

# PHARMACOMÉTRIE

## CORRECTION

**QCM 1. Concernant le KI, indiquez le caractère vrai ou faux des affirmations suivantes:**

Réponses: ACDE

- A. Il est calculé à partir de l'IC<sub>50</sub>.
- B. ~~Il permet de calculer l'IC<sub>50</sub>.~~
- C. Il est propre à chaque molécule.
- D. Il représente une constante d'inhibition.
- E. Plus il est faible plus l'affinité de ligand froid pour le récepteur est forte.

**QCM 2. A propos de l'interaction ligand-récepteur, il est exact que:**

Réponses: CD

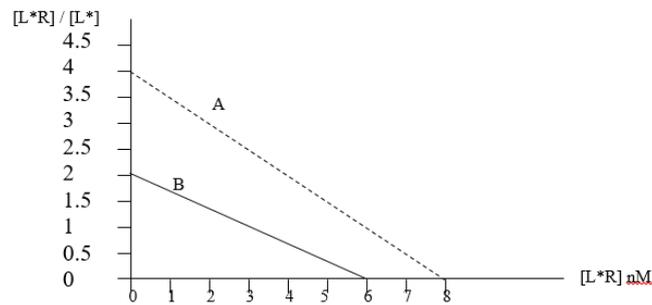
- A. Pour une concentration de ligand libre L égale à 2 KD, 100% des récepteurs sont occupés.  
**Surtout pas, il faut environ 20 Kd**
- B. Le Bmax représente la liaison totale (liaison spécifique + liaison non spécifique) du ligand à saturation du récepteur. **Liaison spécifique seulement !**
- C. L'hyperbole de Langmuir est une courbe de saturation qui représente la liaison spécifique du ligand au récepteur en fonction de la concentration en ligand libre L.
- D. Le paramètre d'affinité Ki d'un ligand non radioactif est calculé à partir de la CI<sub>50</sub>, elle-même obtenue par des expériences d'inhibition compétitive.
- E. Le kD est un paramètre ~~d'activité.~~ **D'affinité**

**QCM 3. A propos d'une expérience de saturation à l'équilibre entre un ligand radiomarqué L\* et un récepteur R, il est exact que:**

Réponses: E

- A. La mesure de la radioactivité donne la liaison spécifique L\*R. **Liaison totale**
- B. La liaison non spécifique est mesurée en présence de ligand radiomarqué en excès. **Froid**
- C. La liaison spécifique augmente ~~proportionnellement~~ à la quantité de L\*. **Saturable !**
- D. La courbe représentant la liaison totale présente un plateau de saturation. **Non ! Liaison totale non saturable !!**
- E. La courbe représentant la liaison spécifique présente un plateau de saturation.

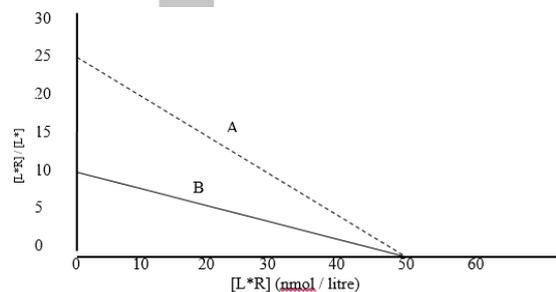
QCM 4. Les 2 expériences suivantes concernent 2 molécules A et B, ligands d'un même récepteur. Parmi les propositions suivantes, il est exact que:



Réponses: ACD

- A. L'échantillon dans lequel le ligand A est ajouté contient plus de récepteurs que l'expérience dans laquelle on ajoute le ligand B.
- B. Il s'agit d'une expérience d'inhibition compétitive. **Expérience de saturation à l'équilibre (Scatchard).**
- C. A a une affinité plus importante pour son récepteur que B. **Le  $K_D$  est plus faible**
- D. Le  $K_D$  de A est de 2 nM.
- E. Le  $K_D$  de B est de 3. **L'unité !!!**

QCM 5. Les résultats de 2 expériences de saturation indépendantes pour un seul et même récepteur R

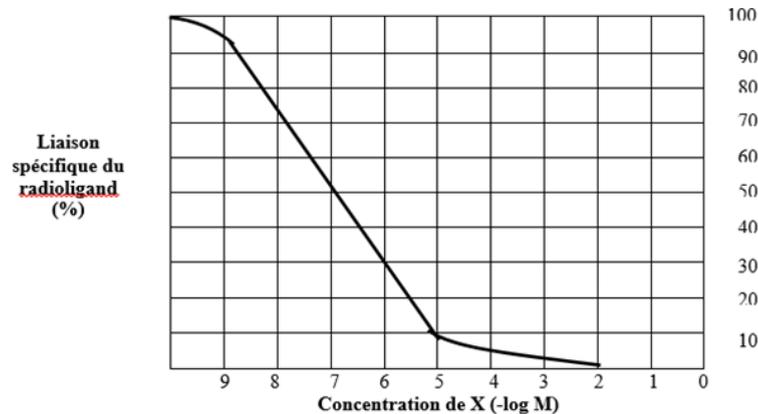


avec deux ligands radioactifs ( $L^*$ ) appelés A (droite en pointillés) et B (droite pleine) sont représentées dans le graphique ci-dessous. On peut affirmer que :

Réponses: BD

- A. Cette figure correspond à un isotherme de Langmuir. **Linéarisation de Scatchard.**
- B.  $B_{max}$  est égal à 50 nM/L.
- C. B a plus d'affinité pour le récepteur que A. **L'inverse**
- D. Le  $K_D$  de B est de 5 nM.
- E. B peut saturer 2,5 fois moins de récepteurs que A. **Les deux peuvent saturer la même quantité de récepteurs ! (Même  $B_{max}$ ) mais pas à la même vitesse (puissance différente) !**

