Pharma3 :13/01/2020

Lisaison ligand recepteur

Montre que LR = L\*Rt/(Kt+Lt)

L’echatillons (tissus ou rcptr purifié est mis en presence de l\*

Risque 1 : existence de plus d’une espece de site de liaison dans la prepa

Autres liaisons = non spé

L’effet maximal d’un ligand peut etre obtenu meme si sa concentration n’entraine pas l’occupation de la totalité des recepteurs

=>permet obtention courbe effet dose

Binding-> observation ->effet dose ->où il agit

Agoniste complet/partiels :

Occupation de tous les recepteurs est leffet pharmaco maximal : Oui = agoniste complet Non = agoniste partiel (coube concentration effet = AC + antagoniste compétitif)

Explication moléculaire ?

Agoniste Inverse :

Fixation d’un agoniste sur un recepteur spontanément activé (entrainant sa desactivation=>diminue sa réaction)

Antagoniste : compétitif , non comptétitif et incompetitif

Compétitif : normalement se fixe sur rcptr sans l’activer (il existe plusieurs liaisons : hydrogene : reversible ou liaisons autres qui sont irreversible)

Antago empeche les effets des agonistes

Le plus interessant est davoir des molecules reversible mais un peu galere surtout si le site de rptr se trouve dans la membrane.

Antago fixation sans activation effet empechant agoniste avec pour mecanisemes 2 types d’antago : 1) interaction direct avaec le meme site que le rcptr comptitif 2) interaction avec autre site unique en labsence de lagoniste (non compétitif) meme si l’agoniste est déjà fixé = incompétitif

Les 2 peuvent theroiquement etre reversible ou irreverible.

Antago compétitif en presence d’une concentration fixe dagoniste l’augmentation de la concentration dantgo competitif inhibe progressivement lago jusqua lannulation de leffet => deplacement de la courbe concentreation effet a D

C’/c=>+[l]/k1

Obtenir courbe effet dose antago competitif : exemple : on pren rythme cardiauqe + mis avec hysoprenaline (fixe sur rcptr beta), augmentation rythmecardiaque(rc) si meme pente meme plateau on a affaire à antgoniste competitif vrai.

Antagoniste irreversible exemple liaison covalente ou affinité +++

Conséquence : pas deffet maximal de lagoniste pas de deplacement de la courbe concentration effet a D

Duree d’action : independante de v d’elimination (1/2 vie du rcptr)

Relation effets clinique :

Malade /= système ideal

Medecin = choix du medoc ayant un rapport cout benefice le + faible (benefice maximal pour effet secondaire mini)

Choix = connaissance de la puissance pharmacologique et activité maximale

La puissance pharmacologique : definiton : concentration ou dose de medoc donnant 50% de son effet max

La puissance dépend de l’affinité et du couplage système de transduction effecteur reponse / !\

Il faut distinguer la puissance et l’activité

L’ativité depend de l’activité maximale et capacité a atteindre les rcptr ( coie d’administration , resorption, distribution et elimination et site daction)/ !\

Activité maximale : limite de la relation dose effet sur laxe des effets.

Forme des courbes doses effet

A = danger potentiel si la courbe est tres rectiligne

[] zone effet indésirable

DE50 : dose mediane efficace = dose produisant un effet pharma chez 50% des animaux

DL50 : dose letale median = dose tuant 50% d’un groupe d’animaux

L50/DE50 = index therapeutique = estimation de l’utilité d’un medoc

Variabilité de la sensibilité aux medocs occasionnelement reponse inhabitueelle : genetique et immunologique

Plus communément hypo/hyper reactif

4mecanisme generaux contribuant a la variation de sensibilité à un medoc chez un malade ou un groupe de malade

1. Modification de médicament atteignant le recepteur
2. Variation de ligand endogene
3. Modification du nombre ou de la fonction des rcptr
4. Changement dans les composants de l’effet en avl du rcptr