UE6 - ICM

Fiche du chapitre n°10

Pharmacodynamie

💊	1 doliprane : tombé 1 fois au concours
💊💊	2 dolipranes : tombé 2 fois au concours
💊💊💊	3 dolipranes : tombé 3 fois ou + au concours

INTERACTIONS LIGAND-RÉCEPTEUR

Constante de dissociation K_d

Equilibre réversible

$$R + L \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\longleftrightarrow}} RL$$ ➔ Effet ?

$$K_d = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} = \frac{[R][L]}{[RL]}$$ 🖉🖉🖉

Courbe de liaison ligand*-récepteur

Proportion de récepteurs occupés

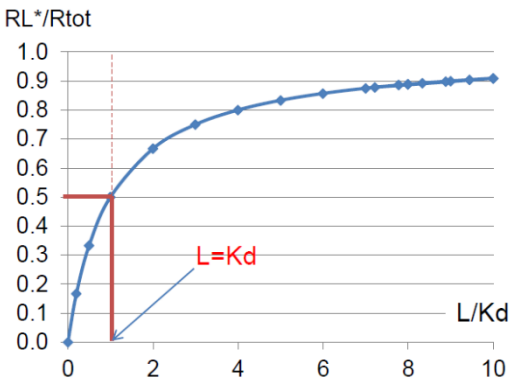
$$\frac{[L^*R]}{R_{tot}} = \frac{[L^*]}{[L^*] + K_d}$$ 🖉

K_d

Si $L^* = K_d$ alors $\frac{[L^*R]}{Rtot} = \frac{1}{2}$

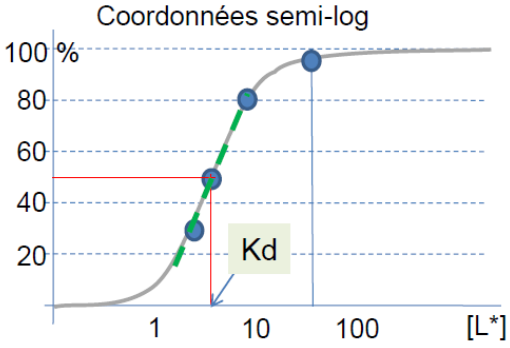
K_d : Concentration de ligand nécessaire pour occuper 50% des récepteurs 🖉🖉🖉

Courbe

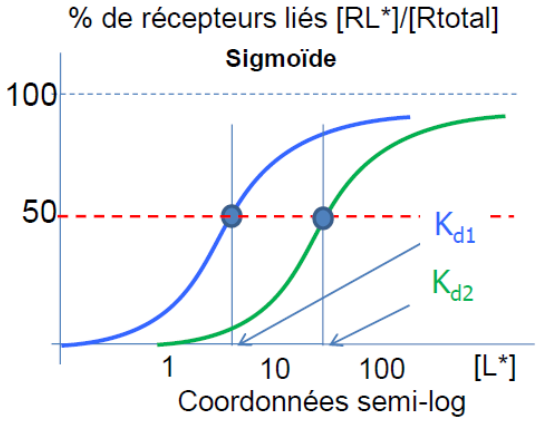


Hyperbole 🖉 (normal)

$$\frac{[L^*R]}{R_{tot}} \leftrightarrow \begin{cases} L^* >> K_d \\ L > 9 * K_d \\ plus\ de\ 90\% \\ des\ récepteurs \\ sont\ occupés \\ K_d\ est\ petit \end{cases}$$ 🖉🖉



Sigmoïde 🖉🖉 (semi-log)