QCM 5. A l'issue de l'expérience d'inhibition compétitive sur un récepteur réalisée en présence de la molécule X et d'un radioligand (utilisé à la concentration de 8 nM, dont le KD est de 2nM), on obtient le graphique suivant :



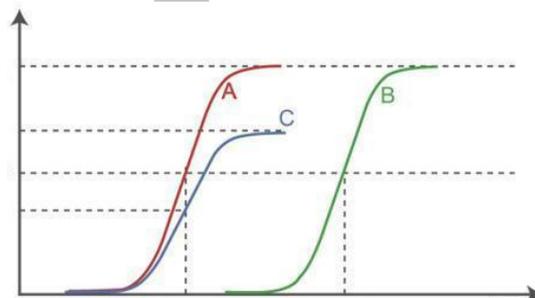
Réponses: BC

- A.  $KI = 1.10^{-7} M$ .
- B.  $KI = 0,2.10^{-7} M$ .
- C. On peut en déduire que X déplace la radioligand du récepteur.
- D. La  $CE_{50}$  est égale à  $1.10^{-7} M$ . **IC<sub>50</sub>**
- E. On peut déduire que X est un antagoniste. **Non ! C'est une expérience de liaison, en aucun cas on ne peut déduire l'activité !!**

QCM 6. A propos de l'activité des agonistes, il est exact que:

Réponses: ADE

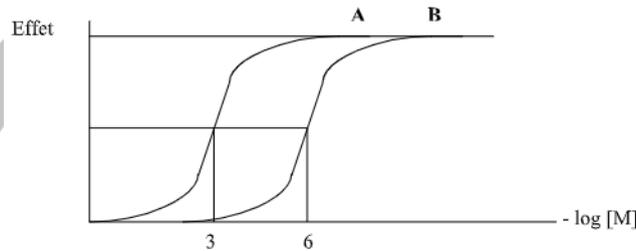
- A. Un agoniste partiel est toujours moins efficace qu'un agoniste plein.
- B. Un agoniste plein est toujours plus puissant qu'un agoniste partiel. **Non ! La puissance n'a aucun lien avec l'activité.**
- C. Un agoniste est d'autant plus efficace que la valeur de sa  $CE_{50}$  est faible. **Efficacité = activité =/ puissance**
- D. L'efficacité d'un agoniste plein est toujours plus faible en présence d'un antagoniste insurmontable.
- E. La puissance d'un agoniste plein est toujours plus faible en présence d'un antagoniste surmontable.



QCM 7. A propos du graphique ci dessous représentant l'effet en fonction de la concentration en ligand A, B ou C, il est exact que:

Réponses: BC

- A. A et B ont la même puissance.
- B. A et C ont la même puissance.
- C. C est un agoniste partiel.
- D. Si on mettait A en présence de C on obtiendrait un graphique semblable au graphique B.
- E. A est plus puissant que C.



**QCM 9. A propos du graphique ci dessous, il est exact que:**

Réponses: ACD

- A. A est plus puissant que B.
- B. A est plus efficace que B.
- C. A a une meilleure activité intrinsèque que B.
- D. Si B représente la morphine, A peut représenter le fentanyl.
- E. Si B représente la morphine, A peut représenter la codéine.

**QCM 10. A propos de la pharmacométrie, il est exact que:**

Réponses: BC

- A. Elle caractérise l'effet d'un médicament de manière ~~qualitative~~. **Quantitative**
- B. Les expériences de binding (liaison) nécessitent l'atteinte d'un équilibre régi par la loi d'action de masse.
- C. Le  $k_D$  peut se mesurer sur l'isotherme de Langmuir.
- D. La représentation de Scatchard permet de calculer le  $k_D$ , le coefficient de la droite est égale à  $1/k_D$ .  **$-1/k_D$**
- E. Plus le  $k_D$  est fort plus l'affinité du ligand pour le récepteur est ~~forte~~. **Faible**

ANNALES SUR CE CHAPITRE

**Purpan 2011. Concernant les caractéristiques pharmacologiques des cibles spécifiques des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponses: ACD

- A. Le  $K_d$  correspond à la concentration en ligand occupant 50% des récepteurs.
- B. Plus le  $K_d$  est grand plus l'affinité du ligand pour la cible est ~~grande~~. **Faible**

- C. Un médicament spécifique n'interagit qu'avec une seule cible.
- D. La sélectivité disparaît généralement aux fortes doses.
- E. Un ligand allostérique se lie sur le ~~même site~~ que le ligand endogène. **Site différent**

**Purpan 2011. A propos des agonistes des récepteurs couplés aux protéines G, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponses: AC

- A. Les agonistes entiers ont la même activité intrinsèque que le ligand naturel.
- B. Les antagonistes partiels ont une activité intrinsèque inférieure à zéro. **Inférieure à 1 mais supérieure à 0**
- C. La mise en évidence de l'effet d'un antagoniste neutre nécessite la stimulation préalable du récepteur.
- D. Un agoniste inverse reproduit les effets du ligand naturel. **Effets inverses**
- E. La puissance décrit leur capacité à déterminer des effets maximum variables. **Non ! l'effet max est déterminé par l'activité (=efficacité) ! Pas par la puissance.**

**Ranguel 2011. Concernant la caractérisation et la quantification des effets des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponses: ABD

- A. L'effet d'un antagoniste compétitif peut être totalement surmonté en augmentant les doses d'agoniste.
- B. Le mécanisme d'action d'un agoniste inverse passe par la suppression de l'activité constitutive d'un récepteur.
- C. Si la  $CE_{50}$  de l'isoprénaline est de 100 nM et celle de l'adrénaline de 1 M, cela signifie que l'adrénaline est dix fois plus puissante que l'isoprénaline. **L'isoprénaline est plus puissante**
- D. Plus le rapport  $CE_{50}$  / concentration toxique 50 est proche de 1, plus l'index thérapeutique est faible.
- E. L'effet pharmacodynamique d'un médicament est strictement proportionnel au nombre de récepteurs présents dans un système expérimental. **Penser aux récepteurs de réserve !**

