

Théorie des récepteurs

Relation dose-réponse

Régulation des récepteurs

Master 1

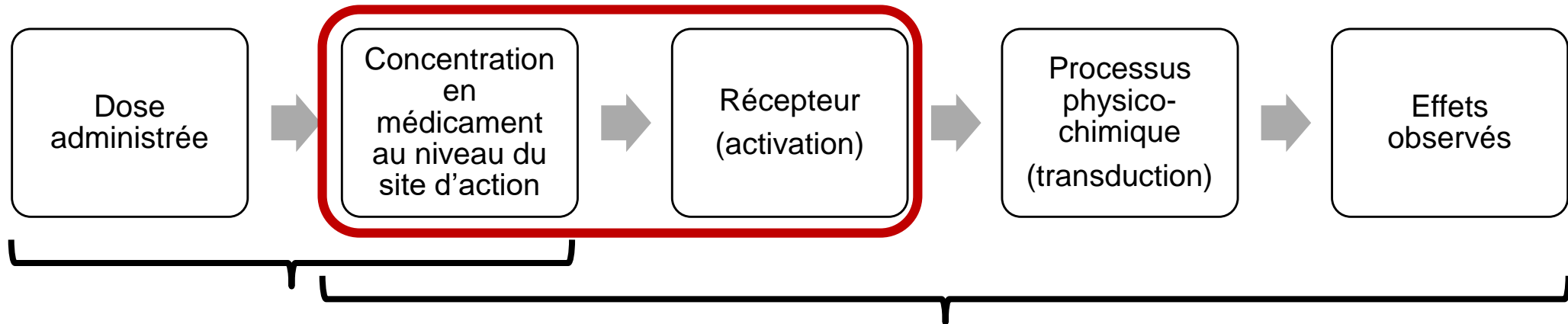
UE Pharmacologie

Dr. Edouard LE CARPENTIER

edouard.lecarpentier@univ-nantes.fr

I - Théorie des récepteurs

1 - Relation dose-réponse

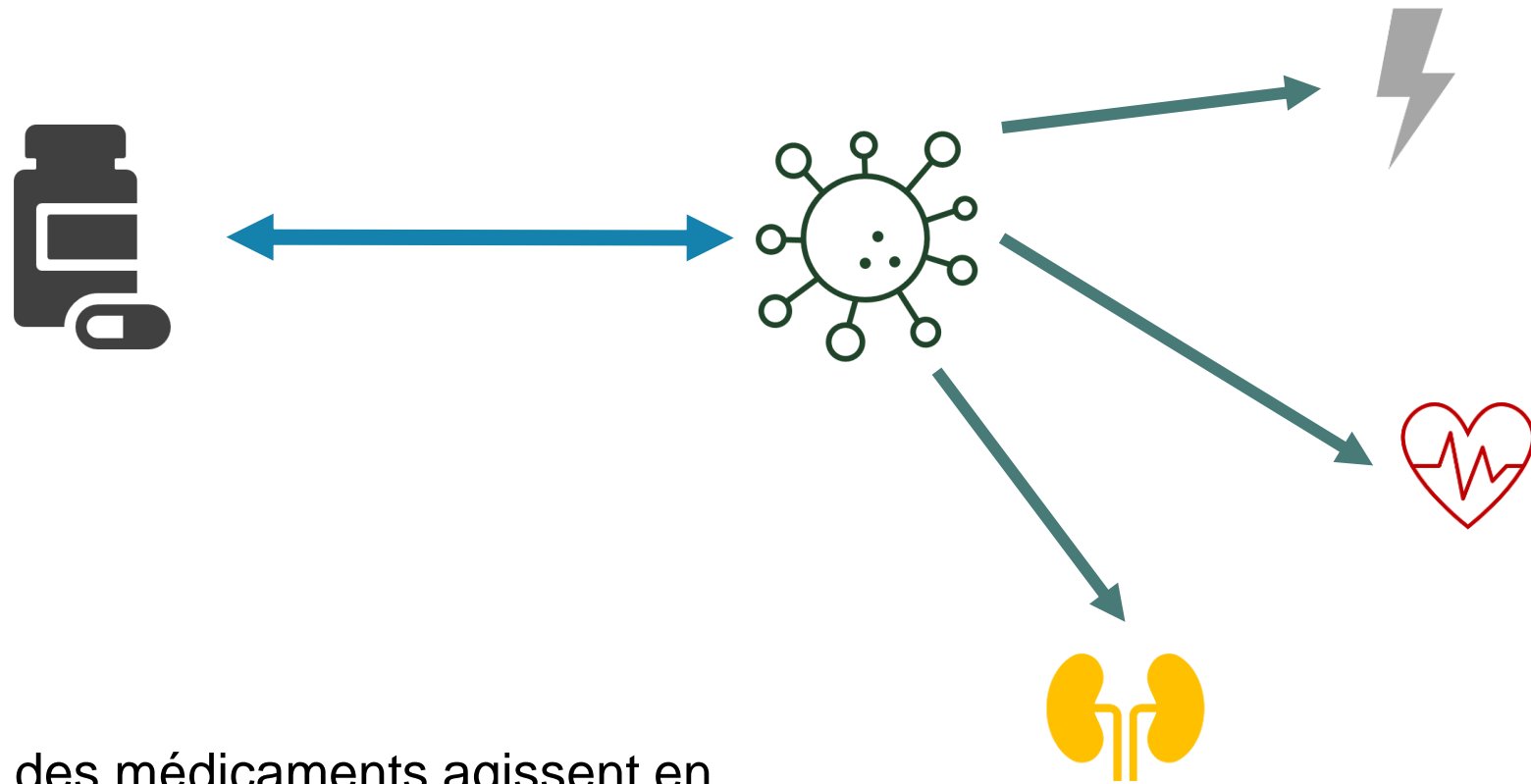


Pharmacocinétique :
absorption, distribution,
métabolisme et
élimination du
médicament (effets de
l'organisme sur le
médicament)

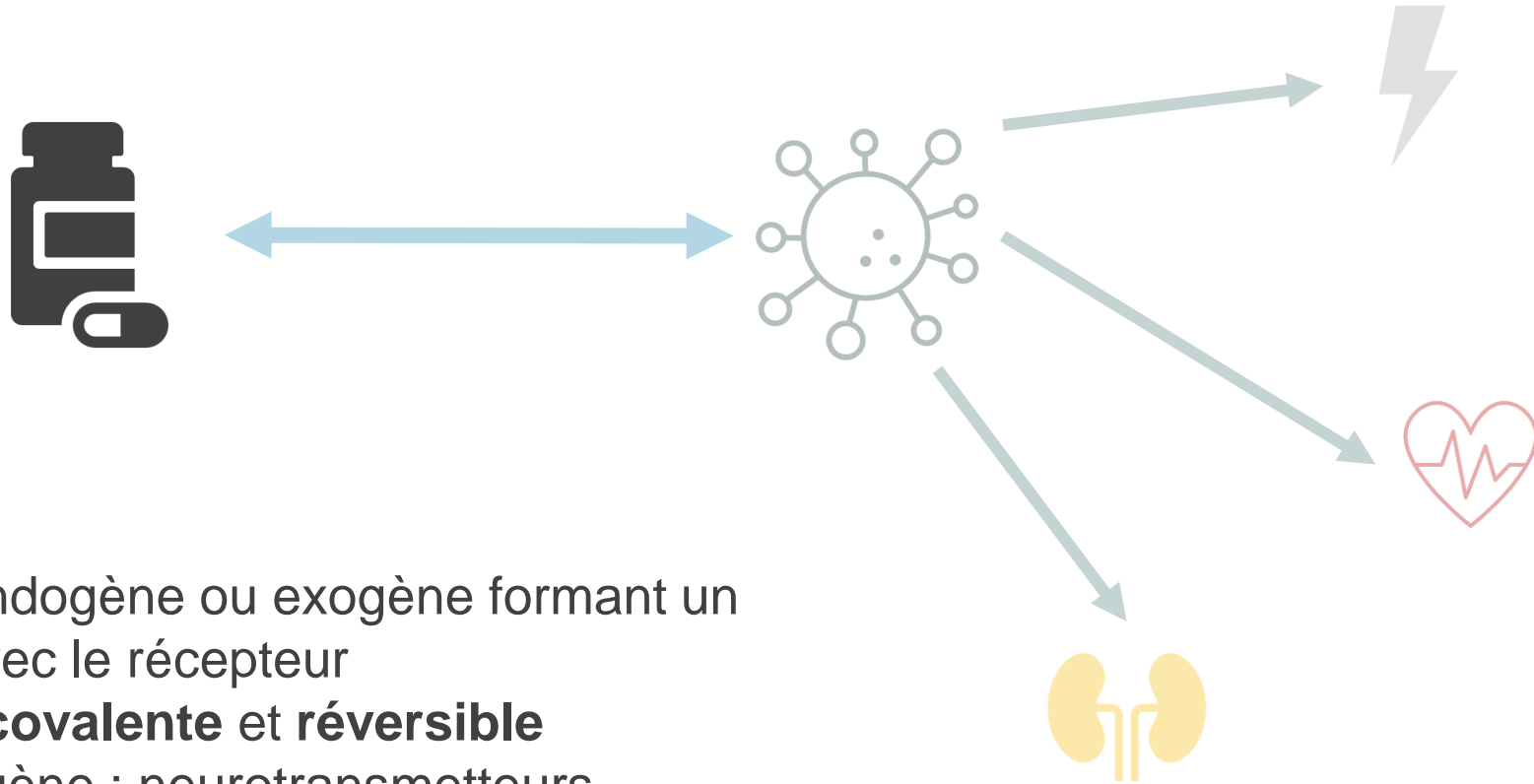
Relation DOSE-CONCENTRATION
(non abordée dans ce cours)

Pharmacodynamie : mécanismes
d'action et effets du médicament sur
l'organisme

Relation CONCENTRATION-EFFET

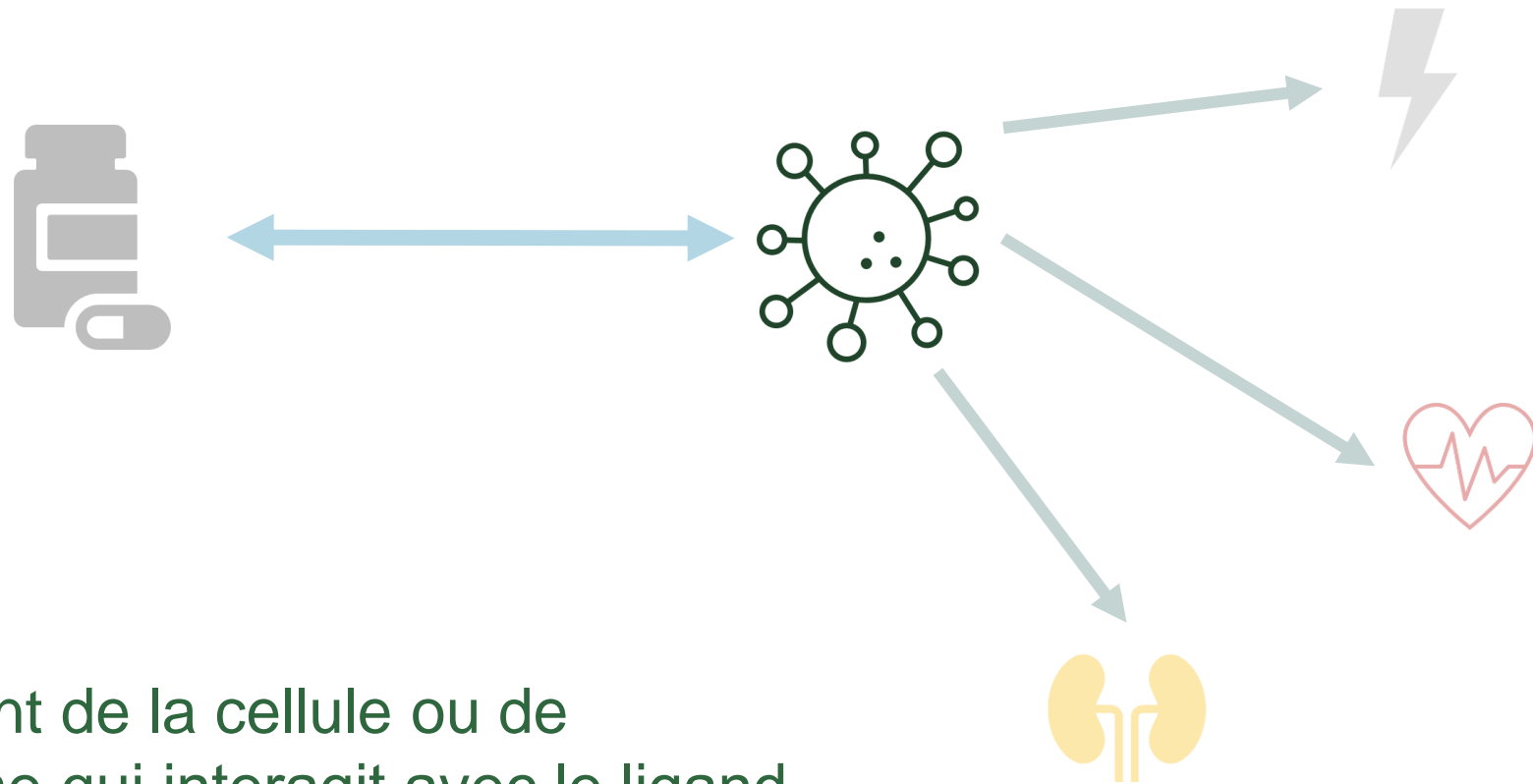


- La plupart des médicaments agissent en s'associant avec des macromolécules spécifiques entraînant une altération de leur activité biochimique ou biophysique



Ligand

- Substance endogène ou exogène formant un **complexe** avec le récepteur
- Liaison **non covalente** et **réversible**
- Ligand endogène : neurotransmetteurs, hormones, autacoïdes
- Ligand exogène : médicament, stupéfiant, toxique

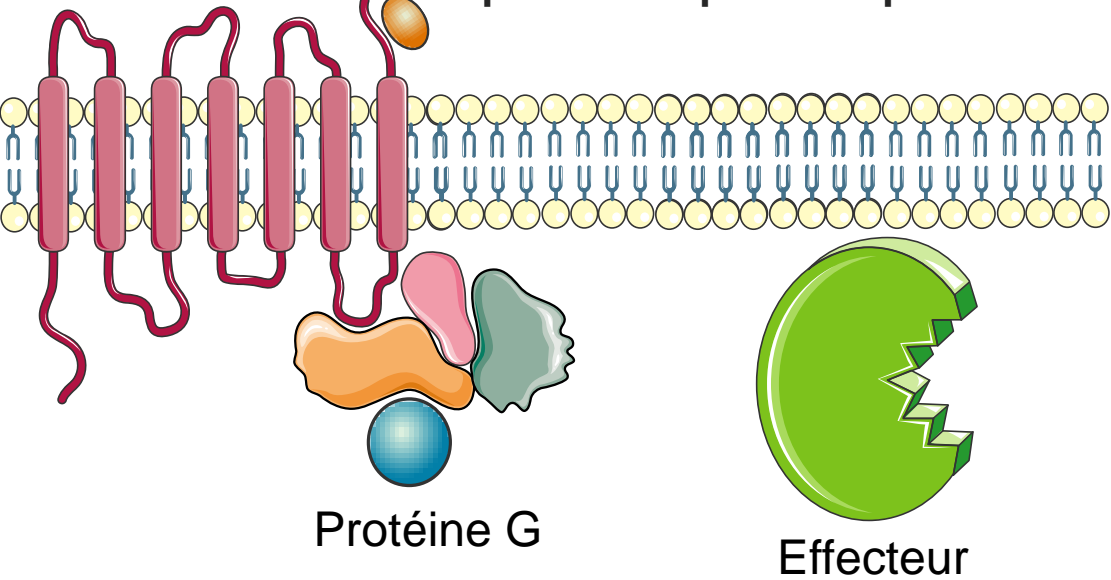


Récepteur

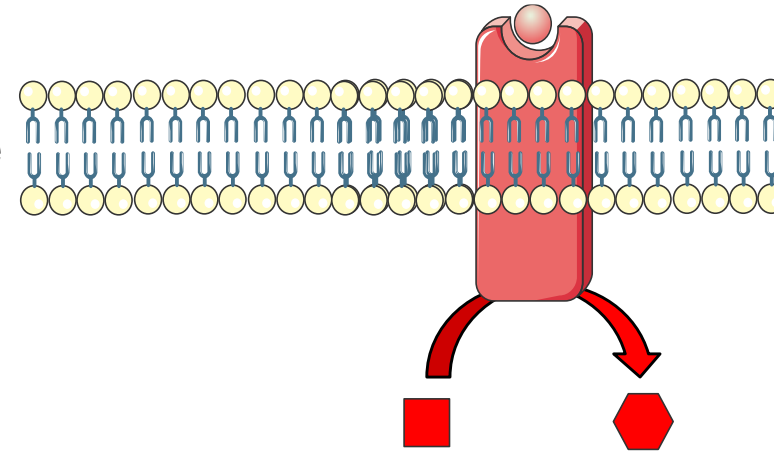
- Composant de la cellule ou de l'organisme qui interagit avec le ligand
- Il en résulte une chaîne d'événements menant aux effets observés