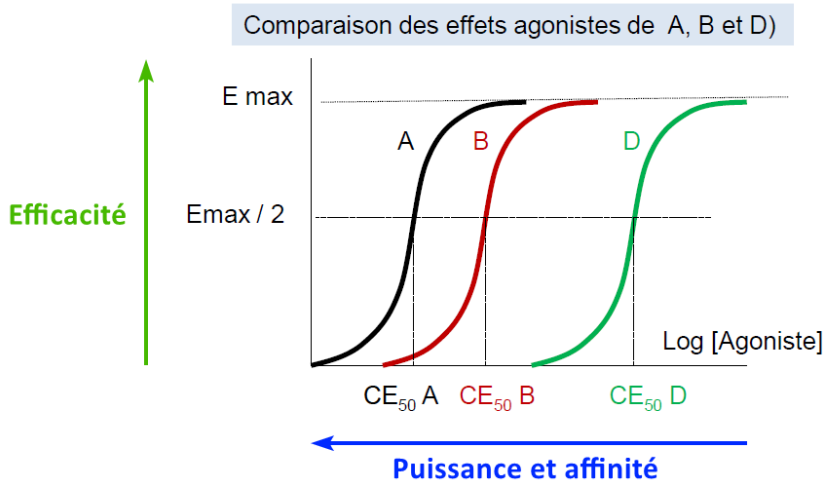
Affinité	$$\text{Affinité} = \frac{1}{K_d}$$  Affinité (d_1) > Affinité (d_2) **Corrélé à la puissance**

Sélectivité d'un ligand	
Définition	• Qui a une affinité plus élevée pour le récepteur en question par rapport à d'autres récepteur 🖋🖋 • Le plus faible K_d 🖋🖋 donc haute affinité • Disparaît avec l'augmentation des concentrations 🖋🖋
Rapport de K_d	• Un ligand est plus sélectif qu'un autre si son K_d est 10^2 fois plus faible
Exemple	• Agonistes adrénergiques de type beta : le salbutamol est sélectif des récepteurs beta 2 par rapport aux récepteurs beta 1 🖋🖋

RELATION DOSE-EFFET

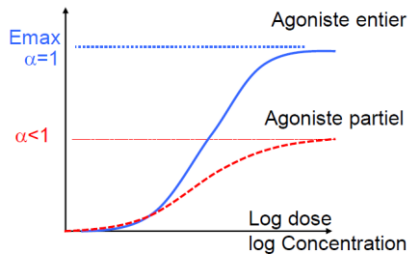
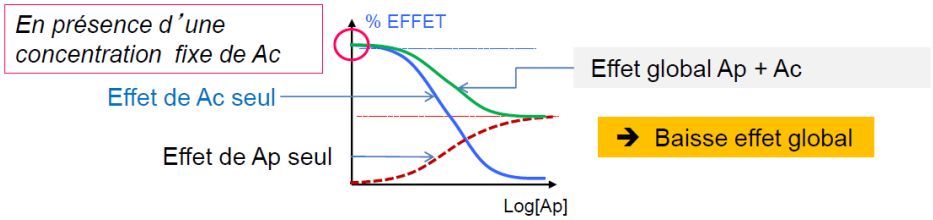
Ligands	
Agonistes	• Substances qui se lient à un récepteur et **produisent un effet biologique** qui reproduit celui du ligand endogène 🖋 • Se distinguent par leur activité intrinsèque (α) et leur puissance (CE_{50} ou DE_{50}) 🖋
Antagonistes	• Substances qui se lient à un récepteur **sans l'activer** et qui **ne produit donc pas d'effet biologique** (antagoniste neutre) : agonistes avec une activité intrinsèque nulle 🖋🖋

Relation concentration-effet



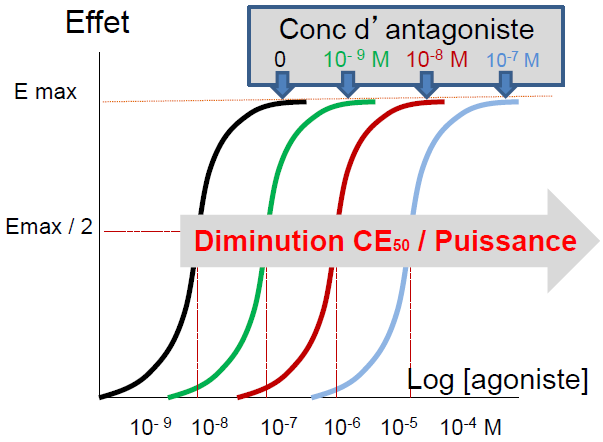
Puissance et CE_{50} 💊💊💊	• Plus la $\boldsymbol{CE_{50}}$ (ou DE_{50}) d'un agoniste 💊 est **petite**, **plus sa puissance est grande** 💊💊💊 ou **plus son affinité est grande**
Efficacité E_{max} 💊	• L'efficacité d'une substance est caractérisée par l'effet max qu'elle induit

