

# Un modèle pour les interactions récepteur-ligand

Madalena Chaves

Aventis, Bridgewater and Rutgers University

L'étude des interactions des récepteurs membranaires d'une cellule et ses ligands est très importante pour la recherche et développement de nouveaux médicaments (essentiellement, un médicament est un ligand spécifique pour un certain récepteur, et qui produit un effet souhaité). Lorsque un ligand se fixe sur un récepteur, celui-ci peut être activé et déclencher le processus de transduction d'un signal à l'intérieur de la cellule ; ou le ligand peut bloquer le récepteur, sans l'activer, et aucun signal n'est transduit. Dans le premier cas, le ligand est un agoniste, et dans le second cas le ligand est un antagoniste. Dans un troisième cas, pour les récepteurs qui possèdent une activité constitutive, la fixation du ligand peut bloquer aussi cette activité, et alors le ligand est nommé de agoniste inverse.

Experimentalement, l'agonisme du ligand peut être déterminé par les relations "dose-effect" : pour chaque concentration (dose) de ligand, l'activité des récepteurs est mesuré (effect). Cette courbe "dose-effect" est caractéristique du ligand, et elle détermine si le ligand est un agoniste, un antagoniste ou un agoniste inverse.

Nous étudions un modèle pour les interactions récepteur-ligand qui se base sur la théorie développée par Horn & Jackson et par Feinberg, pour décrire la dynamique d'une classe de réactions biochimiques. Dans notre modèle, les récepteurs existent en plusieurs conformations ( $R_1, R_2, \dots, R_p$ ) qui, après la fixation du ligand ( $L$ ), forment des différents complexes récepteur-ligand ( $C_1, C_2, \dots, C_p$ ). Nous considérons les réactions de formation ou dissociation des complexes,  $L + R_i \rightleftharpoons C_i$ , et les réactions d'échange entre les différentes conformations,  $L + R_i \rightleftharpoons L + R_j, C_i \rightleftharpoons C_j$ . Ces réactions sont caractérisés par des constantes cinétiques et suivent la loi d'action de masse. L'évolution temporelle des concentrations des récepteurs, du ligand et des complexes récepteur-ligand est donné par un système d'équations différentielles non-linéaires.

L'activité (ou l'effect) produit par la fixation du ligand aux récepteurs est une combinaison linéaire des concentrations des  $R_i$  et des  $C_i$ . Cette activité reproduit la courbe "dose-effect" qui caractérise un ligand. De la comparaison entre l'activité de notre modèle et la courbe expérimentale nous pouvons obtenir la valeur de quelques paramètres cinétiques qui aident à caractériser les ligands pour un récepteur.