**Purpan 2012. Concernant la caractérisation et la quantification des effets des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponses: BCE

- A. L'activité intrinsèque d'un agoniste d'un récepteur dépend de son KD. **Le KD est un paramètre d'affinité pas d'activité !**
- B. Sachant que la codéine est dix fois moins puissante que la morphine, l'effet sur la douleur de 0,1 milligrammes de morphine est équivalent à celui de 1 milligramme de codéine.
- C. Les benzodiazépines et l'alcool sont des modulateurs allostériques renforçant (coopération positive) le courant entrant chlore associé à la stimulation du récepteur de type A du GABA.
- D. Les médicaments de la famille des dihydropyridines inhibent les canaux ~~sodiques~~ **VOV**. **Calciques de type L**

- E. La courbe dose-réponse d'un agoniste d'un récepteur sera décalée vers la droite si elle est réalisée en présence d'une dose fixe d'un antagoniste de ce récepteur.

**Purpan 2012. Concernant la caractérisation et la quantification des effets des médicaments, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponses: ABC

- A. Un antagoniste réduisant de 50% l'effet maximum de l'agoniste d'un récepteur est dit : antagoniste insurmontable et non compétitif.
- B. La  $CE_{50}$  d'un agoniste est calculé à partir de son effet maximum.
- C. La  $pD_2$  est le logarithme décimal négatif de la concentration en antagoniste inhibant 50% de l'effet maximal de l'agoniste.
- D. Un agoniste partiel est toujours moins puissant qu'un agoniste plein. **Toujours moins efficace !**
- E. A une dose égale à au moins deux fois leur  $DE_{50}$ , la buprénorphine ( $DE_{50}$  : 1 mg) et la codéine ( $DE_{50}$  : 10 mg) ont le même effet antalgique. **Non ! La buprénorphine est un agoniste partiel !**

**Purpan 2013. Soit une molécule X capable d'inhiber la liaison de la [3H]-Morphine sur un récepteur membranaire et possédant une  $EC_{50}$  de  $10^{-8}$  M ( $EC_{50}$  morphine :  $10^{-7}$  M) avec une activité intrinsèque égale à 0.4 par rapport à la morphine. Concernant X, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?**

Réponses: AE

- A. X est un agoniste partiel d'un récepteur opiacé.
- B. On peut affirmer que X est un modulateur allostérique du récepteur de la morphine. **Rien ne nous l'indique**
- C. On incube à l'équilibre le récepteur avec une concentration saturante de morphine et un excès de X. Dans ces conditions l'effet maximum de la morphine (en pourcentage par rapport à celui de la morphine seule) sera de ~~60%~~. **40% ! (AI de 0,4)**
- D. La morphine est plus puissante que la molécule X sur ce récepteur. **X est plus puissante (regarder l' $EC_{50}$  pas l'activité !!**
- E. En thérapeutique, on pourra utiliser X pour le traitement de la douleur.

**Purpan 2013. Concernant les ligands des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponses: BD

- A. Plus l' $EC_{50}$  est petite, plus l'activité intrinsèque sera importante.  **$EC_{50}$  n'est pas lié à l'activité mais à la puissance!!**
- B. Un antagoniste qui diminue l' $E_{max}$  d'un agoniste est dit non compétitif.
- C. Si l' $IC_{50}$  d'une molécule est de 12 nM, dans une expérience de compétition utilisant un ligand radioactif ayant un  $K_d$  de 0,5 nM à une concentration de 1 nM, la valeur de  $K_i$  de cette molécule est ~~6~~ nM. **4nM**
- D. Un ligand ayant une activité intrinsèque de 0,3 peut être qualifié d'antagoniste partiel.
- E. Dans une expérience de saturation d'un ligand radioactif, la liaison totale du ligand est saturable. **La liaison totale n'est jamais saturable !!!**

Rangueil 2013. Concernant la molécule suivante (M) interagissant avec un RCPG, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :

Réponses: B

- A. Si le  $K_d$  de M est 10 fois plus petit que celui d'une molécule de référence, on peut en conclure qu'il s'agira d'un agoniste entier.  **$K_d$  est un paramètre d'affinité pas d'activité !!**
- B. Si M a un  $K_i$  de 2,5 nM et qu'elle augmente l' $EC_{50}$  d'un agoniste de référence d'un facteur 10 sans modifier l' $E_{max}$  de celui-ci (quelque soit sa concentration), on peut affirmer que M est un antagoniste compétitif.
- C. Si M diminue la production d'AMPc intracellulaire, son effet passe uniquement par la protéine  $G_i$ . **Ca pourrait être aussi  $G_o$ ...**
- D. HP.
- E. HP.

Rangueil 2013. Concernant un récepteur couplé aux protéines G (RCPG), quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :

Réponses: ABD

- A. La valeur de l' $IC_{50}$  d'un antagoniste est de  $3 \times 10^{-8}$  M dans une expérience de compétition utilisant, à la concentration 10 nM un ligand radioactif dont le  $K_d$  est de 5 nM. La valeur du  $K_i$  de cet antagoniste est de 10 nM.
- B. Si l' $EC_{50}$  d'une molécule A est  $10^{-6}$  M et celle d'une molécule B est de  $10^{-7}$  M, on peut affirmer que la molécule B est plus puissante que la A.
- C. Sur un RCPG donné, un médicament dont le  $K_d$  est 1 nM est plus puissant qu'un médicament dont le  $K_d$  est 10 nM. **Le  $K_d$  n'est pas un paramètre de puissance mais d'affinité!**
- D. Une molécule mélangée à un agoniste et qui décale vers la droite la courbe concentration/effet sans modifier l' $E_{max}$  de cet agoniste est un antagoniste compétitif.
- E. Sur une transformation de Scatchard, l'intersection de la droite liant les points expérimentaux avec l'ordonnée donne la valeur du  $B_{max}$ . **Intersection avec l'abscisse !**