Agonistes

Entier/complet	• Activité intrinsèque = 1	
Partiel	• Activité intrinsèque < 1	
Entier + Partiel	• Diminution de l'effet maximum observé à saturation des récepteurs 	
Affinité vs Activité intrinsèque	• Affinité et activité intrinsèque sont **deux notions indépendantes** 💊💊💊 • Activité intrinsèque corrélé à E_{max}	

Antagonistes compétitifs

Effet antagoniste réversible



Constante de dissociation K_i

$$CE_{x_{avec\ antagoniste}} = CE_x \left(1 + \frac{C_{antagoniste}}{K_i}\right)$$

$$K_i = \frac{CI_{50}}{1 + \frac{[A]}{K_d}}$$

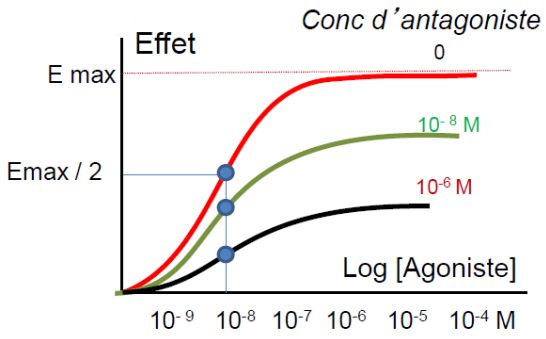
K_i est une constante

Antagonistes non compétitifs

- **Effet antagoniste insurmontable** : E_{max} n'est plus atteignable par l'agoniste

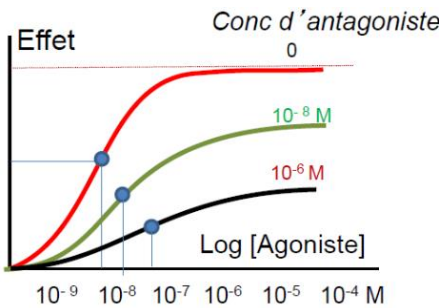
Liaison quasi irréversible

- Même site



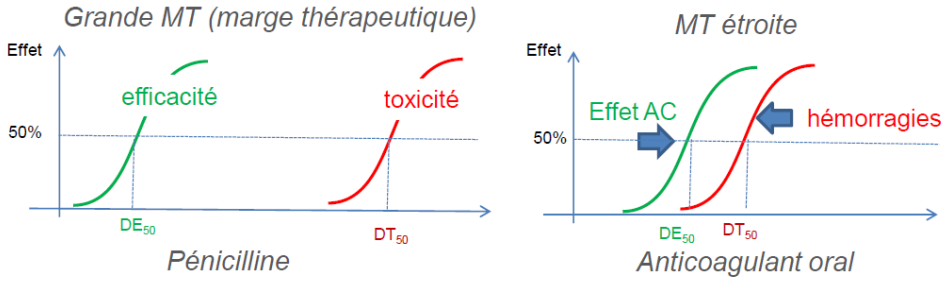
Liaison allostérique

- Liaison réversible
- Site différent



Index ou marge thérapeutique

$$MT = \frac{DT_{50}}{DE_{50}}$$



Grand	$\frac{DT_{50}}{DE_{50}} > 100$
Etroit	$\frac{DT_{50}}{DE_{50}} < 2 - 3$

Vous pouvez dépenser des milliers d'euros dans des prépas…
Ou faire un don <3 ! (voire les deux)

Faites un don à l'Institut Pasteur

Faites un don à la Fondation pour la Recherche Médicale

Faites un don à la Fondation pour la Recherche - APHP

Faites un don à l'Inserm

Faites un don à la Fondation pour la Recherche sur Alzheimer

Faites un don au Sidaction

Faites un don à l'AFM-Téléthon

Faites un don à la Ligue contre le cancer

Faites un don à l'Institut Curie