Nature des récepteurs

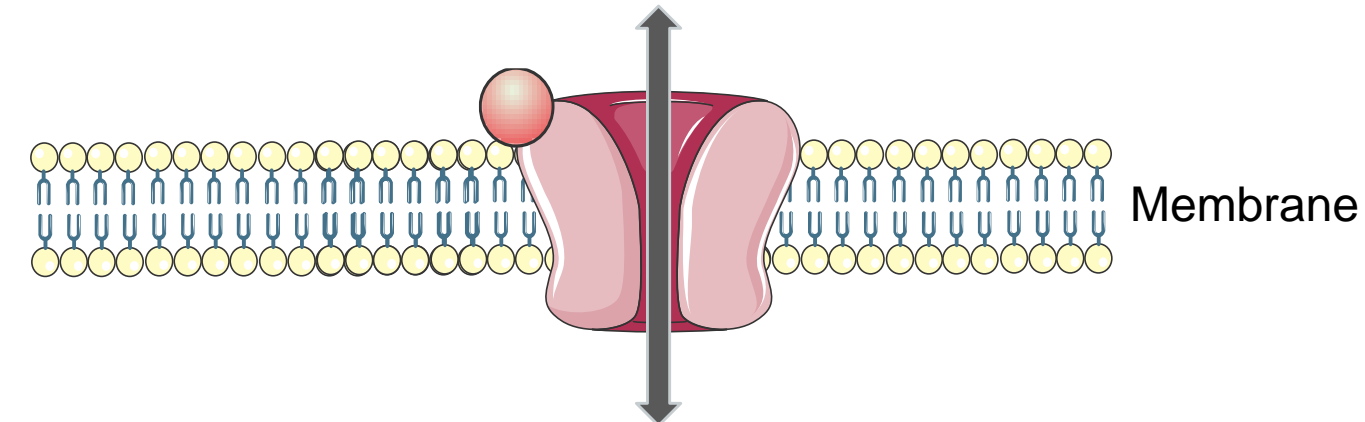
- Récepteurs couplés aux protéines G



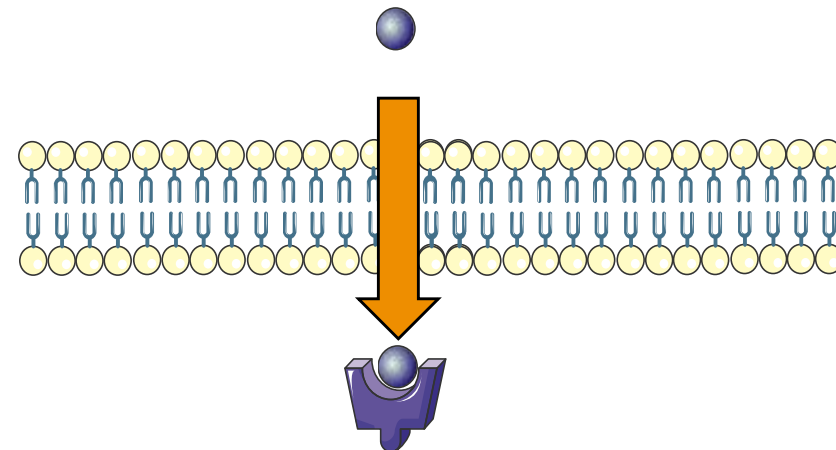
- Récepteurs-enzymes



- Récepteurs canaux



- Récepteurs intracellulaires



Théorie des récepteurs

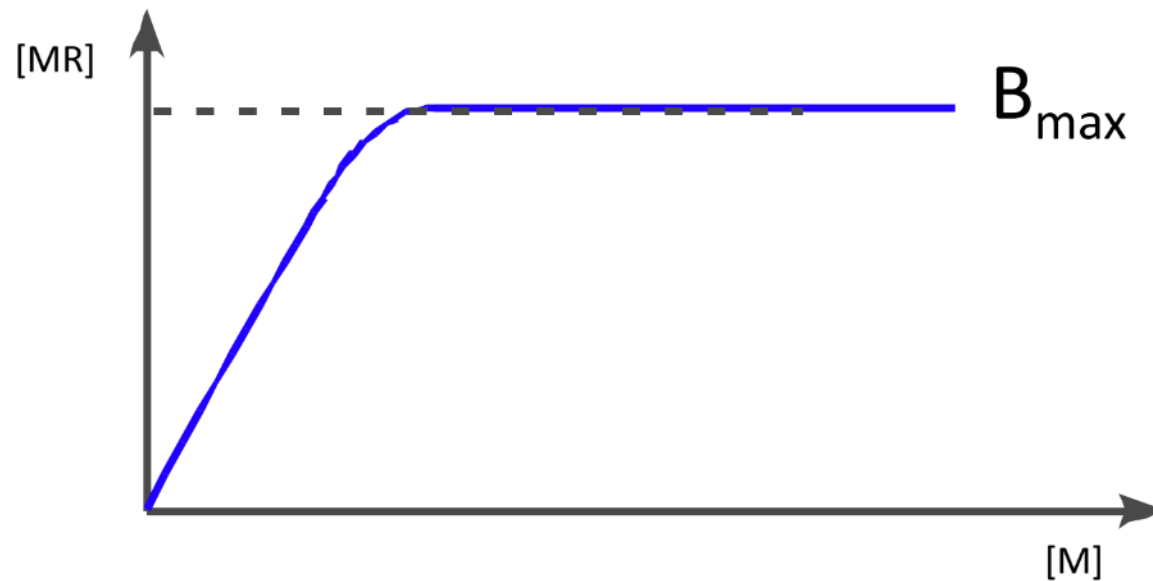
- Modèles utilisant des équations pour décrire les interactions entre les médicaments et les récepteurs
- **Caractéristiques du récepteur**
 1. **Spécificité structurale et stérique**
 2. **Saturables et en nombre fini**
 3. **Possèdent une haute affinité pour leur ligand endogène aux conditions physiologiques**
 4. **Un événement physico-chimique se produit lors de la liaison du ligand endogène au récepteur (activation et transduction du signal)**

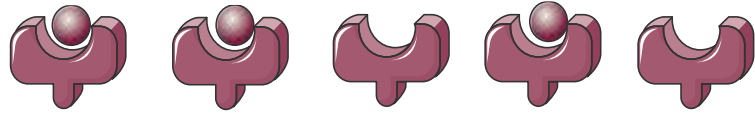
Concepts importants dans la théorie des récepteurs

- Saturabilité
- Réversibilité
- Affinité
- Loi d'action de masse
- Spécificité – sélectivité

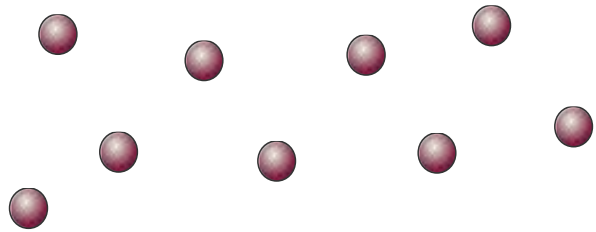
Saturabilité

- B_{\max} : concentration totale en complexes récepteur-médicament en présence d'une concentration infinie en médicament
- Représente le nombre maximal de sites de liaison disponibles





Faible concentration en ligand → **récepteurs non saturés**



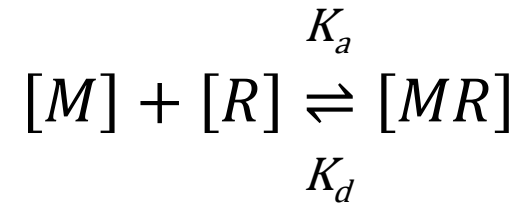
Concentration en ligand très importante



récepteurs saturés

Au-delà d'une certaine concentration en ligand, il n'y a plus d'augmentation de la réponse car tous les récepteurs sont déjà occupés

Réversibilité



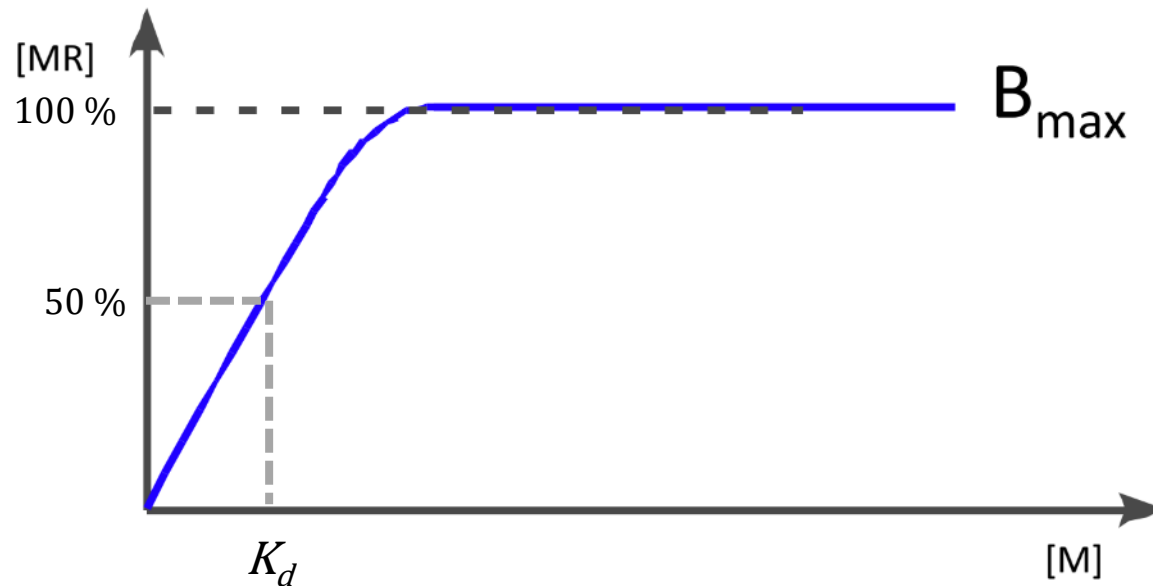
$$K_d = \frac{1}{K_a}$$

- M : médicament
- R : récepteur
- MR : complexe médicament-récepteur
- K_a : constante d'association à l'équilibre
- K_d : constante de dissociation à l'équilibre

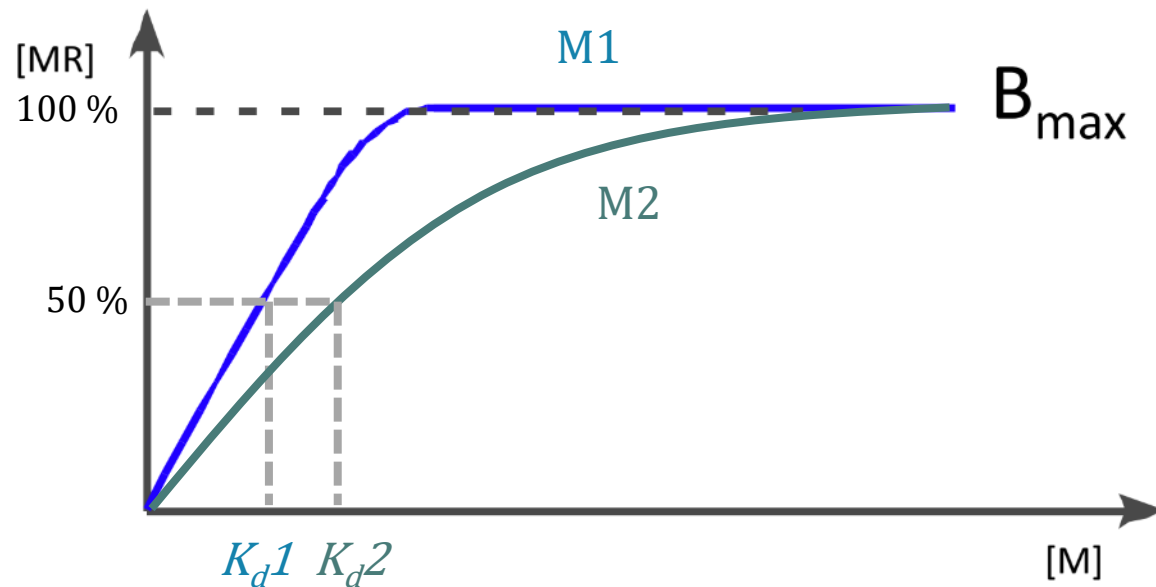


Affinité

- Capacité de fixation d'un ligand à un récepteur
- Dépend de la structure chimique du médicament
- K_d : constante de dissociation à l'équilibre entre le récepteur et le ligand → concentration en médicament pour laquelle la moitié des récepteurs sont liés au médicament (soit 50 % de B_{max})



- Plus K_d sera faible, plus l'affinité du médicament pour le récepteur sera grande
- Exemple : deux médicaments **M1** et **M2** se liant au même récepteur



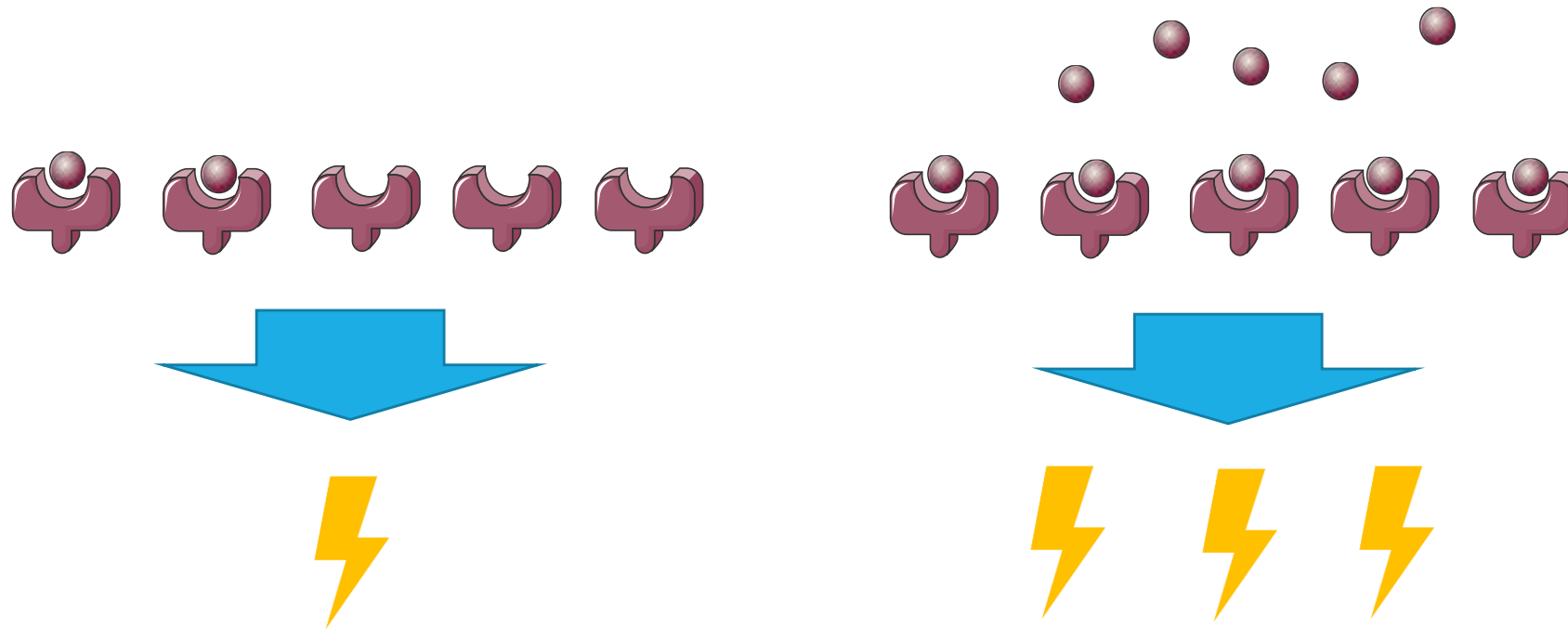
- $K_{d1} < K_{d2}$, donc le médicament 1 a une plus grande affinité que le médicament 2
- La concentration nécessaire en **M1** pour atteindre 50 % de liaison est inférieure à celle de **M2**

Exemple : opioïdes et récepteur μ

Molécule	K_d (nM)
Morphine	1,8
Buprénorphine	4,18
Fentanyl	0,39
Oxycodone	8,69
Sufentanil	0,15
Tramadol	2,12
Méthadone	1,7

Loi d'action de masse

- **L'effet pharmacodynamique du médicament est proportionnel au nombre de récepteurs occupés**
- Or, on a vu que le nombre de récepteurs occupés augmente avec la concentration du médicament tant que B_{\max} n'est pas atteint
- Donc, l'effet pharmacodynamique du médicament est proportionnel à sa concentration **tant que le récepteur n'est pas saturé**
 - **C'est la relation CONCENTRATION-EFFET**
- Au-delà de B_{\max} , l'effet du médicament ne change pas quand sa concentration augmente