Purpan 2014. Concernant les résultats de l'expérience de compétition à l'équilibre de la liaison de la  $[^3H]$ -adrénaline sur un récepteur adrénergique par une molécule X décrits dans la figure, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :

Réponses: A

- A. La valeur de l' $IC_{50}$  de X est 100 nM.
- F. Sachant que la concentration de  $[^3H]$ -adrénaline utilisée est de 3 nM et son  $K_d$  de 1 nM, la valeur du  $K_i$  de X est 50 nM. **25 nM**
- G. Cette expérience montre que la molécule X est un antagoniste du récepteur occupé par la  $[^3H]$ -adrénaline. **Non cette expérience est une expérience de liaison (affinité) qui ne présage en rien de l'activité !**
- H. Dans la même expérience, une molécule Y (non représentée sur la figure) a un  $K_i$  de 5 nM. On peut conclure que Y est plus puissante que X. **Le  $K_i$  n'est pas un paramètre de puissance**
- I. Cette expérience démontre que le récepteur sur lequel se lie la  $[^3H]$ -adrénaline est de type beta-adrénergique. **Il peut s'agir d'un autre type de récepteur à l'adrénaline.**

**Purpan 2014.** Dans l'expérience dont les résultats sont représentés dans la figure ci-dessous, on a testé l'effet bronchodilatateur de l'adrénaline utilisée seule (A) ou de l'adrénaline en présence d'une concentration identique de deux antagonistes B et C. Concernant cette expérience, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :

Réponses: AB

- A. L'activité intrinsèque de A est égale à 1.
- B. L'antagoniste B rajouté à l'adrénaline (courbe A + B) est un antagoniste compétitif.
- C. L'antagoniste C rajouté à l'adrénaline (courbe A + C) est un antagoniste **surmontable**.
- D. Si on mélange les deux antagonistes (B et C) avec l'adrénaline et qu'on répète l'expérience on obtiendrait une courbe similaire à la courbe **A+B. A+C car C est insurmontable.**
- E. L'expérience démontre que l'antagoniste C se lie de façon covalente au récepteur alpha-adrénergique de l'adrénaline. **La bronchodilatation induite par l'adrénaline passe par les récepteurs B adrénergiques.**

**Ranguel 2014.** Concernant l'expérience dont les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous quelle(s) est (sont) la (les) propositions exactes ? :

Réponses: BCE

- A. La puissance de la molécule A est de ~~10 nM~~. **100 nM**
- B. La molécule A est 100 fois moins puissante que B.
- C. Si A et B agissent sur la même cible, B est un antagoniste partiel de cette cible.
- D. Si une molécule C (non représentée sur la figure) supprime totalement les effets de A sans modifier l'effet de B, on peut en conclure que A et B agissent sur la même cible. **Au contraire.**
- E. L'activité intrinsèque de B est 0,5.

**Purpan 2015.** Concernant la figure ci-dessous, quelle(s) est (sont) la (les) propositions exactes? :

Réponses: BD

- A. Il s'agit d'une courbe de compétition de la liaison d'un ligand radiomarqué par un compétiteur froid. **Non, une courbe de compétition est une sigmoïde.**
- B. Cette courbe pourrait être décomposée en deux droites de pentes différentes.
- C. Ce type de courbe est rencontré lorsqu'un ligand radioactif reconnaît avec la même affinité deux cibles différentes présentes sur la préparation expérimentale. **Si l'affinité était la même, les deux droites auraient la même pente (car même Kd) et on obtiendrait donc une seule et même droite (pas une courbe concave).**
- D. Cette courbe peut traduire une interaction entre un ligand orthostérique radiomarqué et un ligand allostérique froid. **Oui, comme vu dans le cours le ligand allostérique est dans ce cas un modulateur négatif car la courbe est concave vers le haut.**
- E. Pour séparer le ligand radioactif du ligand froid on peut utiliser la technique de filtration. **La filtration est utilisée pour séparer ligand lié et ligand libre.**

**Ranguel 2015.** Concernant la figure ci-dessous, quelle(s) est (sont) la (les) propositions exactes? :

Réponses: ACE

- A. Il s'agit de la linéarisation d'une isotherme de Langmuir selon la méthode de Scatchard.
- B. On utilise, pour la linéarisation, les données de liaison ~~totale~~ du ligand sur le récepteur.  
**Spécifique**
- C. L'intersection de la droite avec l'axe des abscisses correspond à la densité maximale en récepteurs présents sur la préparation.
- D. La pente de la droite est égale au  $K_d$ .  **$-1/K_d$**
- E. La réalisation de cette expérience impose d'être à l'équilibre.

**Purpan 2016. On étudie la relation concentration effet de deux molécules A et B sur un organe isolé. Les résultats de cette expérience sont représentés sur la figure ci-dessous. A propos de cette expérience, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponses: ACE

- A. A est 100 fois moins puissante que B.
- B. La  $CE_{50}$  de B est égale à 1 micromolaire. **mM**
- C. L'activité intrinsèque de B est égale à 0,5.
- D. Cette expérience prouve que A et B agissent sur la même cible. **Rien nous permet de le dire.**
- E. Si la cible des deux molécules est la même, alors B est un antagoniste partiel.

