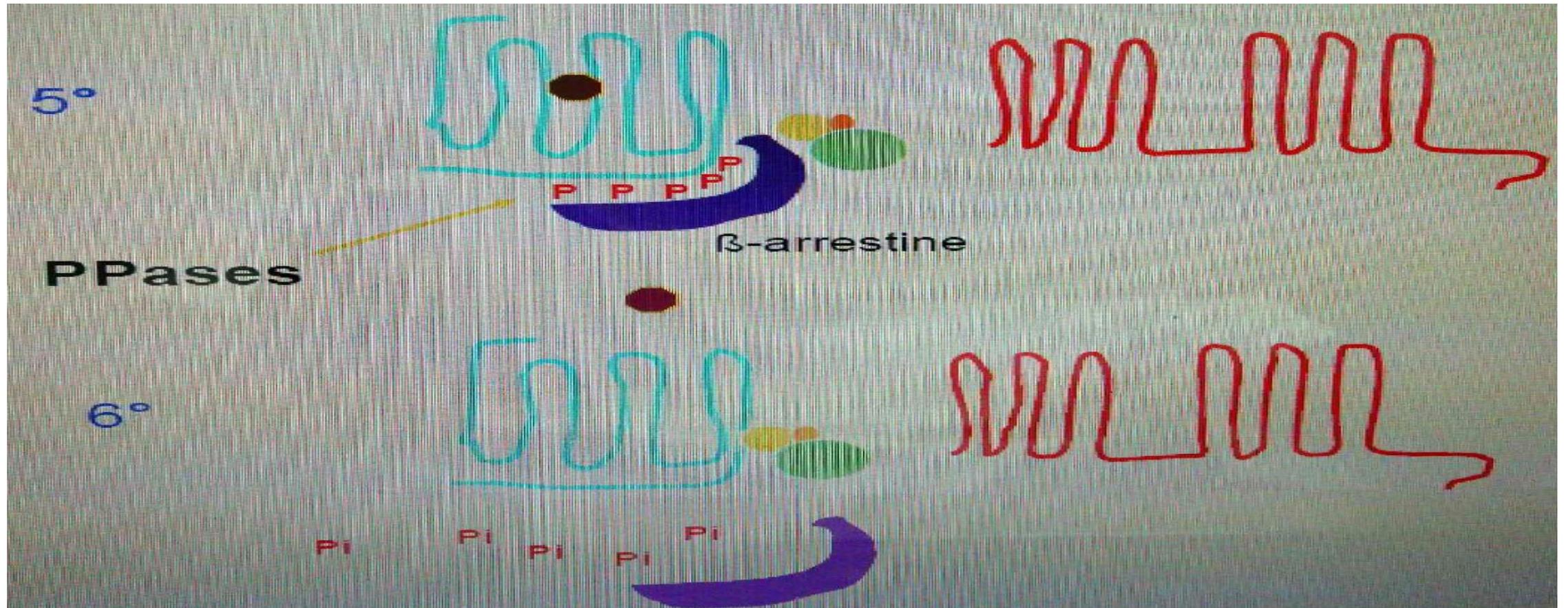
Désensibilisation aiguë et sub-aiguë ou chronique

- Désensibilisation sub-aiguë ou chronique
 - **Suit la phase aiguë** si poursuite de l'exposition
 - Effet **réversible** après \pm 24 heures
 - Exemple: perfusion de β mimétique dans les MAP