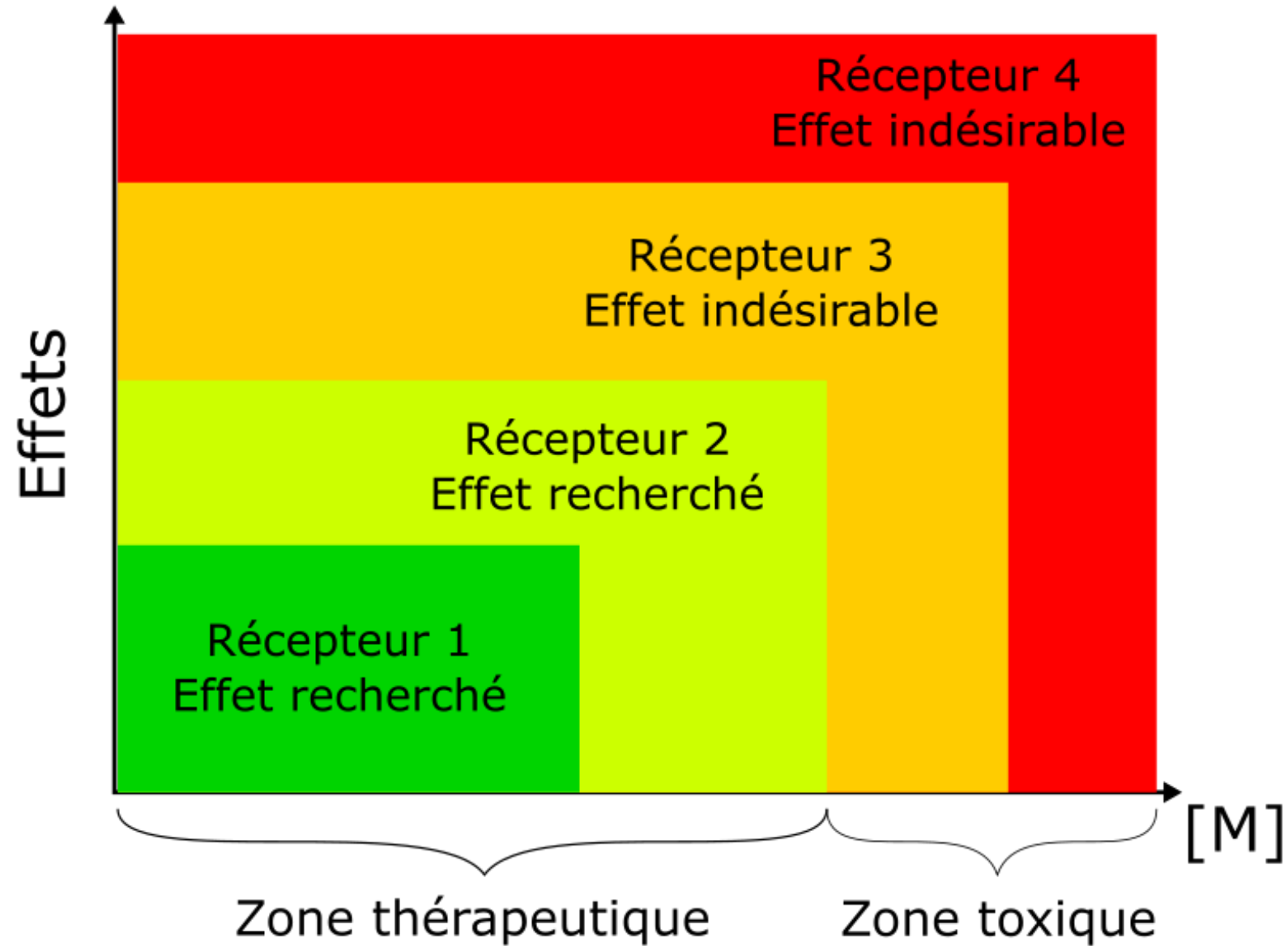
Plus la concentration en ligand est importante, plus les récepteurs sont occupés et plus l'ampleur de l'effet est importante.

Spécificité – sélectivité

- Spécificité : capacité d'un ligand à interagir avec **un type de récepteur**
 - Le propranolol (antagoniste β) interagit avec les récepteurs β -adrénergiques (β_1 et β_2)
- Sélectivité : capacité d'un ligand à interagir avec **un seul sous-type de récepteur**
 - **Notion relative** : dépend de la dose
 - Acébutolol (antagoniste β) : « sélectif » β_1 (cardiaques) mais... risque de bronchospasme (blocage des récepteurs bronchiques β_2) à dose importante
 - Salbutamol (agoniste β) : « sélectif » β_2 (bronchiques) mais... risque de tachycardie (stimulation des récepteurs cardiaques β_1) à dose importante

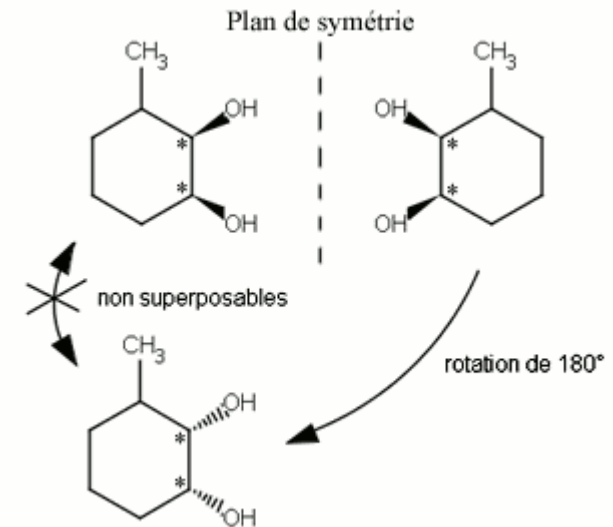
Spécificité : notion relative

- Dépend de l'**affinité**, de la **structure chimique** du récepteur et du médicament
- Un médicament peu spécifique agit sur de multiples récepteurs, exprimés sur différents tissus (ex : **amiodarone**)
 - Effets recherchés (**effet antiarythmique**)
 - Effets indésirables (**similarité structurale avec hormones thyroïdiennes : dysthyroïdies**)
- Un médicament très spécifique peut néanmoins à dose suffisamment élevée se fixer à d'autres récepteurs que celui pour lequel il est « spécifique »



Spécificité et structure chimique

- Pour certains médicaments, il existe une stéréospécificité : existence d'énantiomères plus ou moins actifs sur un type de récepteur
- **Énantiomères** : 2 molécules qui sont l'image l'une de l'autre dans un miroir et non superposables
 - Mélange racémique : mélange équimolaire de 2 énantiomères
 - Nomenclature
 - *R/S* : basée sur la structure chimique (sens de rotation des substituants)
 - *D/L* : basée sur le plan de déviation de la lumière polarisée par la molécule (droite/gauche = *dextro/lévo*)



Original téléversé par Darkdadaah sur Wikipédia français. [CC BY-SA 3.0] (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/>)

Exemples de stéréospécificité

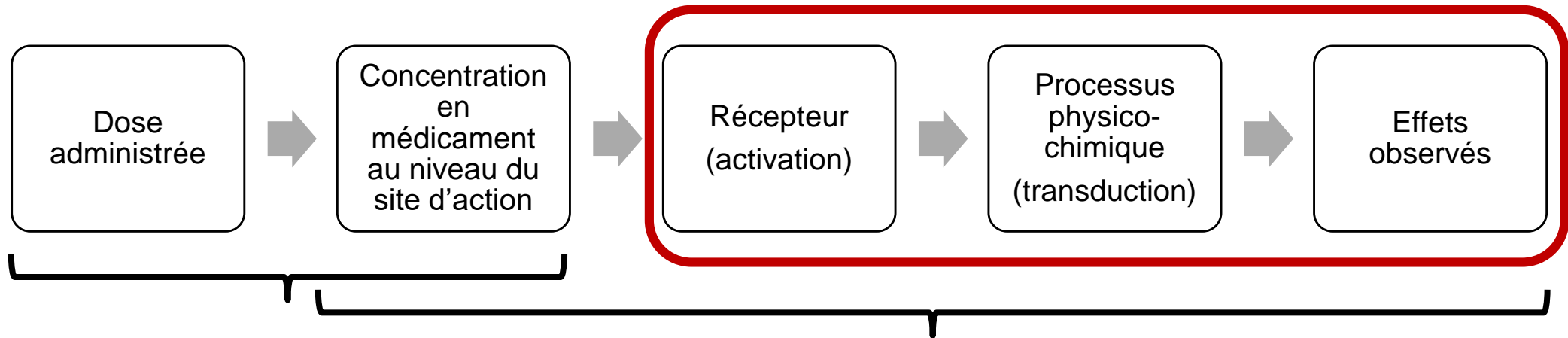
Racémique	Énantiomère	Avantages de l'énantiomère
Citalopram	Escitalopram (S)	Plus puissant à dose équivalente
Cétirizine	Lévocétirizine (R)	Forme (S) inactive
Ofloxacine	Lévofloxacine (S)	Forme (R) inactive, moindre toxicité
Dopa	Lévodopa (S)	Forme (R) inactive

Théorie des récepteurs en résumé

- Les récepteurs sont **saturables**
- La liaison récepteur-ligand est **réversible**
- La capacité de fixation d'un ligand est déterminée par son **affinité K_D**
- L'effet du médicament est **proportionnel** au nombre de récepteurs occupés
- Les médicaments sont plus ou moins **spécifiques** d'un type de récepteurs

II - Relation concentration-effet

1 – Relation dose-réponse



Pharmacocinétique :
absorption, distribution,
métabolisme et
élimination du
médicament (effets de
l'organisme sur le
médicament)

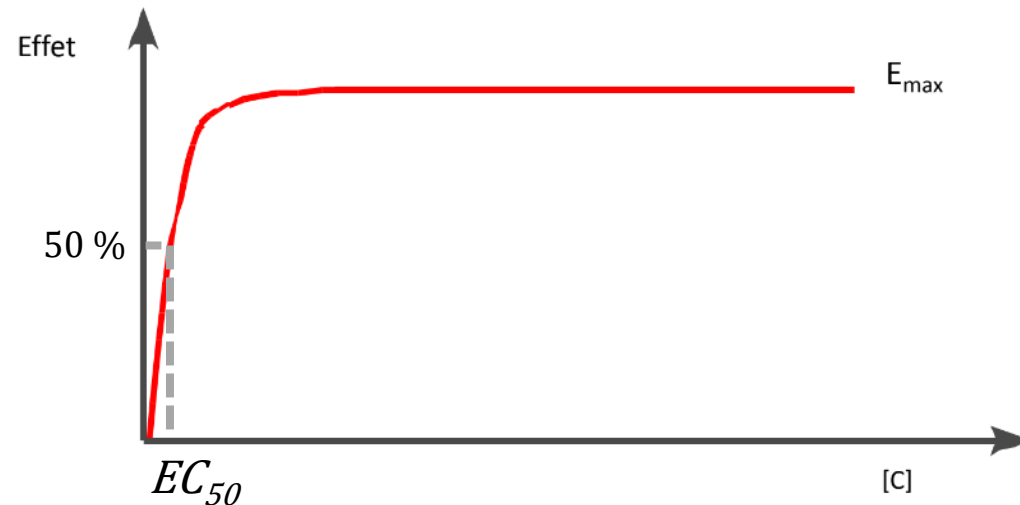
Relation DOSE-CONCENTRATION
(non abordée dans ce cours)

Pharmacodynamie : mécanismes
d'action et effets du médicament sur
l'organisme

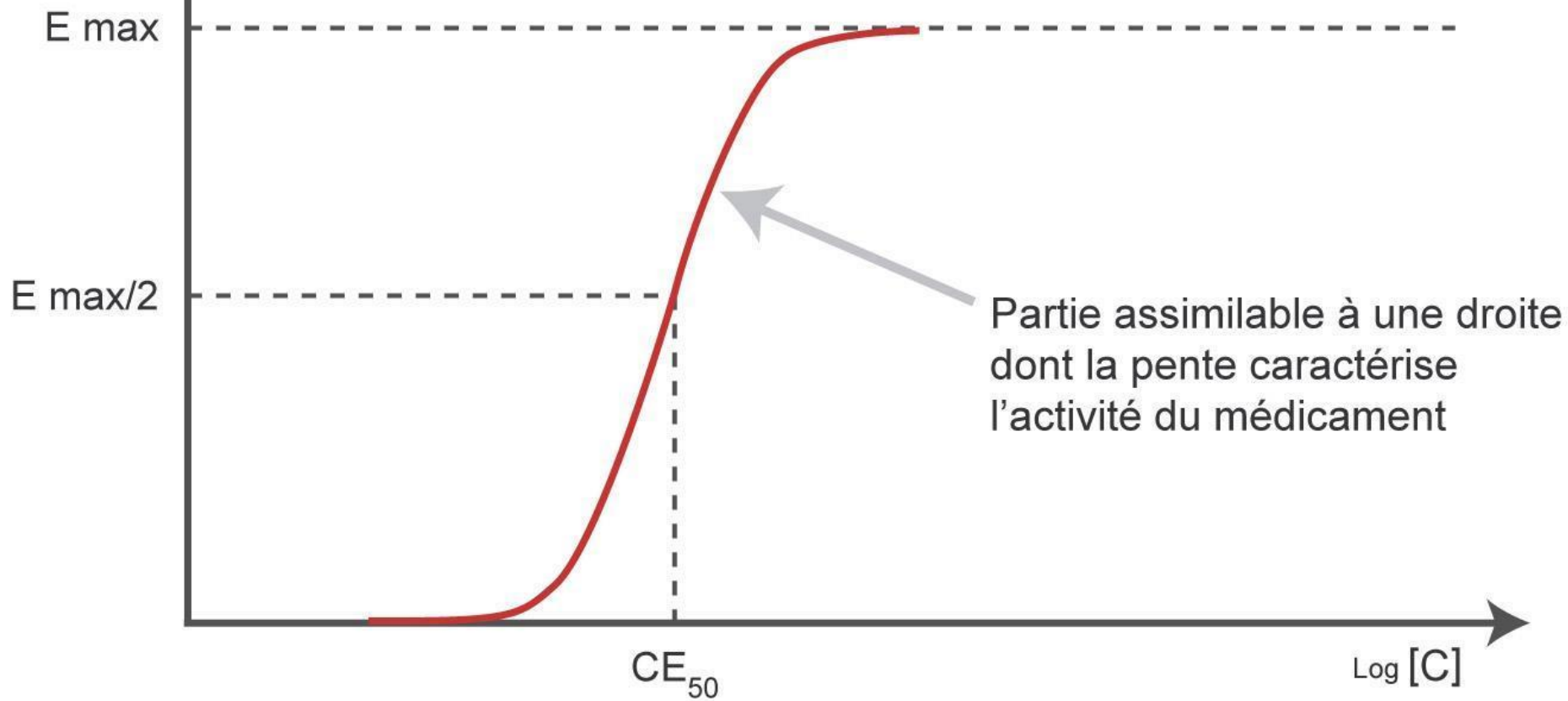
Relation CONCENTRATION-EFFET

2 - Effet maximal et puissance

- E_{\max} : **effet maximal** obtenu à des concentrations élevées de médicaments
- Dépend de l'efficacité du ligand, c'est-à-dire l'intensité du stimulus engendré par l'occupation du récepteur
- EC_{50} : concentration en médicament nécessaire pour obtenir 50 % de l'effet maximal E_{\max} du ligand, définit la **puissance**