**Ranguel 2016. On déplace la liaison d'une concentration fixe (10 nM) d'un ligand radioactif dont le  $K_d$  est de 2,5 nM sur un récepteur par des concentrations croissantes de deux molécules M et Y. Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponses: ABE

- A. Si l' $IC_{50}$  de M est 25 nM, son  $K_i$  sera 5 nM.
- B. Dans les mêmes conditions, si le  $K_i$  de Y est 2 fois plus élevé que celui de M, l' $IC_{50}$  de Y sera deux fois plus élevée que celle de M.
- C. Les items précédents permettent d'affirmer que M est plus puissant que Y. **Non! La puissance est déterminée l' $EC_{50}$  !**
- D. Si la concentration de ligand radioactif utilisée dans l'expérience est de 5 nM, la valeur de  $K_i$  de M sera divisée par 2. **Ki est une constante de la molécule! Elle ne varie pas en fonction de la concentration en ligand radioactif utilisée !**
- E. Par convention, dans ce type d'expérience la concentration minimale de ligand radioactif traceur doit être égale à au moins deux fois la valeur de son  $K_d$ .

**Purpan 2017. On mute expérimentalement 3 acides aminés d'un récepteur à 7 TM couplé à la protéine G puis on étudie les propriétés pharmacologiques d'un ligand (L) sur ce récepteur muté et sur le récepteur sauvage exprimés de façon transitoire dans une lignée cellulaire de rein humain. Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponses: BE

- A. La linéarisation d'une expérience de saturation à l'équilibre avec (L) sous forme tritiée ( $L^*$ ) selon la méthode de Scatchard, donne une droite dont la pente est égale à  $1/K_d$ .  **$-1/K_d$**

- B. Dans la même expérience que précédemment mais en utilisant le récepteur muté, le Kd du ligand (L\*) est de 100 nM alors qu'il est de 1 nM pour le récepteur sauvage. On peut en conclure la mutation concerne le site de liaison de (L\*).
- C. Si (L) est un ligand agoniste, sa puissance sur le récepteur muté augmentera d'un facteur 100, comme le Kd. **Pas de lien entre affinité et puissance !**
- D. Si (L) est un ligand agoniste, dans un système BRET dans lequel le récepteur muté est transfecté dans la cellule en même temps qu'une protéine G couplée à la Luciférase et que la sous-unité gamma couplée à la protéine fluorescente verte (GFP), on observera une augmentation concentration dépendante du signal BRET. **Dans ce système BRET où les partenaires sont portés par les sous-unités de la protéine G, c'est la diminution du signal BRET qui est caractéristique d'un ligand agoniste.**
- E. On réalise une expérience de compétition de la liaison d'une concentration de 2 nM de (L\*) sur le récepteur sauvage (Kd=1nM) par des concentrations croissantes de M. Si 50% de la liaison de (L\*) sont inhibés par une concentration de M égale à 9 nM, le Ki de M est de 3 nM.

**Purpan 2017. On déplace la liaison d'une concentration fixe (20 nM) d'un ligand radioactif (L\*) antagoniste d'un récepteur bêta-adrénergique dont le Kd est de 5 nM sur un récepteur par des concentrations croissantes de deux molécules M et Y. Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponses: C

- A. La courbe décrivant l'évolution de la liaison de (L\*) en fonction des concentrations d'agent compétiteur est une **asymptote. Sigmoïde**
- B. Si 50% de la liaison (L\*) sont inhibés par une concentration de 100 nM de M, la pD<sub>2</sub> de M est égale à 7 nM. **La pD<sub>2</sub> n'a pas d'unité !**
- C. Si l'IC<sub>50</sub> de Y est de 50 nM, son Ki sera égal à 10 nM.
- D. M et Y déplacent la liaison de (L\*) car il s'agit d'agonistes du récepteur. **Les études de liaison ne permettent pas de conclure à l'activité !!**
- E. Si la concentration de ligand radioactif utilisée dans l'expérience est de 5 nM, la valeur de Ki de Y sera multipliée par 2,5. **attention, si on change la concentration en ligand radioactif, on crée de nouvelles conditions expérimentales et on n'a plus la même valeur d'IC<sub>50</sub>. Donc le raisonnement mathématique ne peut pas être appliqué.**

**Purpan 2017. On étudie l'effet d'une concentration unique de deux molécules A et B (courbes pointillées) sur la bronchodilatation induite par le salbutamol (courbe pleine). Les résultats de cette expérience sont représentés sur la Figure ci-dessous. A propos de cette expérience, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ? :**

Réponses: ABD

- A. La puissance du salbutamol est 10 pM.
- B. A et B sont des antagonistes bêta<sub>2</sub>-adrénergiques.
- C. La pD<sub>2</sub> de A est approximativement de 10. **On ne peut pas calculer la pD<sub>2</sub> à partir de ce graphique !**
- D. B est un antagoniste insurmontable.
- E. La même expérience menée en étudiant l'effet de l'association de A et B sur les effets du salbutamol conduira à un résultat ~~similaire à celui de la courbe A.~~ **Semblable à B.**

**Purpan 2018. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? :**

Réponses: A

- A. La morphine est un agoniste du récepteur Mu ( $\mu$ ) qui est un RCPG couplé à la protéine Gi.
- B. La morphine diminue l'activation de la PKA et de la PKC via une inhibition de l'activité de l'adénylyl cyclase. **La diminution de l'activité de la PKC résulte du blocage d'un canal calcique ROC associé au récepteur  $\mu$ .**
- C. L'olicéridine est un agoniste biaisé ~~bêta~~-arrestine du récepteur mu. **Biaisé protéine G**
- D. Le fentanyl est un agoniste du récepteur m 100 fois plus efficace que la morphine. **Puissant !**
- E. Chez un patient dont la douleur persiste malgré la morphine, on peut prescrire de la buprénorphine. **Non car la buprénorphine est un agoniste partiel, elle aura donc moins d'effet.**

**Purpan 2018. On réalise une expérience dont les résultats sont résumés dans la figure ci-dessous et visant à étudier la relation entre les concentrations d'une molécule A (courbe A) et d'une molécule B (courbe B). Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? :**

