

## SOMMAIRE

Interactions Ligand-Récepteur.....	1
I. GENERALITES .....	1
II. FACTEUR DE SIGNALISATION .....	2
III. INTERACTION HORMONE-RECEPTEUR.....	2
A. Introduction.....	2
B. Recepteurs transmembranaires associés aux protéines G.....	3
C. Les Seconds messagers.....	4

## INTERACTIONS LIGAND-RÉCEPTEUR

### I. GENERALITES

✚ un **ligand** (du latin *ligandum*, **liant**) est, une molécule qui se lie de manière réversible sur une macromolécule cible. C'est tout signal chimique capable d'être reconnu de façon spécifique par un récepteur cellulaire dont la liaison déclenchera une réponse de la cellule (activation d'une enzyme, ouverture d'un canal ionique..). La tendance ou la force d'une liaison s'appelle son affinité ; Les ligands et récepteurs vont se reconnaître par des mécanismes de stéréospecificité.

✚ L'interaction ligand-récepteur génère, la réponse cellulaire, après plusieurs étapes intermédiaires.

✚ Le signal extracellulaire peut activer une réponse cellulaire par des mécanismes faisant intervenir d'autres réactions autres qu'une variation de potentiel initiale.

Dans ce cas, le messenger extracellulaire, ou « ligand » agit sur une récepteur spécifique .

Ces signaux chimiques agissant sur la cellule sont schématiquement de trois types :

- Tout d'abord, il peut s'agir de médiateurs chimiques locaux. Produits par certaines cellules, ils agissent sur d'autres situées dans leur voisinage immédiat.  
Ces médiateurs ne peuvent pas agir à distance.
- Il peut s'agir d'hormones produites par certaines cellules spécialisées des grandes endocrines .elles peuvent agir à distance de leur lieu de synthèse
- Enfin, il peut s'agir de neurotransmetteurs.

## II. FACTEUR DE SIGNALISATION

---

La liaison récepteur ligand doit être:

- ✓ Haute affinité
- ✓ Réversibilité du à la non covalence
- ✓ Spécificité
- ✓ Saturable: le nombre de récepteurs ne varie pas durant l'expérience

### > **Hydrosoluble**

- Hormones glycoprotéique, facteur de croissance, neurotransmetteur
- Ne traverse pas la membrane plasmique
- Doit être reconnu par des récepteurs présents à la surface des cellules
- Durée de vie courte (ms à minute)
- Faible concentration

### > **Liposoluble**

- Hormones: stéroïdien, thyroïdiennes, rétinoïde (dérivé de Vitamine A)
- Reconnu par des facteurs intracellulaires
- Traverse la membrane plasmique
- Durée de vie plus ou moins longue de quelques heures quelques jours
- Agoniste: structure analogue à la molécule naturelle à effet commun ou plus intense, avec d'autre effet secondaire.
- Antagoniste: Effet opposé

## III. INTERACTION HORMONE-RECEPTEUR

---

### A. INTRODUCTION

---

- ✓ Une Hormone: message chimique produit par un tissu spécialisé, transporté par le sang, vers une cellule cible
- ✓ Sa fixation génère une cascade d'événements à l'origine de la réponse cellulaire
- ✓ Il existe plusieurs types de récepteurs transmembranaires dont les mécanismes de transmission du signal hormonal sont différents mais conduisent tous, en une ou plusieurs étapes, à l'activation d'une ou plusieurs **protéine-kinases intracellulaires**.
- ✓ Après liaison de l'hormone (ligand), ces récepteurs interagissent avec divers composants membranaires conduisant ainsi à la biosynthèse de **un ou plusieurs seconds messagers intracellulaires**. Ce sont ces derniers qui activent des protéine-kinases spécifiques

## B. RECEPTEURS TRANSMEMBRANAIRES ASSOCIES AUX PROTEINES G

- ❖ « Les protéines G » sont appelées ainsi parce qu'elles sont associées à une activité GTPasique.  
(Structure particulière de 7 domaines transmembranaire)
- ❖ Fonctionnent généralement via **des seconds messagers** (molécules relais intracellulaire).  
Les récepteurs interagissent avec des protéines G ( une cascade d'événements) qui, ensuite, stimulent des enzymes membranaires (**AC = adénylyl-cyclase; PLC = phospholipase C**) catalysant la biosynthèse de seconds messagers intracellulaires (AMP cyclique; IP3=inositol-triphosphate; DAG=diacylglycérol). Ces seconds messagers stimulent ensuite l'activité de protéine-kinases spécifiques (PK-A; PK-C).
- ❖ **Cascade de signalisation**, chronologie
  - Ligand se lie au recepteur membranaire
  - Protéine G transducteur active un Effecteur primaire
  - Modification de la concentration d'un Second messenger induit un Effecteur secondaire.
- ❖ **Différents acteurs:**
  - Gs: grande (heterotrimérique) protéine G stimulatrice
  - Ac: Adenylate Cyclase: effecteur 1
  - AMPc: 2<sup>ème</sup> messenger
  - PKA: Protéine Kinase A: effecteur 2
  - PDR: PhosphodDiEsterase retrocontrôlant la concentration d'AMPc
  - Les concentration d'AMPc sont 10-100x plus forte, il y a amplification de signal.
- ❖ **Mécanisme d'activation de la protéine G**
  - G $\alpha$  est actif lorsqu'il est couplé à GTP
  - G $\alpha$  est inactif lorsqu'il est couplé au GDP.  
C'est une Famille de nombreuses protéines avec fonctions différentes. La réponse de la fixation d'un ligand à son recepteur sera contrôlée par le type de Gs couplé au recepteur.
  - Lorsque une hormone se lie au récepteur, ce dernier interagit avec une protéine G et provoque l'échange d'une molécule de GDP par une molécule de GTP au niveau de la sous-unité  $\alpha$  de cette dernière. Cet échange entraîne, en outre, la séparation de la sous-unité  $\alpha$ -GTP et des sous-unités  $\beta\gamma$ .  
La sous-unité  $\alpha$ -GTP est une molécule-clé de la transduction car c'est elle qui interagit avec le second messenger.
  - l'effecteur membranaire responsable de la synthèse du (ou des) second(s) messenger(s) intra-cellulaire(s). Ces effecteurs sont essentiellement l'*adénylate cyclase* et la *phospholipase C*.