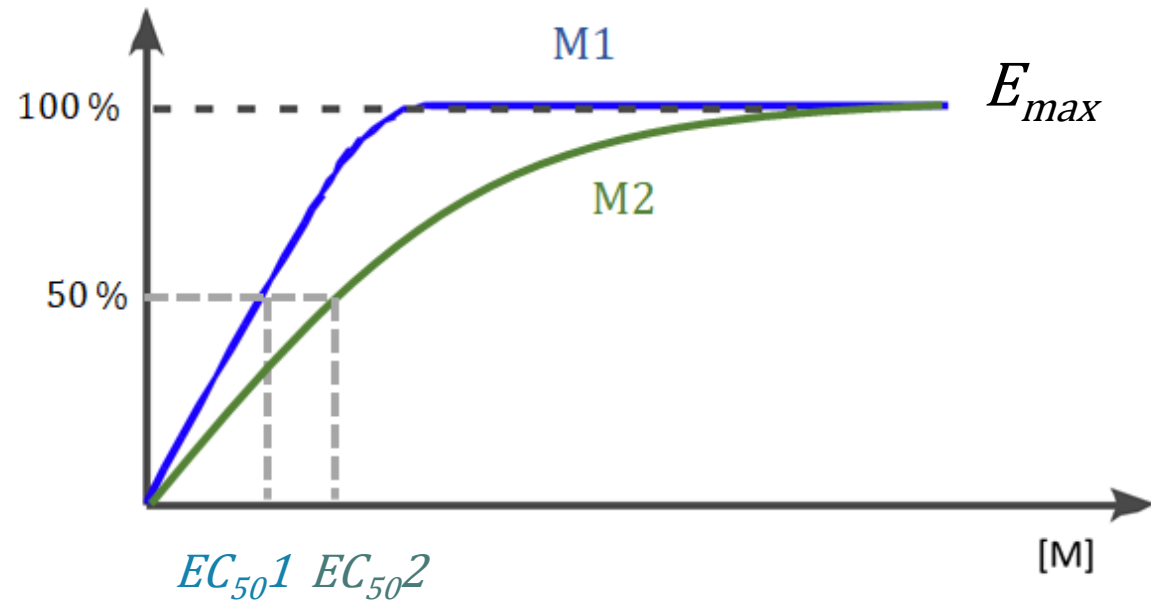


Effet



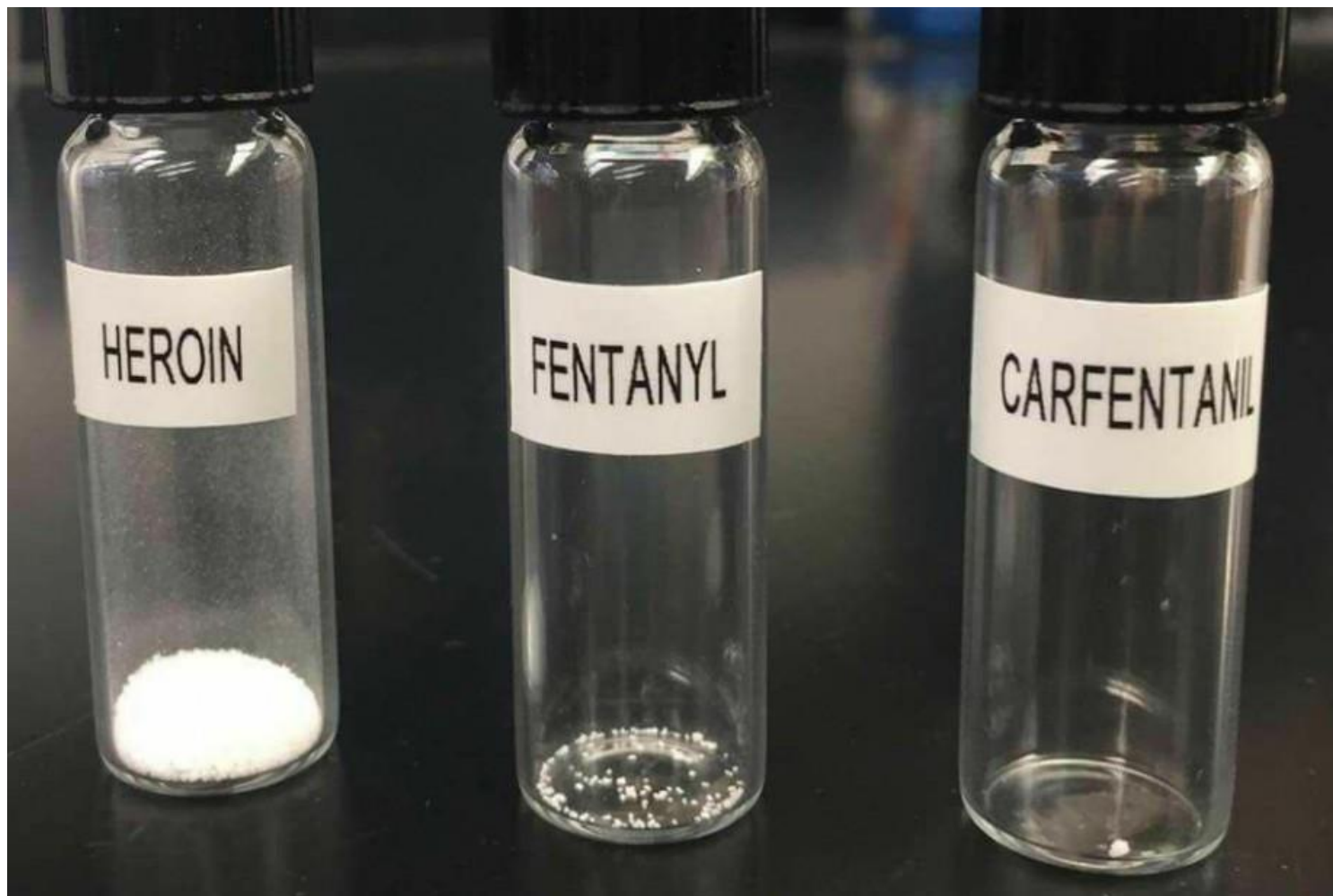
3 - Agonistes

- Agoniste : médicament activant un récepteur et provoquant un effet comparable à celui du ligand physiologique
- Caractérisés par leur E_{\max} et leur EC_{50}
- Plus l' EC_{50} sera faible, plus la puissance du médicament sera grande
- Permet de comparer des médicaments agonistes pour un même type de récepteur



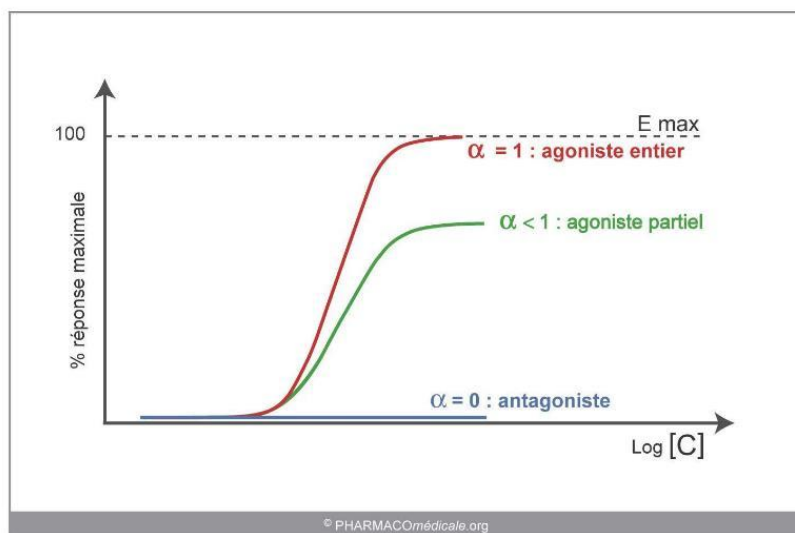
- $EC_{50}1 < EC_{50}2$, donc le médicament 1 est plus puissant que le médicament 2
- La concentration nécessaire en M1 pour atteindre 50 % de l'effet maximal est inférieure à celle en M2

Puissance pharmacologique des opioïdes

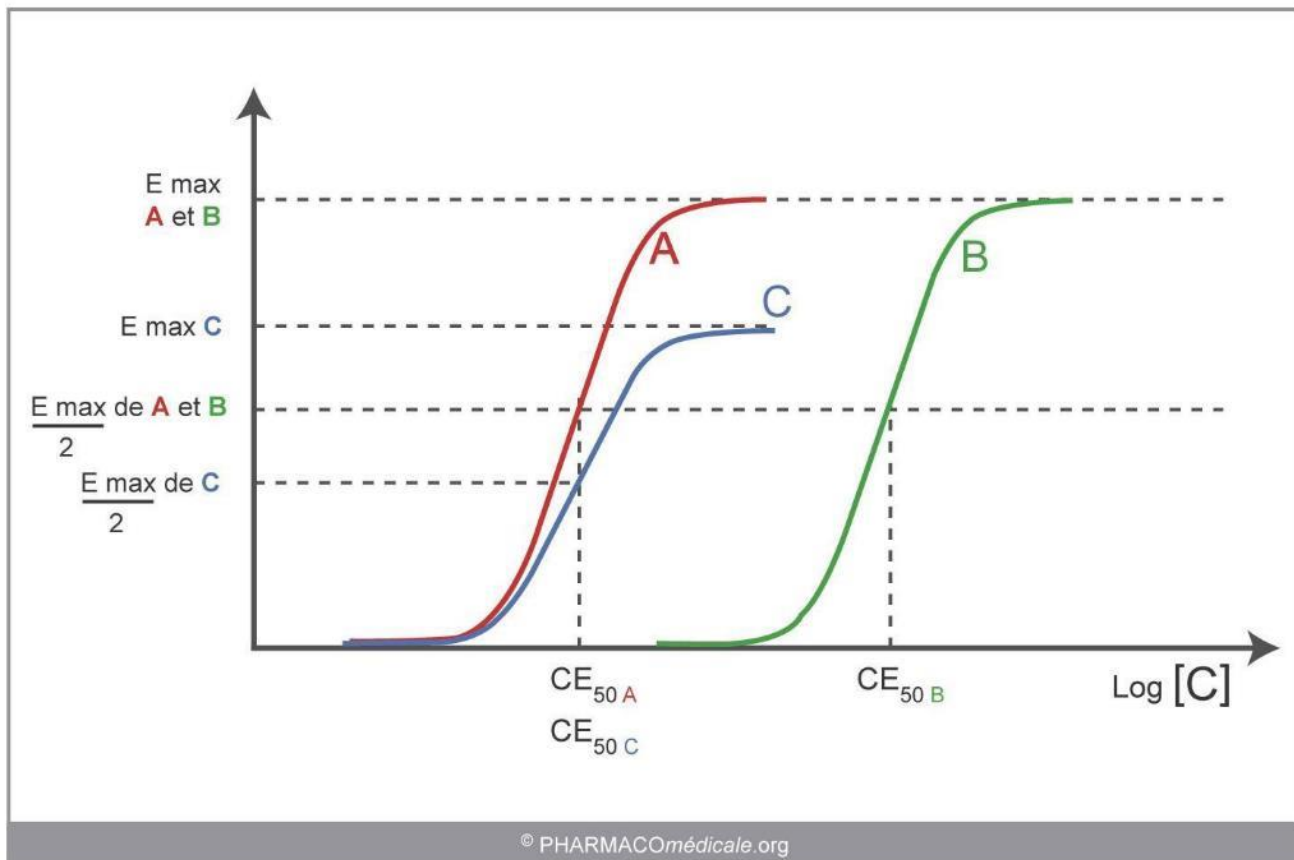


Différents types d'agonistes

- α : **activité intrinsèque**, amplitude de l'effet maximal produit par le médicament en comparaison de l'agoniste produisant l'effet le plus important (agoniste entier, $\alpha = 1$)
- $\alpha = \frac{E_{max} \text{ médicament}}{E_{max} \text{ agoniste entier}}$
- C'est un paramètre relatif car toujours en comparaison de l'agoniste entier
- Reflète la capacité du médicament à activer un récepteur et générer une réponse cellulaire en comparaison d'autres agonistes



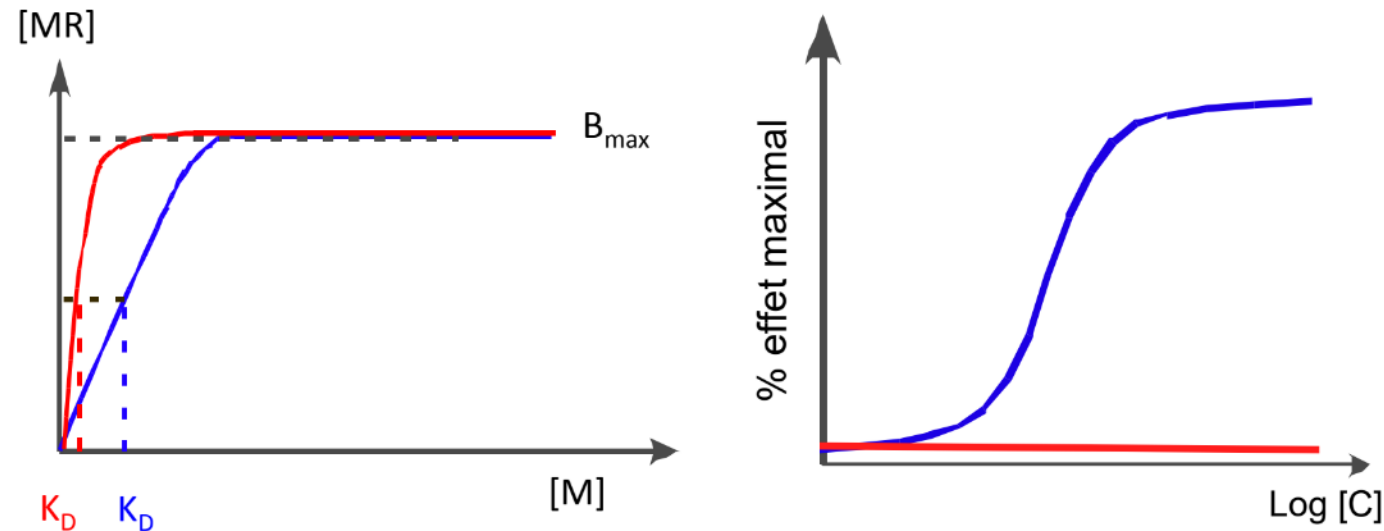
- Agoniste entier : réponse maximale
- Agoniste partiel : réponse diminuée
- Antagoniste : absence de réponse



- $E_{\max} A = E_{\max} B$: A et B ont la même activité
- $E_{\max} A > E_{\max} C$: A a une activité plus importante que C
- $E_{\max} B > E_{\max} C$: B a une activité plus importante que C
- $EC_{50} A = EC_{50} C$: A et C sont aussi puissants
- $EC_{50} A < EC_{50} B$: A est plus puissant que B
- $EC_{50} C < EC_{50} B$: C est plus puissant que B
- A et B sont des agonistes entiers
- C est un agoniste partiel

4 - Occupation des récepteurs

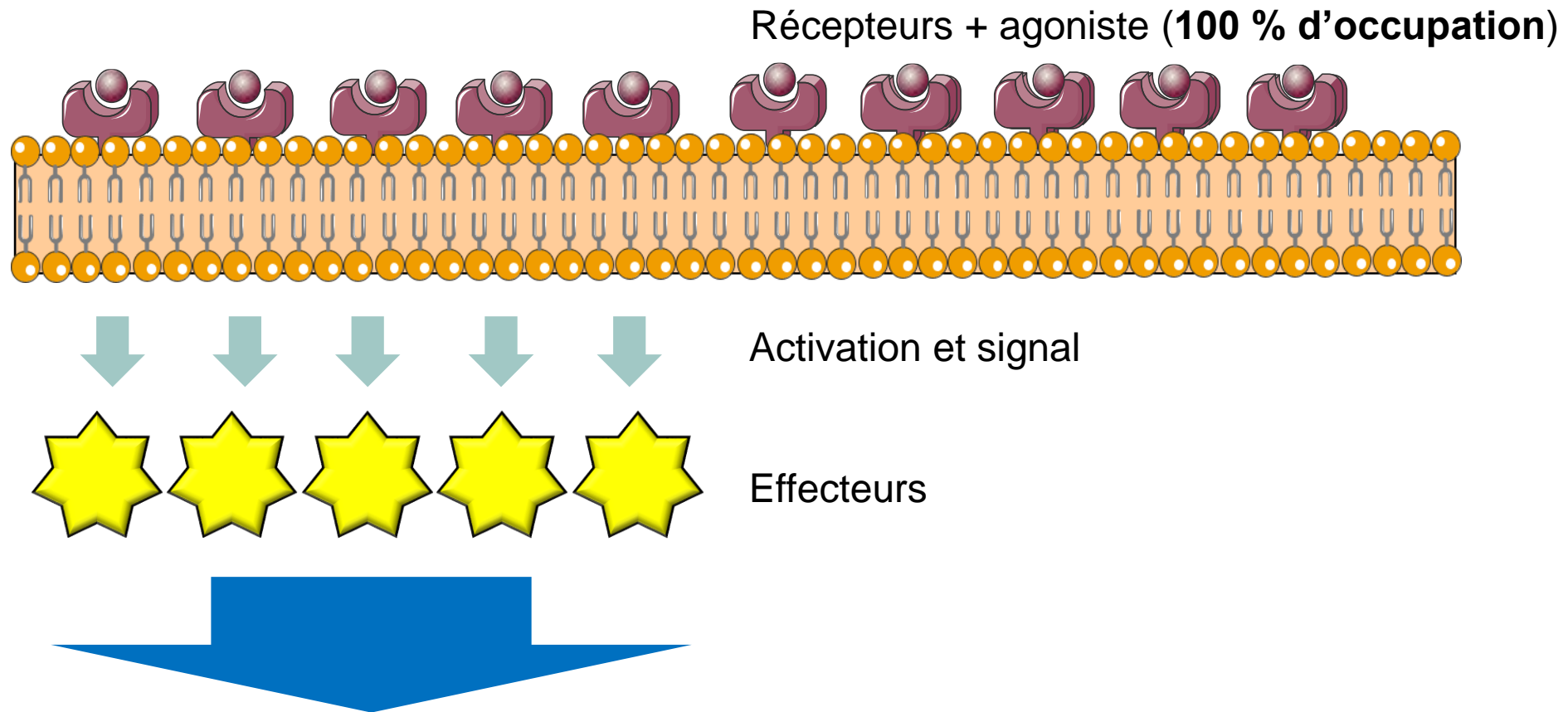
- 100 % d'occupation des récepteurs n'est pas nécessaire pour obtenir l'effet maximal
- Un médicament à faible affinité pour un récepteur peut néanmoins avoir un effet maximal supérieur à celui d'un médicament à forte affinité