Réponses: ABCD

- A. L'activité intrinsèque de B est égale à 0,5.
- B. La puissance de A est égale à 0,1 nM.
- C. La puissance de B est égale à 1 pM.
- D. B est un agoniste partiel pour l'effet observé.
- E. L'administration simultanée de A et B conduira un effet maximum égal à celui de A. **De B**

**Ranguel 2018. On transfecte dans une cellule CHO le récepteur Mu opiacé ainsi qu'un système BRET comprenant la sous-unité  $\alpha 1$  de la protéine G couplée à la renilla luciférase et la sous-unité  $\gamma 2$  couplée à la GFP. L'application de concentrations croissantes de morphine provoque une variation concentration-dépendante du signal mesuré exprimé en % du signal mesuré sans morphine ( $10^{-12}$ M : 100% ;  $10^{-11}$ M : 85% ;  $10^{-10}$ M : 50% ;  $10^{-9}$ M : 25% ;  $10^{-8}$ M : 5%). Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? :**

Réponses: ABE

- A. La variation du signal engendré par la morphine est une diminution concentration-dépendante du signal BRET.
- B. La diminution de l'intensité du signal BRET traduit un éloignement de la sous-unité  $\alpha 1$  des sous-unités Bete- Gamma.
- C. L'EC<sub>50</sub> de la morphine dans ces conditions expérimentales est égale à ~~1 nM~~. **0,1 nM**
- D. Si la même expérience était reproduite en remplaçant la morphine par de la codéine, la puissance de la codéine serait égale à ~~10 nM~~. **1 nM (10 x plus)**
- E. Les effets de la morphine et de la codéine seront antagonisés par la naloxone.

**Ranguel 2018. On réalise une expérience de compétition à l'équilibre sur des membranes cellulaires visant à étudier la capacité de deux molécules (X et Y) à déplacer la liaison d'un ligand radioactif L\*, utilisé à la concentration de 4 nM et dont le Kd est 2 nM, d'un RCPG. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? :**

Réponses: ABC

- A. Dans ces conditions expérimentales, le rapport entre  $([L^*] + [RCPG]) / [L^* \cdot RCPG]$  est stable.
- B. La concentration de  $L^*$  dans ce type d'expérience est insuffisante pour occuper la totalité des récepteurs présents sur la préparation expérimentale.
- C. Si l' $IC_{50}$  calculée e X est de  $3.10^{-9}$ , la constante d'inhibition  $K_i$  sera égale à nM..
- D. Le  $K_i$  de Y est  $0,1$  nM. On peut en conclure qu'Y est plus puissant que X. **Le  $K_i$  n'est pas un paramètre de puissance !**
- E. Cette expérience montre que X et Y sont des antagonistes du récepteur étudié. **Une étude de liaison ne peut en aucun cas permettre de conclure sur l'activité du ligand (agoniste ou antagoniste) ! Piège récurrent, bien faire la distinction.**

Rangueil 2018. On réalise une série d'expériences visant à caractériser les propriétés pharmacodynamiques d'une molécule X sur une lignée cellulaire neuronale. Les principaux résultats sont les suivants :

- a/ lorsque la liaison non spécifique est mesurée en présence d'un excès de naloxone froide, la liaison spécifique à l'équilibre de  $[^3H]$ -X sur une préparation de membranes cellulaires est saturable avec un  $K_d$  égal à  $1$  nM ;
  - b/ X déplace de façon concentration-dépendante ( $IC_{50} : 12$  nM) la liaison à l'équilibre de la  $[^3H]$ -naloxone dont le  $K_d$  est  $2$  nM et utilisée à une concentration de  $6$  nM ;
  - c/ X diminue de façon concentration-dépendante la production d'AMPc intracellulaire préalablement stimulée par un activateur de l'adénylyl cyclase, la forskoline. Cet effet est totalement aboli par la toxine pertussique qui empêche la sortie du GDP de la poche de liaison de la sous-unité  $\alpha_i$  de la protéine G ;
  - d/ l'addition de X n'entraîne pas de recrutement de la bêta-arrestine sur la cible
- En fonction des données fournies, indiquez parmi les propositions suivantes, celle (celles) qui est (sont) exacte(s) ? :

Réponses: ACD

- A. D'après les résultats de l'expérience a/, la cible de X est un récepteur opioïde.
- B. D'après les résultats de l'expérience b/, le  $K_i$  de X est égal à  $4$  nM. **3nM**
- C. D'après les résultats de l'expérience c/, X est un agoniste de la voie  $G_i$  associée au récepteur.
- D. D'après les résultats des expériences d/, X est un agoniste biaisé G protéine du récepteur.
- E. HP.

Purpan 2019. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? :

Réponses: ACD

- A. Le récepteur opioïde  $\mu$  ( $m$ ) est un RCPG couplé à  $G_i$ .
- B. La morphine, via le récepteur  $\mu$  ( $m$ ), ~~augmente~~ la production d'AMPc et active un canal ROC calcique. **Diminue**
- C. Les effets déresseurs respiratoires de la morphine dépendent de sa capacité à recruter la bêta-arrestine lors de la stimulation du récepteur  $\mu$  ( $m$ ).
- D. L'olicéridine est un agoniste biaisé G protéine du récepteur  $\mu$  ( $m$ ).
- E. Le fentanyl a une puissance antalgique d'environ ~~10 fois inférieure~~ à celle de la morphine. **100 fois supérieure**

Purpan 2020. On réalise une expérience dont les résultats sont résumés dans la figure ci-dessous et visant à étudier la relation entre les concentrations d'une molécule A (courbe A) et d'une molécule B (courbe B). Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ? :

Réponses: ABC

- A. B est plus puissant que A.
- B. La puissance de B est égale à 1 pM.
- C. B est un agoniste partiel pour l'effet observé.
- D. L'administration simultanée de A et B conduira un effet maximum égal à celui de A. **Celui de B**
- E. B pourrait être le fentanyl. **Non car le fentanyl est un agoniste entier.**