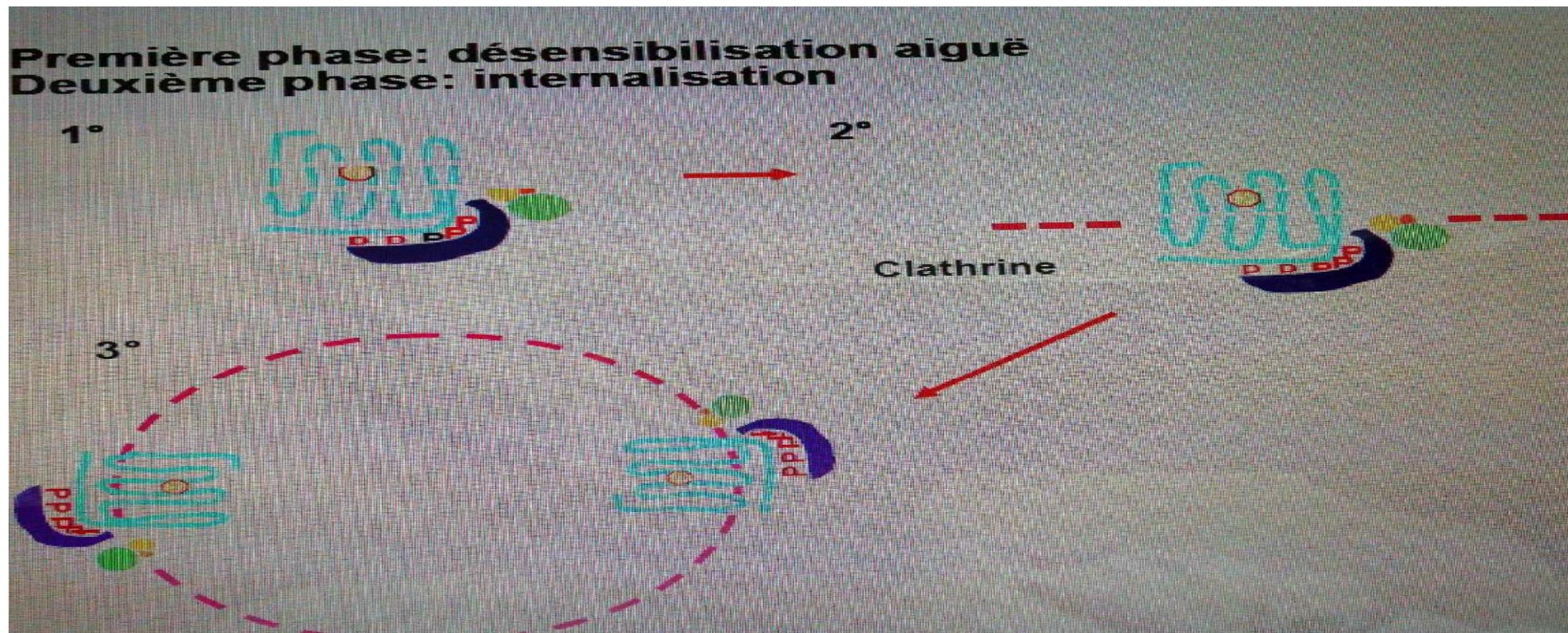
Désensibilisation aiguë des RCPG



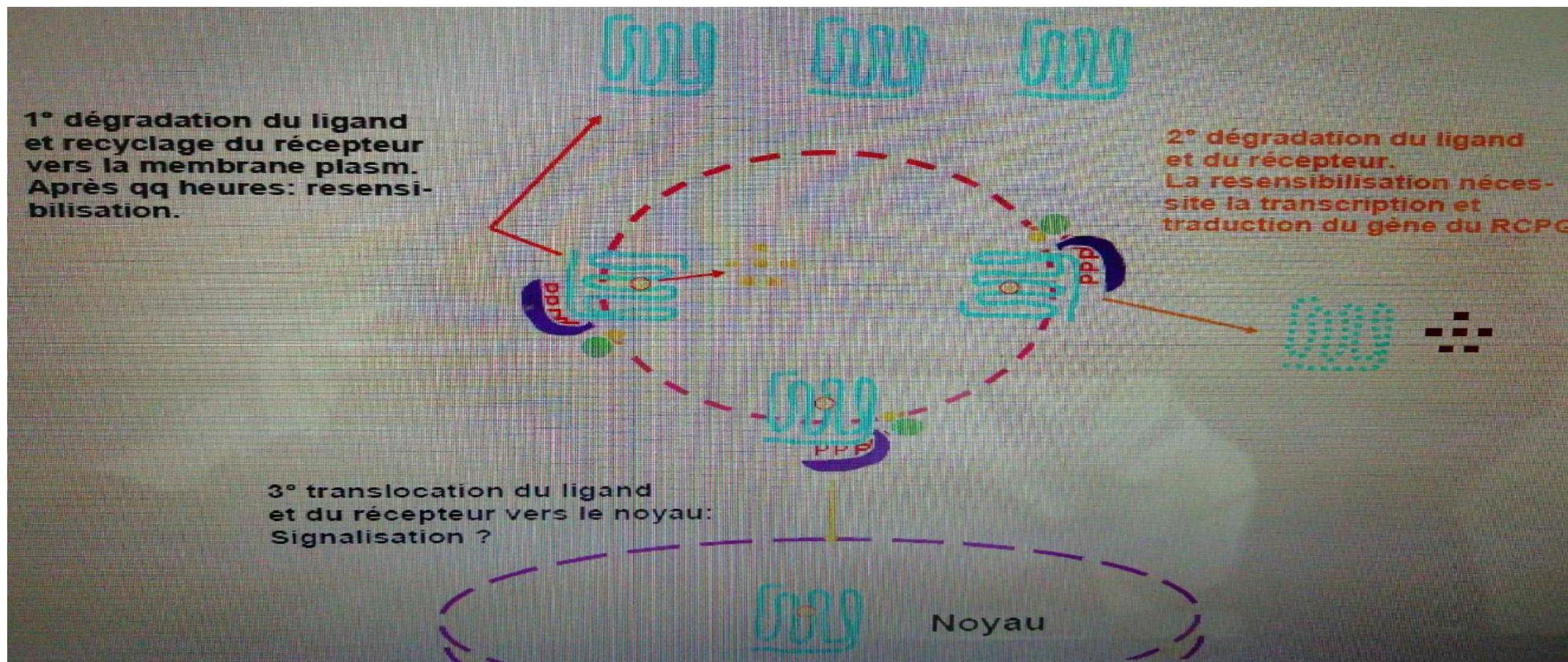
Désensibilisation aiguë des RCPG



Désensibilisation sub-aiguë



Désensibilisation aiguë des RCPG



Hypersensibilisation

- Administration prolongée d'antagoniste: surexpression des récepteurs
- En cas d'arrêt brutal du traitement: effet rebond
- Exemple: arrêt brutal des β bloquants ou des antagonistes de l'angiotensine II: crise hypertensive

CONCLUSION

La compréhension de l'effet thérapeutique d'un médicament nécessite de connaître non seulement les caractéristiques de ce médicament, mais également sa cible moléculaire et le fonctionnement intime de cette cible suite à sa liaison.