5 - Récepteurs de réserve

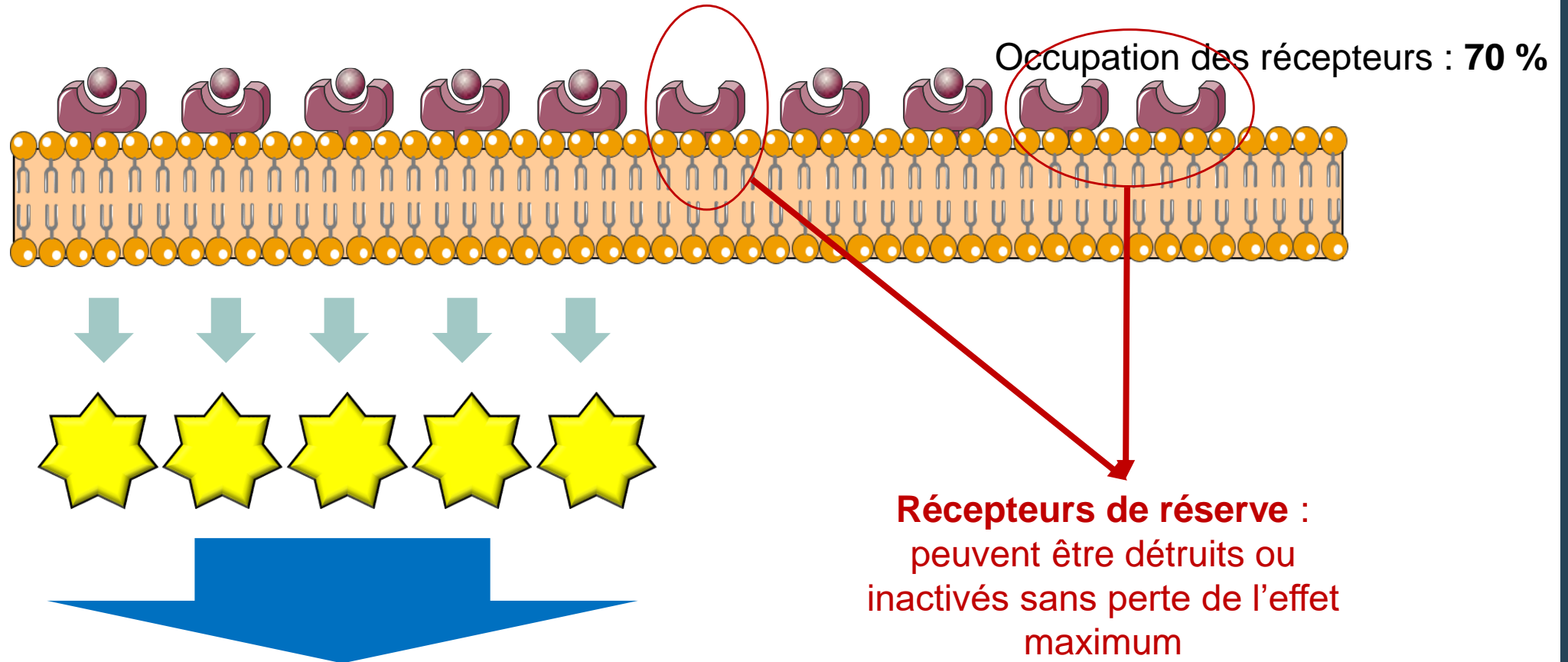
- Situation dans laquelle un agoniste complet n'a besoin d'occuper qu'une fraction du nombre total de récepteurs pour obtenir un effet maximal

Situation 1 : agoniste complet sans récepteurs de réserve



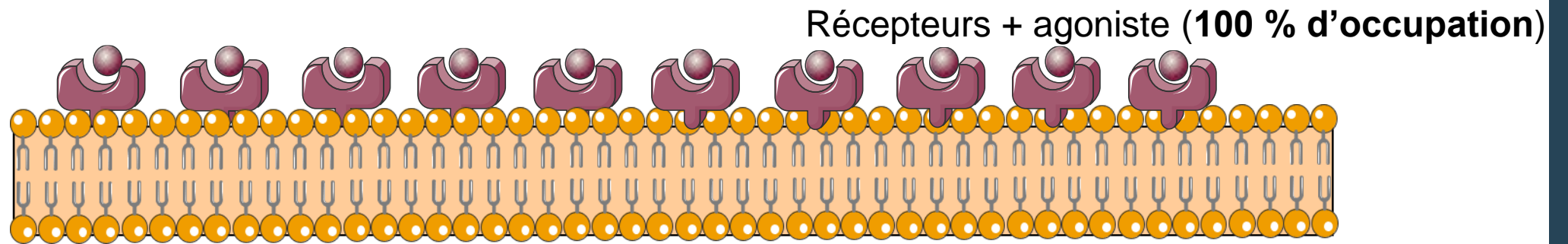
Effet maximal : **100 %**
Tous les effecteurs disponibles ont été recrutés

Situation 2 : agoniste complet avec récepteurs de réserve



Effet maximal : **100 %**
Tous les effecteurs disponibles ont été recrutés

Situation 3 : agoniste partiel



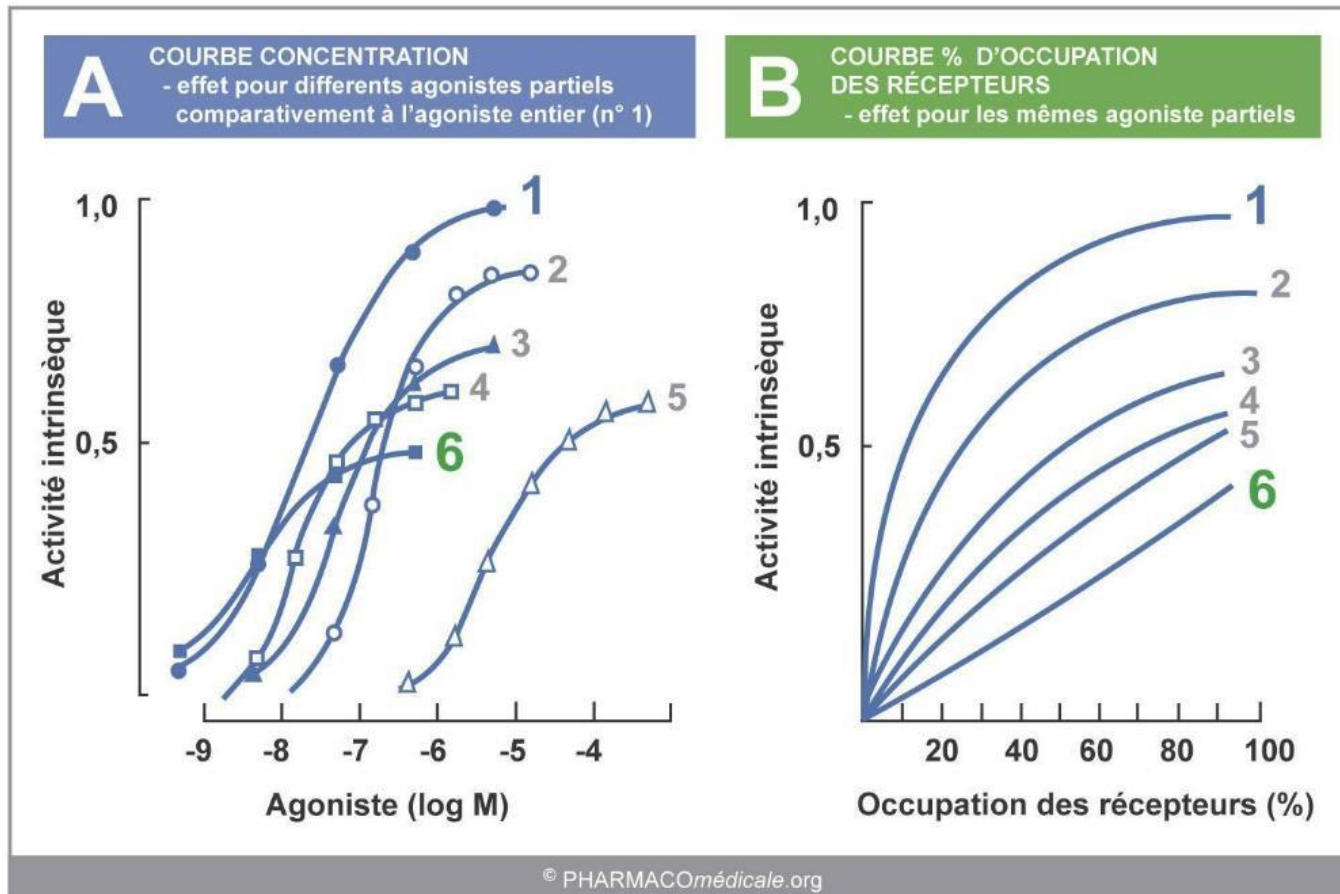
Absence de récepteurs de réserve

Effet **40 %** de l' E_{\max}

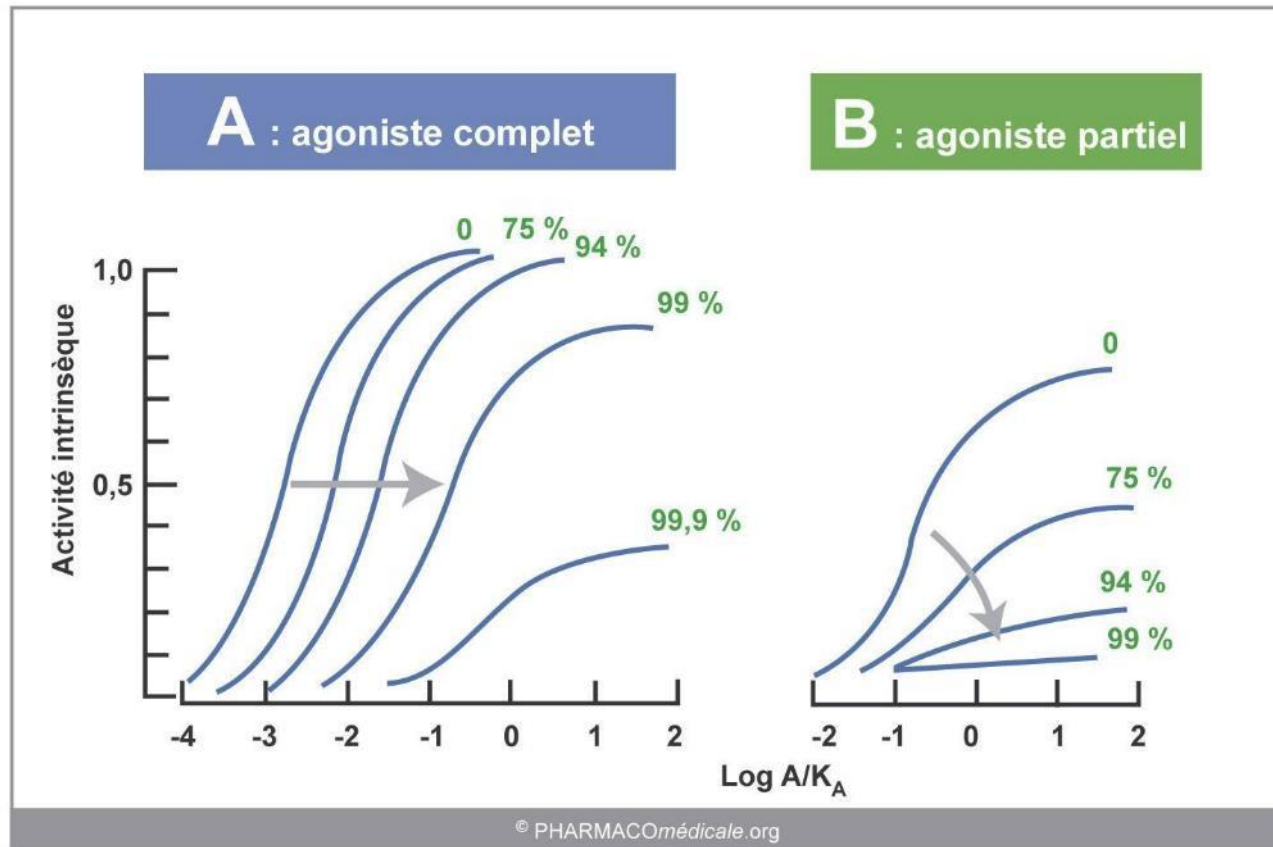
Récepteurs de réserve

- Récepteurs de réserve uniquement pour les agonistes entiers
- Le nombre de récepteurs de réserve dépend de la puissance de l'agoniste
 - Augmente quand l' EC_{50} diminue
- Permet de maintenir une efficacité de l'agoniste lorsqu'il y a une diminution du nombre de récepteurs (diminution d'expression, destruction...)

6-Agonistes partiels



- 1 : agoniste entier
- 2 à 6 : agonistes partiels
- Même en occupant tous les récepteurs, l'agoniste partiel ne peut atteindre l'effet maximum d'un agoniste entier
- Pour un effet comparable, un agoniste partiel doit occuper plus de récepteurs qu'un agoniste entier

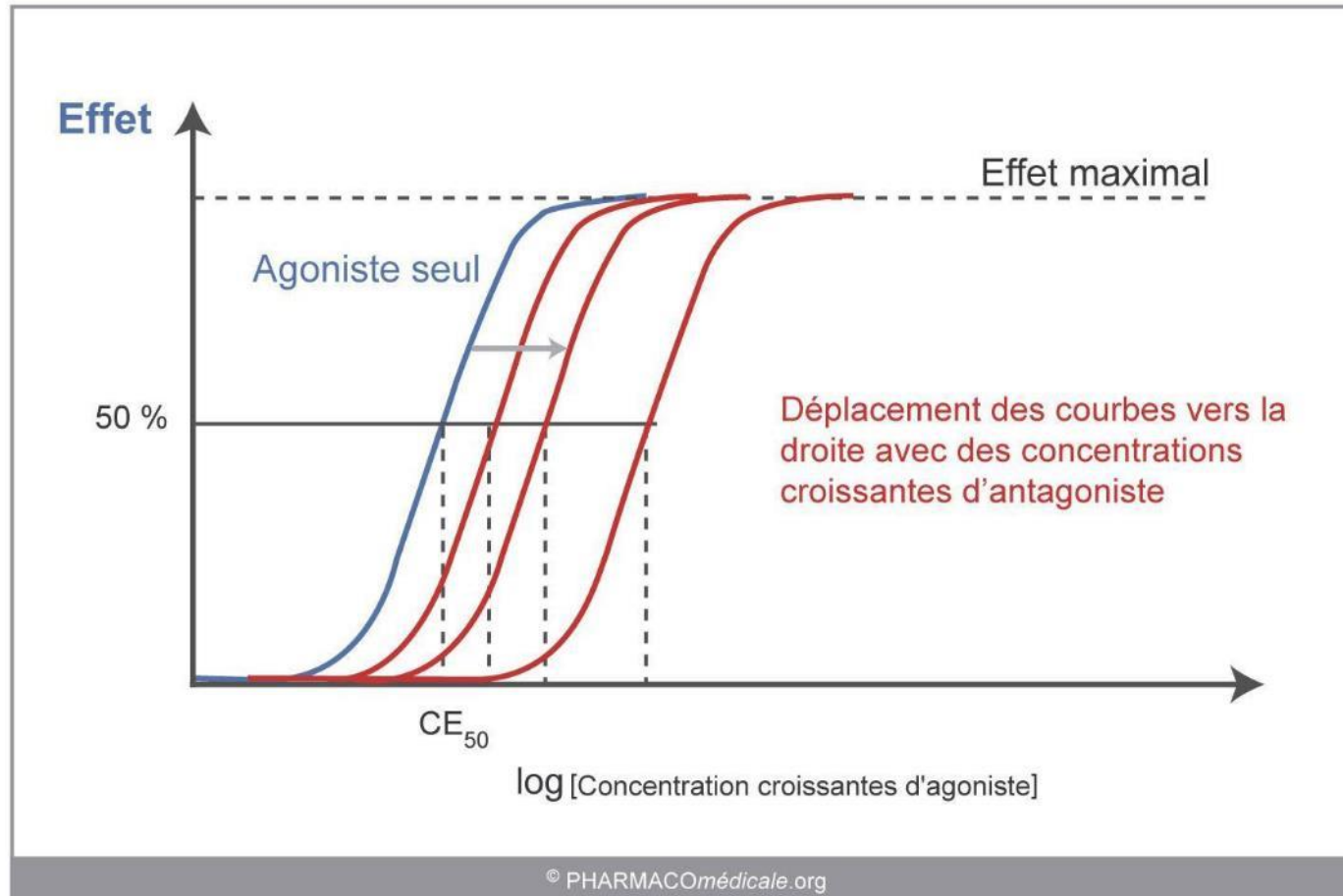


- L'altération du nombre des récepteurs ou des mécanismes de couplage diminue davantage l'effet des agonistes partiels que celui des agonistes entiers
- Quand 94 % des récepteurs sont détruits, l'agoniste complet conserve la quasi-totalité de son activité intrinsèque car présence de récepteurs de réserve