Purpan 2020. On réalise une série d'expériences visant à caractériser les propriétés pharmacodynamiques d'une molécule X. Les principaux résultats sont les suivants :

Sur une lignée cellulaire

a/ La liaison spécifique à l'équilibre de  $[3H]$ -X sur une préparation de membranes cellulaires est saturable à une concentration de 10 nM

b/ X déplace de façon concentration-dépendante ( $IC_{50}$  : 110 nM) la liaison à l'équilibre de la  $[3H]$ -5HT (5HT : sérotonine) dont le  $K_d$  est 0.1 nM et utilisé à une concentration de 1 nM ;

c/ Utilisé seul, X n'a aucun effet, même à fortes concentrations

d/ En présence de différentes concentrations de X, on observe un décalage vers la droite de la courbe concentration-effet de la 5HT et une diminution de son  $E_{max}$

Chez l'animal

e/ X est capable de prévenir les vomissements induits par le cisplatine

En fonction des données fournies, indiquez parmi les propositions suivantes, celle (celles) qui est (sont) exacte(s) ? :

Réponses: BCD

- A. D'après les résultats de l'expérience a/, le  $K_d$  de  $[3H]$ -X est égal à 5 nM. **Surtout pas ! Le  $K_d$  n'est pas la moitié du  $B_{max}$  !**
- B. D'après les résultats de l'expérience b/, le  $K_i$  de X est égal à 10 nM.
- C. D'après les résultats des expériences c/ et d/, X est un modulateur allostérique négatif de la cible de la 5HT.
- D. D'après l'expérience e/ la cible de X est le récepteur 5HT<sub>3</sub>.
- E. X est un médicament de la famille des « -sétrons ». **Non car les sétrons sont des antagonistes orthostériques du récepteur 5HT<sub>3</sub>.**

Ranguel 2020. Parmi les propositions suivantes concernant les médicaments opioïdes, laquelle (lesquelles) est(sont) exacte(s) et inexacte(s) ? :

Réponses: AC

- A. Le récepteur Mu ( $\mu$ ) est un récepteur couplé négativement à l'adénylyl cyclase.
- B. La morphine diminue l'activation de la protéine kinase A (PKA) via l'inhibition de l'entrée de calcium dans la cellule par un canal ROC. **C'est la diminution de l'activité de la PKC résulte du blocage du canal calcique ROC associé au récepteur  $\mu$ .**

- C. L'olicéridine est un agoniste biaisé du récepteur m qui induit moins de dépression respiratoire que la morphine.
- D. Le tramadol est un agoniste du récepteur m, 10 fois moins efficace que la morphine. **Il a la même efficacité que la morphine, mais il est 10 fois moins puissant.**
- E. Chez un patient dont la douleur persiste malgré la morphine, on peut prescrire de la buprénorphine. **Non, car la buprénorphine est un agoniste partiel du récepteur de la morphine.**

Ranguel 2020. On transfecte dans une cellule CHO le récepteur m opioïde et un système BRET comprenant la sous-unité  $\alpha$ 1 de la protéine G couplée à la renilla luciférase et la sous-unité  $\gamma$ 2 couplée à la GFP. L'application de concentrations croissantes de morphine provoque une variation concentration-dépendante du signal BRET exprimé en % du signal mesuré sans morphine ( $10^{-12}$ M : 100% ;  $10^{-11}$ M : 85% ;  $10^{-10}$ M : 50% ;  $10^{-9}$ M : 25% ;  $10^{-8}$ M : 5%). Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) et inexacte(s) ? :

Réponses: ACE

- A. La morphine diminue de façon concentration-dépendante le signal BRET.
- B. La diminution de l'intensité du signal BRET traduit un rapprochement de la sous-unité  $\alpha$ 1 des sous-unités beta-gamma. **Éloignement !**
- C. L'EC<sub>50</sub> de la morphine dans ces conditions expérimentales est égale à 0,1 nM.
- D. Si la même expérience était reproduite en remplaçant la morphine par de la codéine, la puissance de la codéine serait égale à 100 nM. **1 nM car 10 fois plus faible.**
- E. Les effets de la morphine et de la codéine seront partiellement antagonisés par la buprénorphine.

Ranguel 2020. On réalise une expérience de compétition à l'équilibre sur des membranes cellulaires visant à étudier la capacité de deux molécules (X et Y) à déplacer la liaison d'un ligand radioactif tritié L\*, utilisé à la concentration de 2 nM et dont le K<sub>d</sub> est 1 nM, d'un RCPG. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) et inexacte(s) ? :

Réponses: AE

- A. Dans ces conditions expérimentales, le rapport  $[L^* \cdot \text{RCPG}] / ([L^*] + [\text{RCPG}])$  est stable.
- B. La concentration de L\* dans ce type d'expérience est suffisante pour occuper la totalité des récepteurs présents sur la préparation expérimentale. **Non, ici nous sommes à 2 x la valeur du K<sub>d</sub> donc environ 66% des récepteurs sont occupés.**
- C. Si l'IC<sub>50</sub> calculée de X est 30 nM, sa constante d'inhibition K<sub>i</sub> sera égale 10<sup>-9</sup> M. **10<sup>-8</sup> M**
- D. Le K<sub>i</sub> de Y est 0,05 nM, on peut en conclure qu'Y est plus puissant que X. **Non ! Le K<sub>i</sub> n'est pas un paramètre de puissance.**
- E. X et Y sont des agonistes du récepteur étudié.