7-Antagonistes

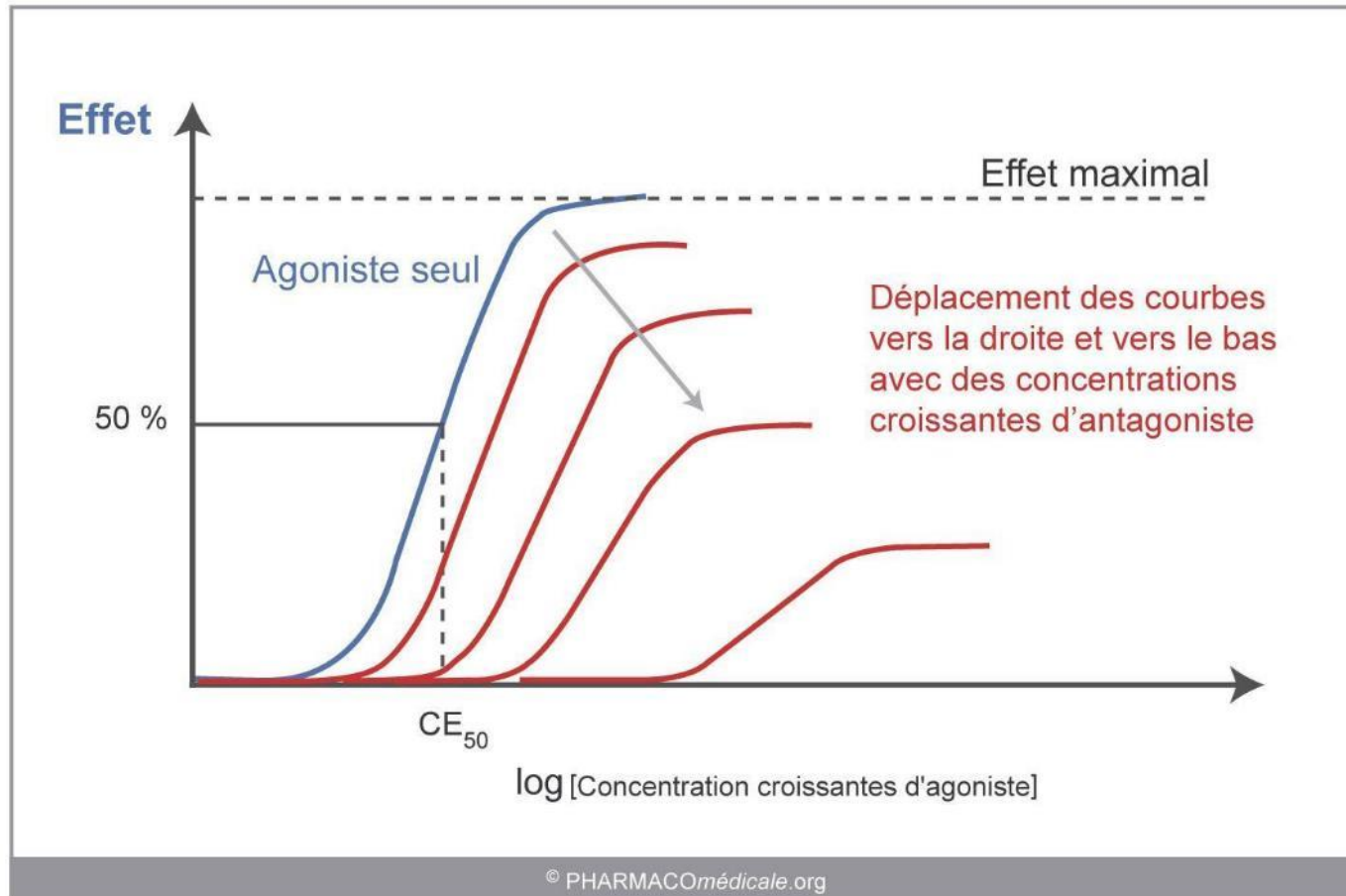
- Antagoniste : médicament se liant à un récepteur et empêchant la liaison d'un agoniste sur ce récepteur
- Compétitif : liaison au niveau du site d'action de l'agoniste, généralement **réversible** (surmontable) par augmentation de la concentration de l'agoniste
- Non compétitif : liaison au niveau d'un site différent du site d'action de l'agoniste, généralement **irréversible** (insurmontable) malgré une augmentation de la concentration de l'agoniste
 - Effet allostérique : modification de la conformation du récepteur par une liaison à forte affinité ou covalente de l'antagoniste

Antagoniste compétitif



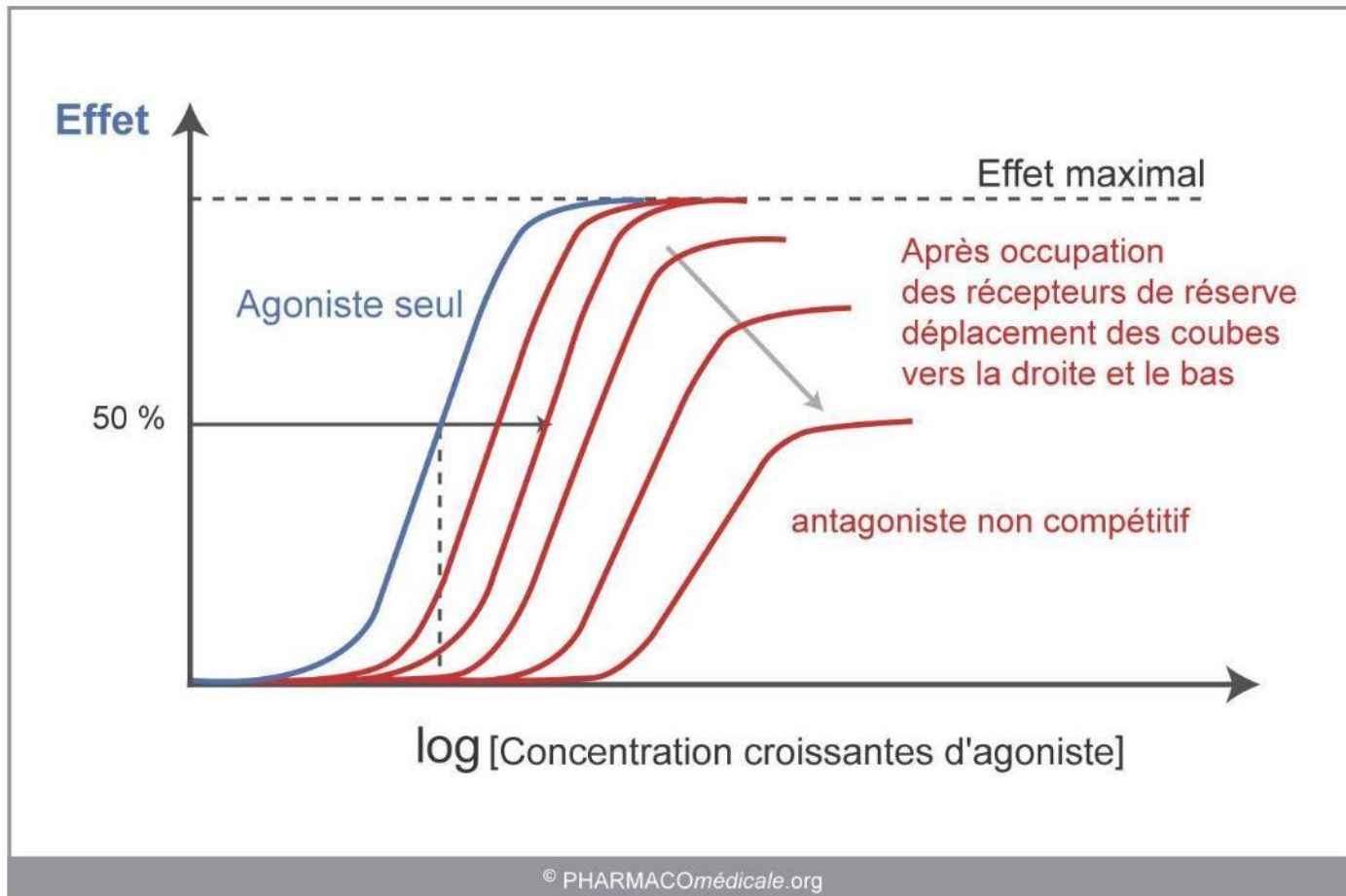
- L' EC_{50} augmente avec la concentration en antagoniste compétitif (diminution de la puissance)
- L' E_{max} n'est pas modifiée

Antagoniste non compétitif (absence de récepteurs de réserve)



- L' E_{max} est diminuée
- L' EC_{50} reste stable ou augmente avec la concentration en antagoniste compétitif (diminution de la puissance)

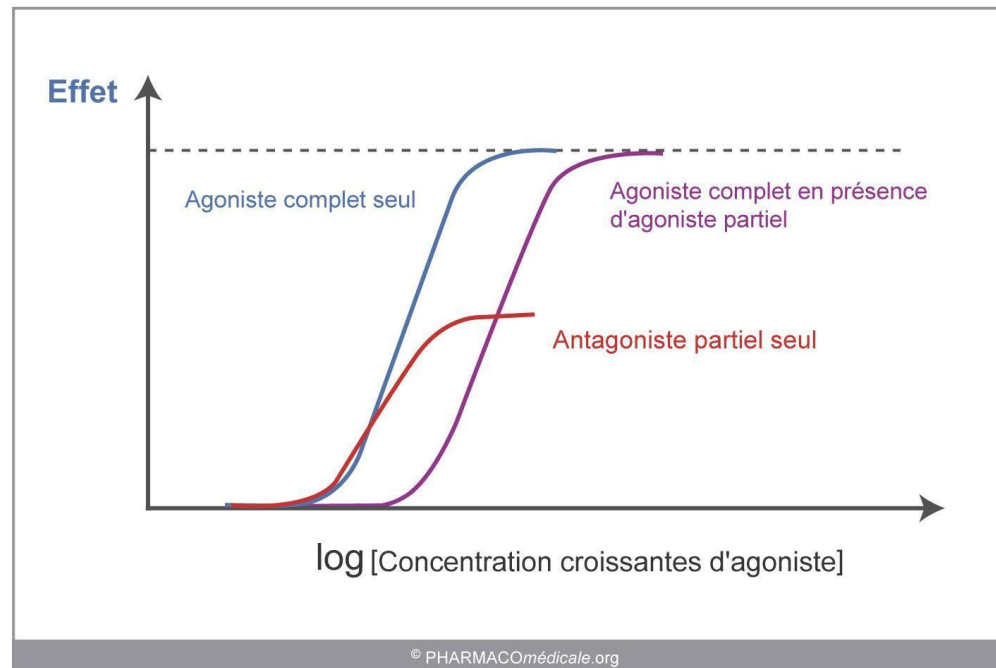
Antagoniste non compétitif (présence de récepteurs de réserve)



- L' EC_{50} augmente avec la concentration en antagoniste compétitif (diminution de la puissance)
- L' E_{max} n'est pas modifiée tant que des récepteurs de réserve sont présents
- Une fois tous les récepteurs de réserve occupés, diminution de l' E_{max}

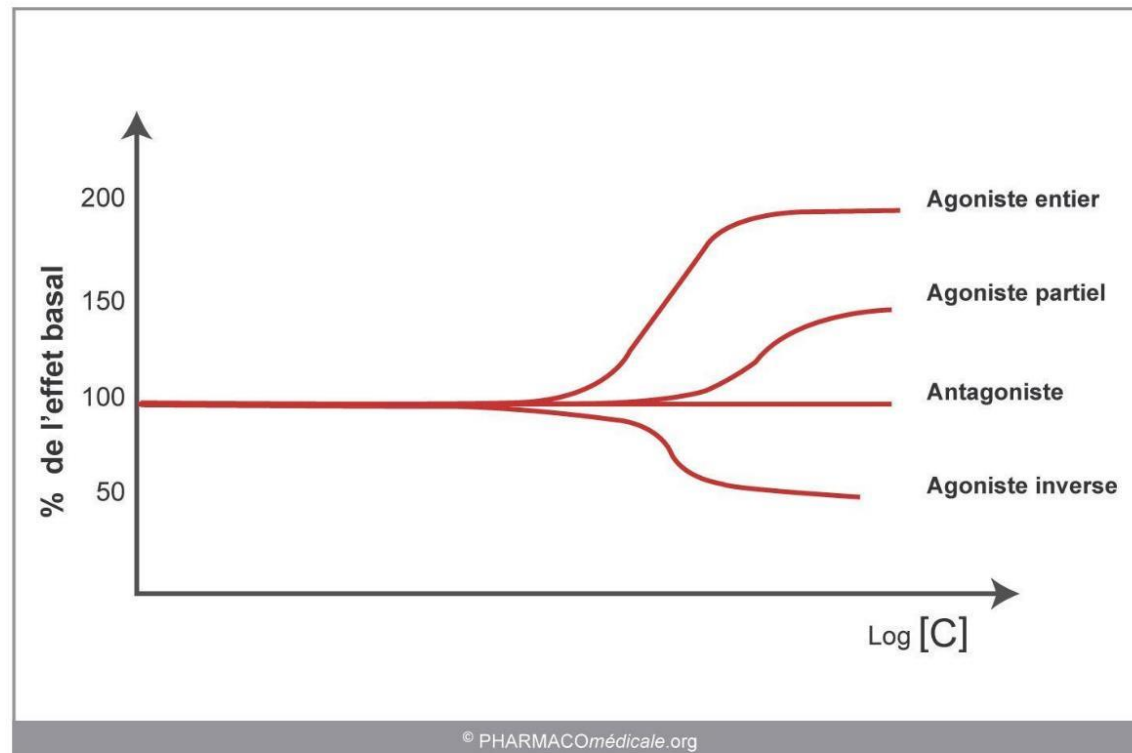
Agonistes partiels en tant qu'antagonistes

- Un agoniste partiel en présence d'un agoniste complet produira les mêmes effets qu'un antagoniste compétitif
 - Récepteurs μ opioïdes et morphine (agoniste complet) + buprénorphine (agoniste partiel) → la buprénorphine diminue l'effet analgésique de la morphine



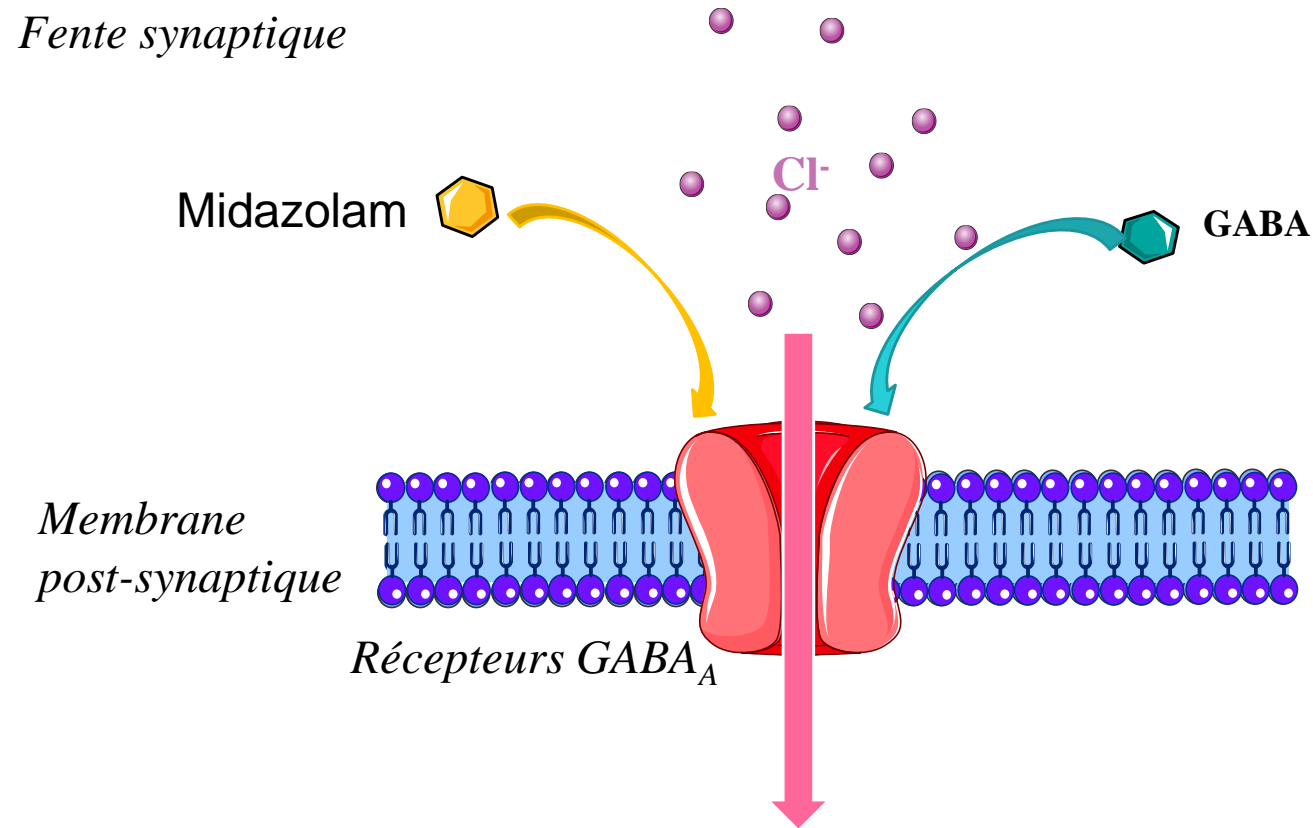
8-Activité basale et agoniste inverse

- Activité basale du récepteur : production du signal en l'absence de liaison avec un agoniste
- L'agoniste inverse inhibe l'activité spontanée du récepteur



9-Agoniste allostérique ou coagoniste

Fente synaptique



→ Fixation du GABA sur son site d'action

→ Fixation du midazolam sur son site de liaison qui est différent de celui du GABA

→ Le midazolam amplifie le mouvement de Cl⁻ induit par le GABA

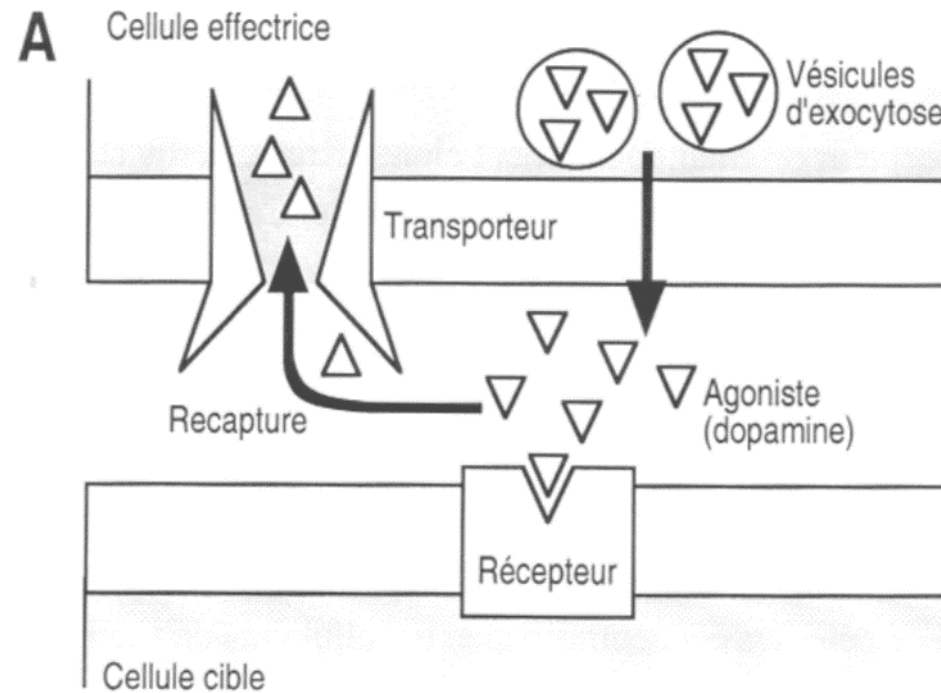
III - Mécanismes moléculaires de régulation des récepteurs

Régulation des récepteurs

- Permet de moduler la durée et l'intensité du signal
- Survient à différents niveaux
 - Agonistes
 - Récepteurs
 - Protéines G
 - Voies de signalisation

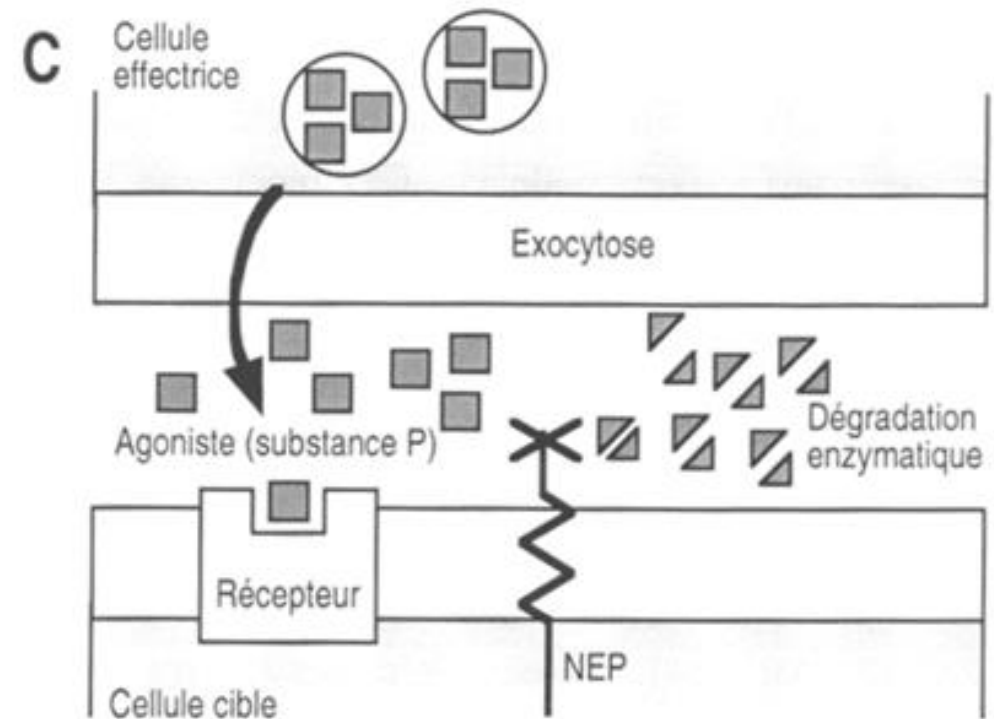
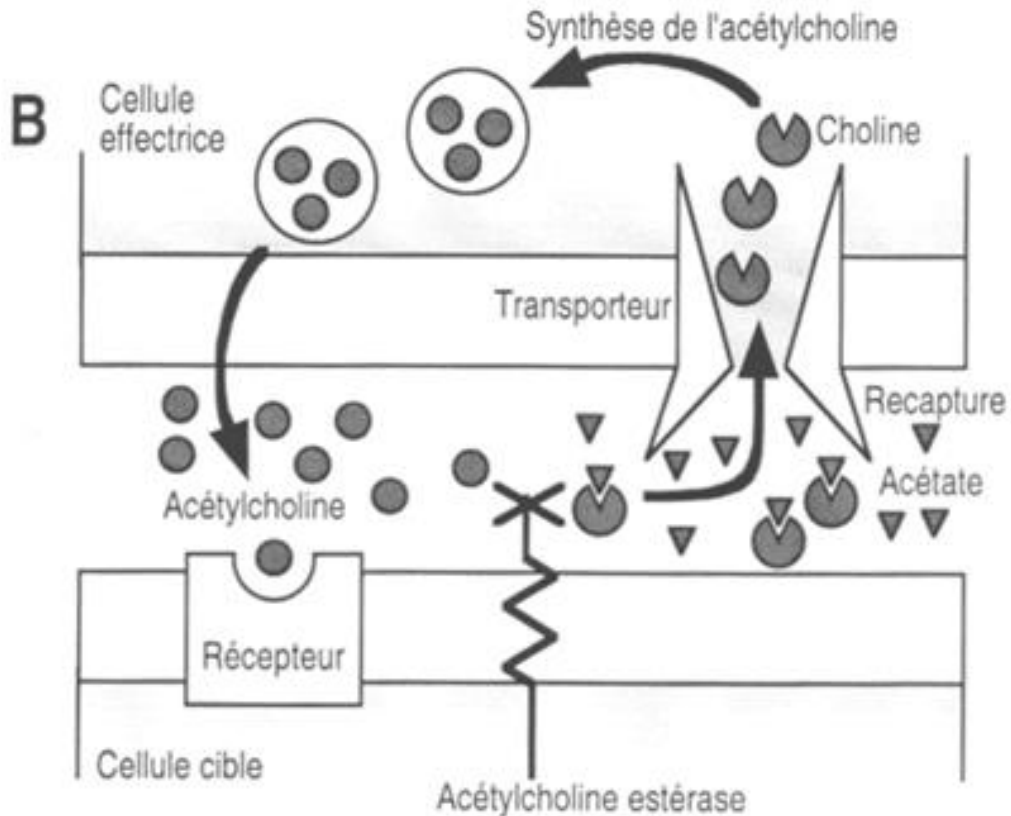
1 - Régulation de l'agoniste

- Systèmes de recapture
 - Pré-synaptique : NA, dopamine, 5-HT



1-Régulation de l'agoniste

- Dégradation extracellulaire
 - Protéases spécifiques : acétylcholinestérase
 - Protéases non spécifiques : endopeptidases



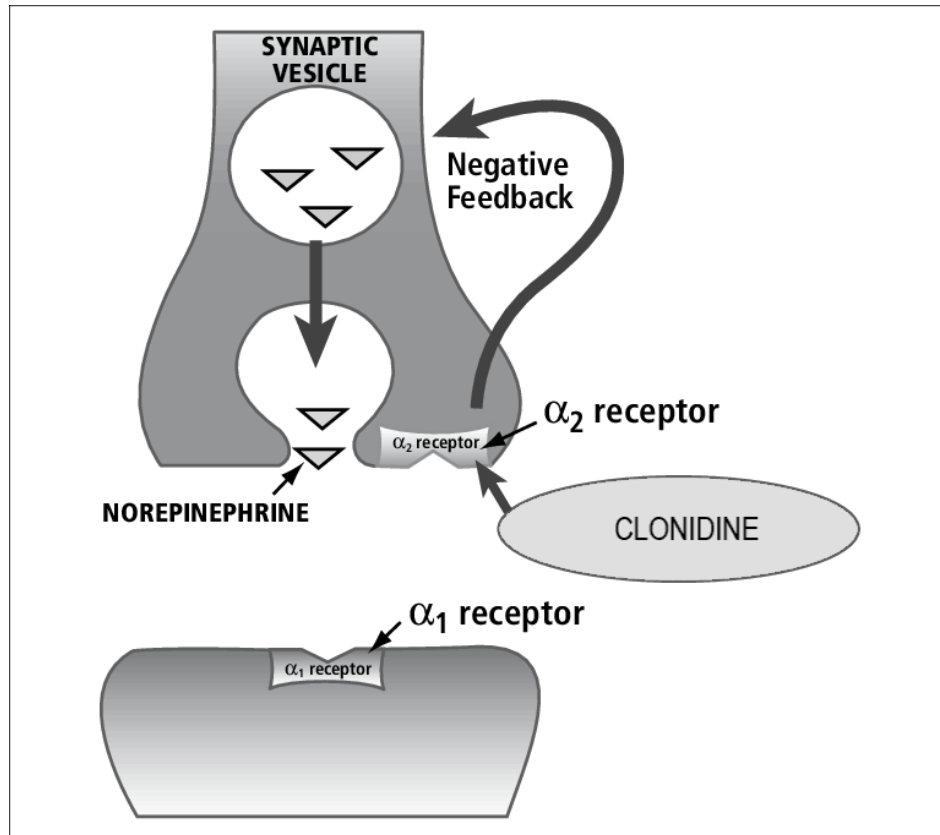
2 - Variabilité de la réponse liée aux récepteurs

- Hypersensibilisation
- Tolérance
- Tachyphylaxie

Hypersensibilisation

- Lorsqu'un récepteur est antagonisé par un médicament (antagoniste du récepteur ou inhibition du ligand naturel)
- *Upregulation* du récepteur : la diminution du signal entraîne une augmentation de la synthèse du récepteur
- Lorsque l'effet antagoniste est levé (arrêt du médicament), libération importante du ligand naturel
- Nombre de récepteur total augmenté + concentration élevée en ligand → **effet rebond** (inversion de l'effet physiologique recherché par l'administration du médicament)
 - Ex : clonidine, β -bloquants

Exemple de la clonidine (anti-hypertenseur d'action centrale)



- Agoniste des récepteurs α -2 adrénergiques présynaptiques
- Inhibition de la libération de noradrénaline (NA)
- *Upregulation* : \nearrow nombre de récepteurs α -1 adrénergiques post-synaptiques
- Arrêt de la clonidine : $\nearrow\nearrow\nearrow$ liaisons NA-récepteurs
- Effet rebond : poussée hypertensive

Comment éviter ce phénomène ?

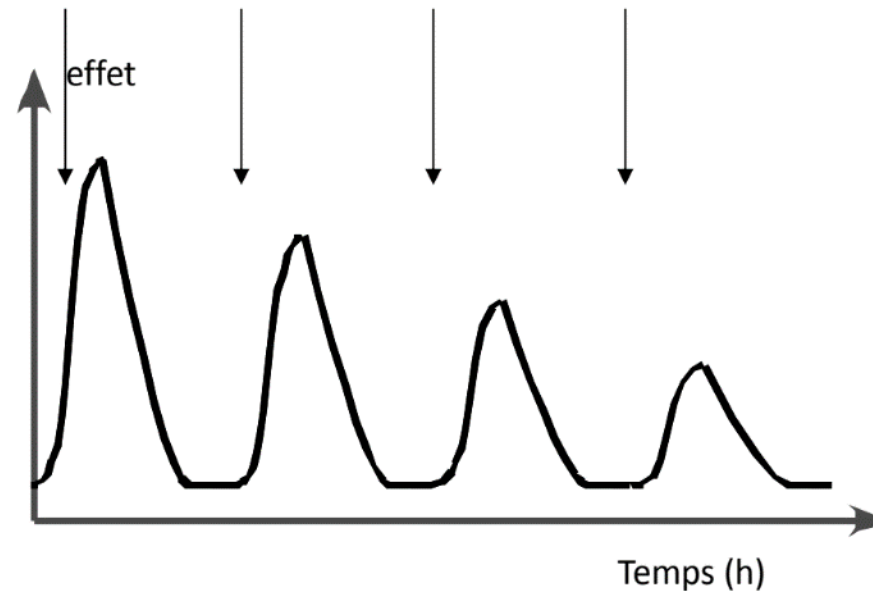
- Pas d'arrêt brutal du traitement
- Diminution progressive des doses

Tolérance

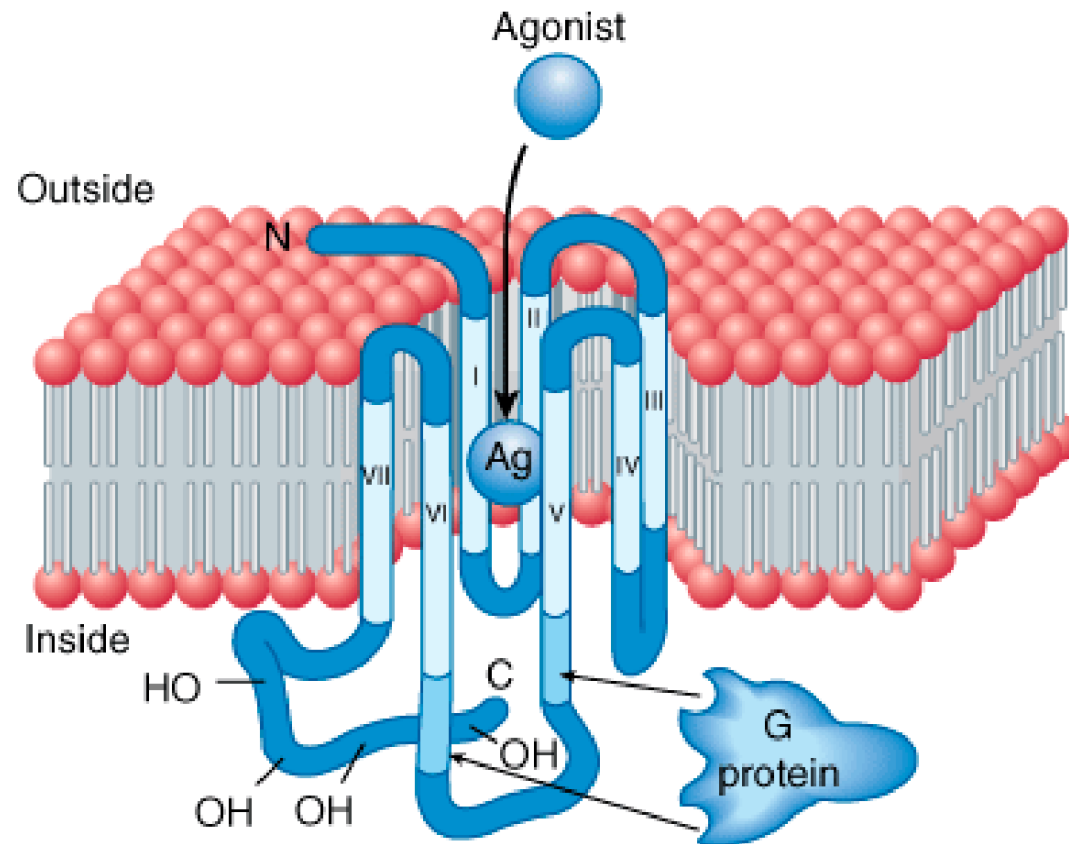
- **Lente** diminution de la réponse à une même dose de médicament lors d'une administration prolongée (occupation prolongée du récepteur par un agoniste)
- Il est donc nécessaire d'augmenter les doses pour obtenir le même effet
- Mécanismes
 - **Désensibilisation des récepteurs** : diminution de la réponse suite à la stimulation répétée des récepteurs (à dose équivalente)
 - **Downregulation du récepteur** : la stimulation constante entraîne une diminution de la synthèse du récepteur et/ou l'augmentation de leur dégradation
 - **Découplage récepteur-effecteur** : phosphorylation du récepteur

Tachyphylaxie

- **Rapide** diminution de la réponse après des administrations répétées (dès les premières doses)
- Mécanisme : épuisement du stock de médiateur endogène



3 – Variabilité de la réponse liée aux récepteurs à protéine G



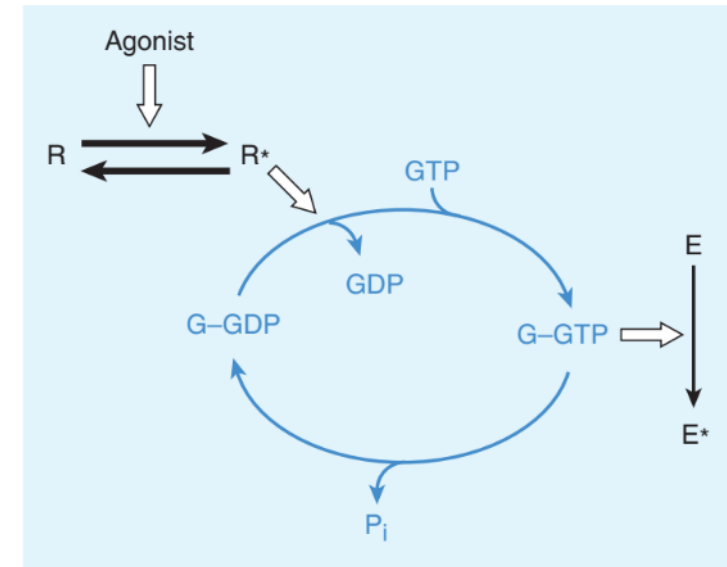
Récepteurs à protéine G

- Liaison du **ligand** au **récepteur**
- Le **récepteur** active la **protéine G** (*GTP-binding protein*)
- La **protéine G** activée modifie l'activité d'un **effecteur** (enzyme, canal ionique)
- Cette modification entraîne une variation de la concentration intracellulaire en **second messenger** (AMPc, Ca²⁺, phosphoinositides)
- Le **second messenger** va déclencher une **réponse cellulaire**