Ranguel 2020. On réalise une série d'expérience visant à caractériser les propriétés pharmacodynamiques d'une molécule X. Les principaux résultats sont les suivants :

a/ lorsque la liaison non spécifique est mesurée en présence d'un excès de fentanyl froid, la liaison spécifique à l'équilibre de [ $^3\text{H}$ ]-X sur une préparation de membranes cellulaires est saturable avec un  $K_d$  égal  $1\text{ nM}$ ;

b/ X déplace de façon concentration-dépendante ( $\text{IC}_{50} : 30\text{ nM}$ ) la liaison à l'équilibre de la [ $^3\text{H}$ ]-fentanyl dont le  $K_d$  est  $1\text{ nM}$  et utilisé à une concentration de  $5\text{ nM}$  ;

c/ X diminue de façon concentration-dépendante la production d'AMPc intracellulaire mais, contrairement au fentanyl, n'entraîne pas le recrutement de la bêta-arrestine

d/ chez l'animal, X détermine 10 fois moins de dépression respiratoire que le fentanyl

En fonction des données fournies, indiquez parmi les propositions suivantes, celle (celles) qui est (sont) exacte(s) et inexacte(s) ? :

Réponses: ACDE

- A. D'après les résultats de l'expérience a/, la cible de X est un récepteur opioïde.
- B. D'après les résultats de l'expérience b/, le  $K_i$  de X est égal à  $4\text{ nM}$ .  **$5\text{ nM}$**
- C. D'après les résultats de l'expérience c/, X est un agoniste biaisé G protéine du récepteur.
- D. Les résultats de ces expériences permettent d'affirmer que la cible de X est le récepteur m opioïde.
- E. X pourrait être l'olicéridine.

PASS 2020-2021. On transfecte dans une cellule CHO le récepteur mu opioïde, un système BRET comprenant la sous-unité ai de la protéine G couplée à la renilla luciférase et la sous-unité y2 couplée à la GFP. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) et inexacte(s) ?

Réponses: BD

- A. L'application de concentrations croissantes d'une molécule X provoque une diminution concentration-dépendante du signal BRET mesuré exprimé en % du signal mesuré sans ligand ( $10^{-12}\text{M}$ : 100%;  $10^{-11}\text{M}$ : 85% ;  $10^{-10}\text{M}$  : 50% ;  $10^{-9}\text{M}$  : 25% ;  $10^{-8}\text{M}$  : 5%). On peut en conclure que X est un agoniste inverse du récepteur H opioïde. **Agoniste car entraine la dissociation**
- B. La diminution de l'intensité du signal BRET traduit la dissociation de la protéine  $G_i$  hétérotrimérique
- C. La  $p\text{EC}_{50}$  de X dans ces conditions expérimentales est égale à 10 M.  **$\text{CE}_{50} = 10^{-10}\text{ M}$  donc  $\text{PEC}_{50} = 10$  (ATTENTION  $p\text{CE}_{50}$  SANS UNITES (comme le pH)!!!)**
- D. Les effets de X seront antagonisés par la naloxone
- E. Dans une autre expérience dans le même système, on s'intéresse cette fois aux variations de la concentration d'AMPc sous l'effet de X. On doit observer une augmentation de la production d'AMP. **NON le récepteur mu est associé à  $G_i$  donc diminution d'AMPc**

PASS 2020-2021 On réalise une expérience de compétition à l'équilibre sur des membranes cellulaires visant à étudier la capacité de deux molécules (X et Y) à déplacer la liaison d'un ligand radioactif tritié  $L^*$ , utilisé à la concentration de  $4\text{ nM}$  et dont le  $K_d$  est  $1\text{ nM}$ , d'un RCPG. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) et inexacte(s) ? :

Réponses: AC

- A. Dans ces conditions expérimentales, le rapport  $[L^*RCPG] / ([L^*] + [RCPG])$  est stable.  
**VRAI: à l'équilibre, il y a autant de ligand qui se fixe que de ligands qui se dissocient**
- B. La concentration de  $L^*$  dans ce type d'expérience est suffisante pour occuper la totalité des récepteurs présents sur la préparation expérimentale. **A 4 fois le  $K_d$ , on n'occupe pas 100% des récepteurs.**
- C. Si l' $IC_{50}$  calculée de X est 30 nM, sa constante d'inhibition  $K_i$  sera égale 6 nM  **$K_i = IC_{50} / (1 + L^*/K_d)$**
- D. Le  $K_i$  de Y est 0,5 nM, on peut en conclure qu'Y est plus puissant que X  **$K_i =$  notion d'affinité !! pas de puissance**
- E. X et Y sont des antagonistes du récepteur étudié. **L'expérience de compétition à l'équilibre renseigne sur l'affinité, pas sur l'activité.**

**PASS 2021-2022.** On transfecte dans une cellule CHO : le récepteur  $\mu$  opioïde, un système BRET comprenant la sous-unité  $\alpha_i$  de la protéine G couplée à la renilla luciférase et la sous-unité  $\gamma_2$  couplée à la GFP. L'application de concentrations croissantes d'une molécule X provoque une diminution concentration-dépendante du signal BRET mesure exprimé en % du signal mesuré sans ligand ( $10^{-12}M$ : 100%;  $10^{-11}M$ : 85%;  $10^{-10}M$ : 50%;  $10^{-9}M$ : 25%;  $10^{-8}M$ : 5%). Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) et inexacte(s) ?

Réponses: ACE

- A. X est un agoniste du récepteur opioïde
- B. La diminution de l'intensité du signal BRET enregistré traduit l'éloignement de la protéine  $G_i$  hétérotrimérique du récepteur  $\mu$  opioïde. **dissociation de la protéine G**
- C. La  $pEC_{50}$  de X dans ces conditions expérimentales est égale à 10
- D. Les effets de X seront antagonisés par le fentanyl. **Non le fentanyl est un agoniste**
- E. Dans une autre expérience dans le même système, on s'intéresse cette fois aux variations de la concentration d'AMPC sous l'effet de X. On doit observer une diminution de la production d'AMPC.