Protéine G	Récepteur	Effecteur/2 nd messenger
G _s	Amines β-adrénergiques, histamine, sérotonine, glucagon...	↗ adénylyl cyclase → ↗ AMPc
G _{i1} , G _{i2} , G _{i3}	Amines α-adrénergiques, acétylcholine (muscarinique), opioïdes, sérotonine...	↘ adénylyl cyclase → ↘ AMPc Ouverture canaux K ⁺ cardiaques → ↘ fréquence cardiaque
G _{olf}	Odorants (épithélium olfactif)	↗ adénylyl cyclase → ↗ AMPc
G _o	Neurotransmetteurs du cerveau (pas encore identifiés)	Non déterminés
G _q	Acétylcholine (muscarinique), bombésine, sérotonine (5-HT ₂)...	↗ phospholipase C → ↗ IP ₃ , diacylglycérol, Ca ²⁺ cytoplasmique
G _{t1} , G _{t2}	Photons (cônes et bâtonnets rétiniens)	↗ GMPc phosphodiesterase → ↘ GMPc (phototransduction)

Protéine G

- Hétérotrimère lié au GDP (forme inactive)
- Quand le récepteur est activé, libération du GDP et fixation au GTP (forme active)
- Activation de l'effecteur
- Hydrolyse du GTP en GDP
- Impact de la durée de la liaison de la protéine G au GTP → **amplification du signal**



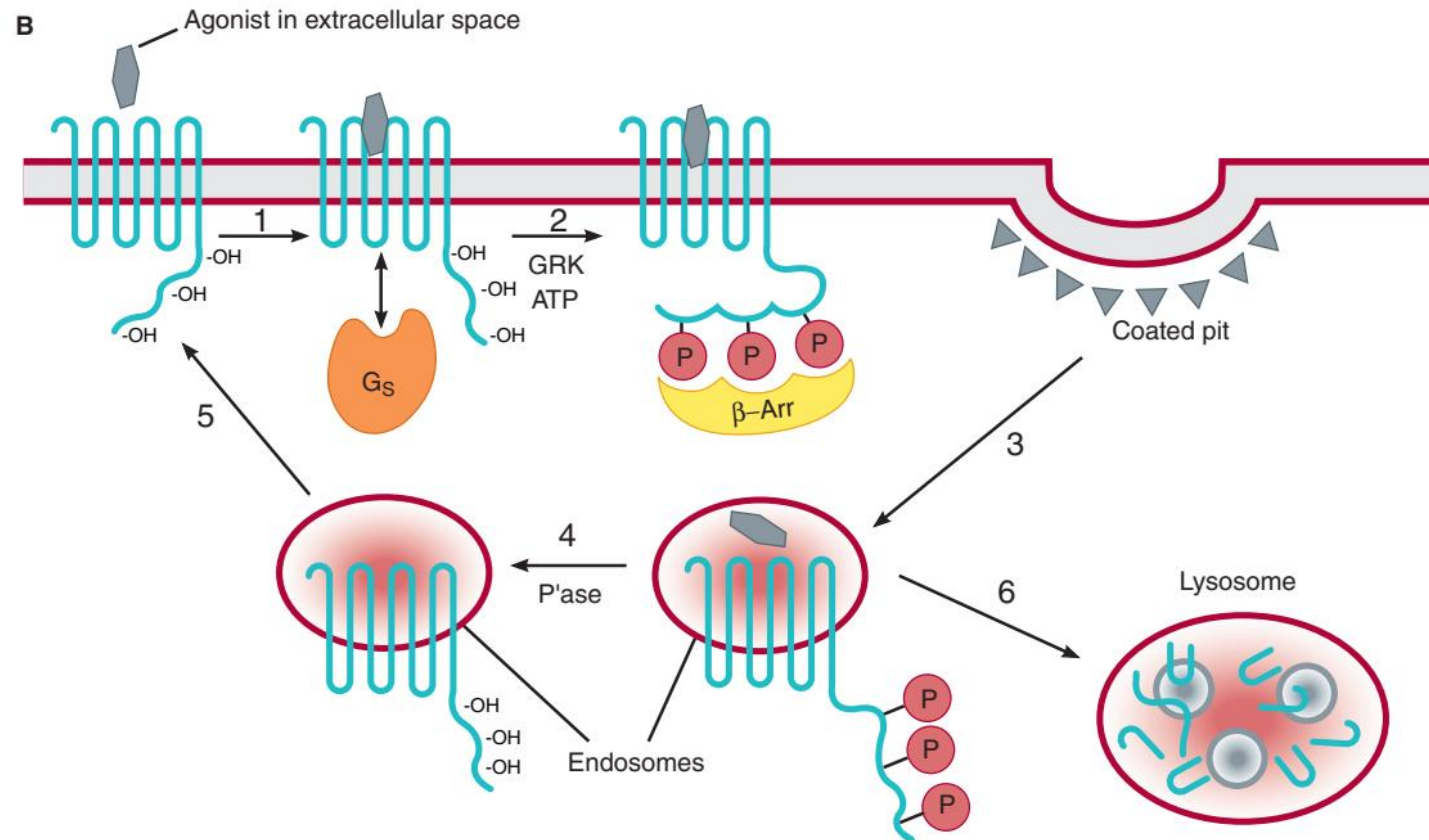
Régulation des récepteurs à protéine G

- **Phosphorylation du récepteur** par deux types de protéines kinases
 - **GRK** : *G-protein coupled receptor kinases*
 - **Phosphorylases activées par les 2nd messagers**
 - Protéines kinases C (PKC)
 - Protéines kinases A (PKA)

GRK

- Famille des sérines-thréonines kinases
- Phosphorylation des récepteurs à protéine G actifs (occupés par un ligand) → inactivation
- Fixation d'arrestines sur ces récepteurs, ce qui favorise l'endocytose
- Après internalisation, le récepteur est :
 - Déphosphorylé puis « recyclé » (retour au niveau de la membrane plasmique)
 - Détruit par les lysosomes : *downregulation*
- **Désensibilisation homologue** : n'est effective que sur les récepteurs liés à un ligand

Désensibilisation des récepteurs à protéine G : récepteur β -adrénergique



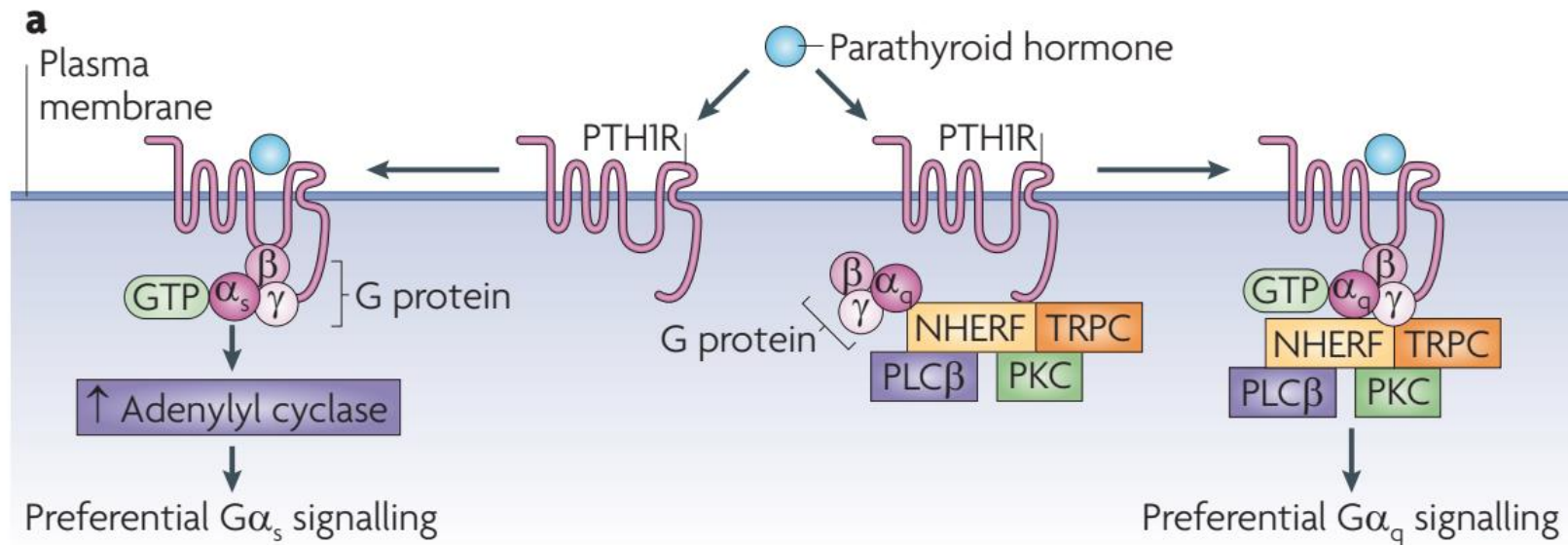
Protéines kinases A et C

- Activées par des 2nd messagers
 - **PKA** : AMPc
 - **PKC** : DAG, Ca²⁺
- Les récepteurs à protéines G augmentent la production de 2nd messagers → activation des PKA/PKC → phosphorylation des récepteurs → fixation de β -arrestines → internalisation des récepteurs
→ **mécanisme de *feedback* négatif**
- Mais peuvent également phosphoryler d'autres types de récepteurs à protéine G

Facteurs de régulation

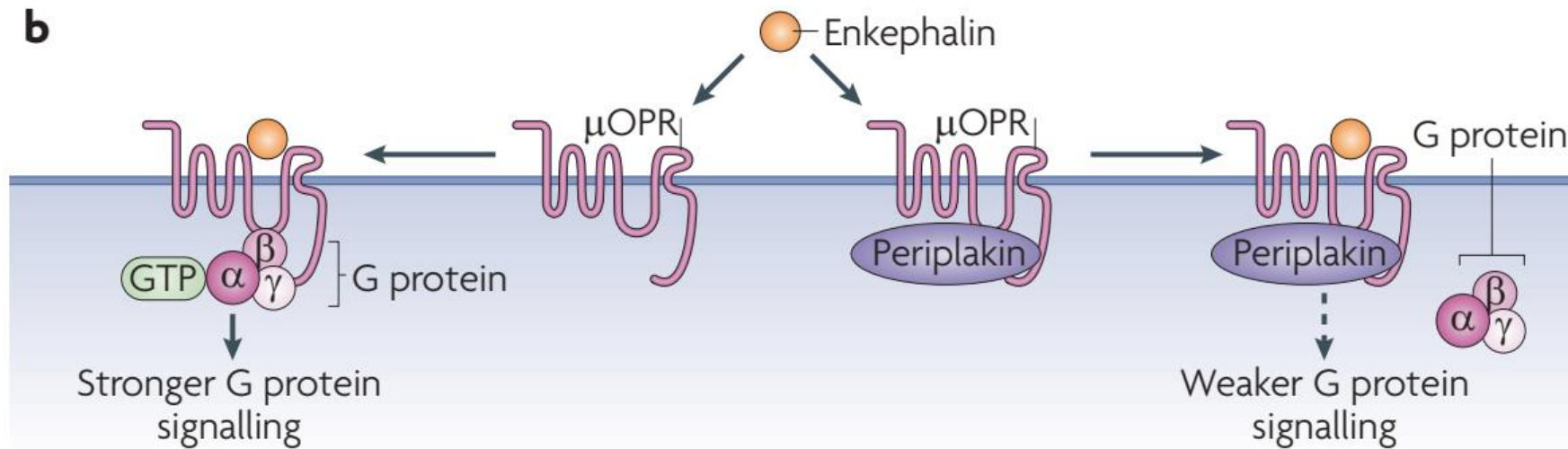
- Protéines pouvant moduler
 - L'intensité ou la durée du signal
 - La voie de signalisation du récepteur à protéine G
 - Le trafic post-endocytose
- Exemples
 - *Na⁺-H⁺ exchange regulatory factor* (NHERF)
 - Périplakine
 - *GPRC-associated sorting protein 1* (GASP1)

4 - Modification de la voie de signalisation



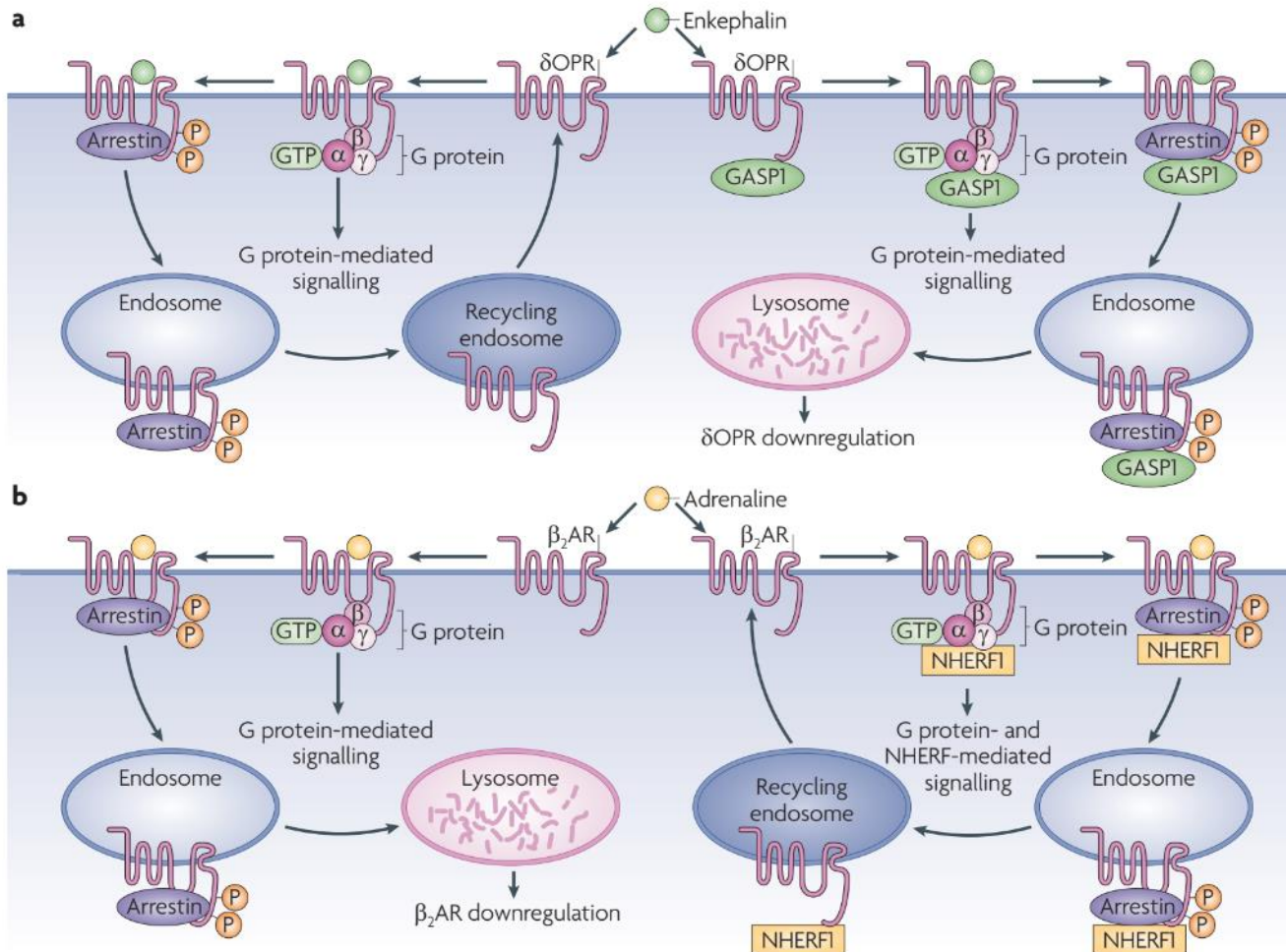
En présence de *Na⁺-H⁺ exchange regulatory factor* (NHERF), voie $G\alpha_q$ privilégiée

Modification de l'intensité du signal



La périplakine diminue l'intensité du signal

Modification du trafic post-endocytose



GPRC-associated sorting protein 1 (GASP1) favorise la destruction des récepteurs après internalisation

$\text{Na}^+\text{-H}^+$ exchange regulatory factor (NHERF) favorise le recyclage des récepteurs après internalisation

Régulation de la « spécificité » du récepteur

- Protéines RAMP (*receptor activity modifying protein*)
- Sont coexprimées avec certains récepteurs à protéines G
- Protéines transmembranaires
- Vont modifier le type de ligand se liant au récepteur

- Exemple
 - Récepteur à la calcitonine CALCR
 - Les complexes RAMP-CALCR sont activés préférentiellement par l'amyline

Régulation de la « spécificité » du récepteur