- ✓ D'autres récepteurs, activés lors de la liaison extracellulaire de l'hormone, catalysent directement la synthèse d'un second messenger, le GMP cyclique (GMPc), qui va ensuite stimuler une protéine-kinase spécifique (PK-G).

---

## C. LES SECONDS MESSAGERS

---

1. AMPc et GMP c
2. Phosphatidylinositol PI3(ou IP3) et DAG
3. Ca<sup>2+</sup>

### 1. Seconds Messagers AMPc

---

- ✓ L'adénosine monophosphate 3'5'cyclique (AMPc) est le *second messenger* de l'action de très nombreuses hormones.
- ✓ L'effecteur mis en œuvre est l'adénylate-cyclase qui est une enzyme qui catalyse la réaction  $ATP \rightarrow AMPc + PPI$  et est stimulée par la sous-unité  $\alpha$ -GTP provenant de l'action d'un récepteur occupé par son hormone.
- ✓ Dans certains cas, les hormones entraînent non pas une stimulation mais une inhibition de l'activité de l'adénylate-cyclase. Dans ces cas, la protéine G impliquée est alors une protéine Gi dont la sous-unité  $\alpha_i$  liée au GTP ( $\alpha_i$ -GTP) inhibe l'activité de l'adénylate cyclase.
- ✓ La concentration intracellulaire de l'AMPc est contrôlée d'une part au niveau de sa synthèse par l'adénylate-cyclase (AC) mais également au niveau de sa dégradation en 5'AMP (non cyclique) par une phosphodiesterase (PDE) des nucléotides.
- ✓ Le site d'action de l'AMP cyclique est une enzyme, la *protéine-kinase A*.

### 2. Phosphatidylinositol PI3 ET DAG

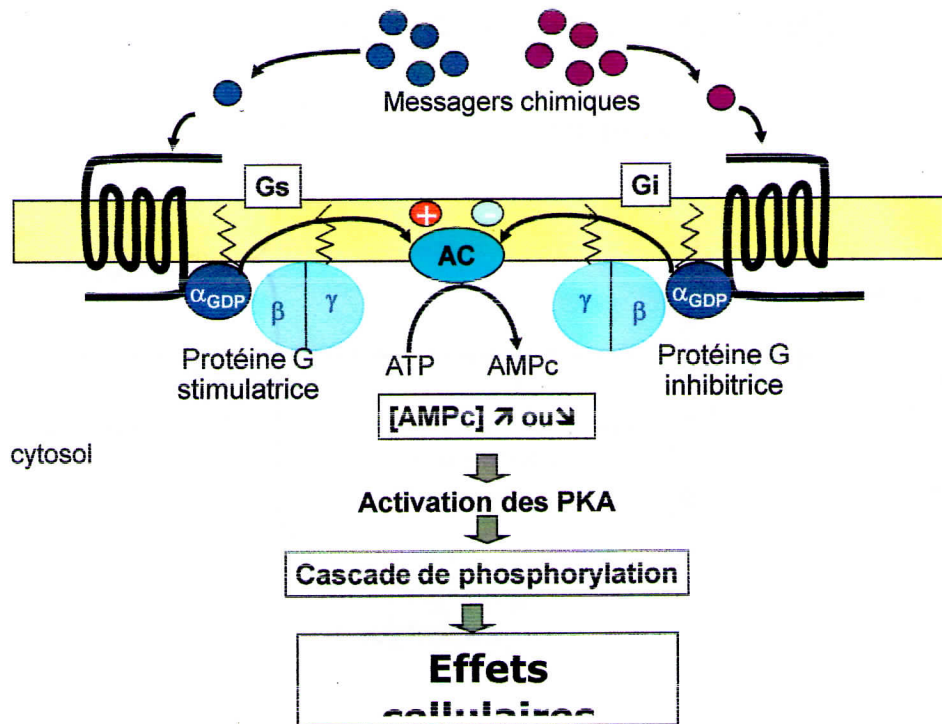
---

- Les *phospholipases C* (PLC) catalysent l'hydrolyse du phosphatidylinositol 4,5, bi-phosphate (PIP<sub>2</sub>) en 1,2 diacyl-glycérol (DAG) et en inositol 1,4,5, tri-phosphate (IP<sub>3</sub>). Le DAG et l'IP<sub>3</sub> sont les deux seconds messagers de cette voie.

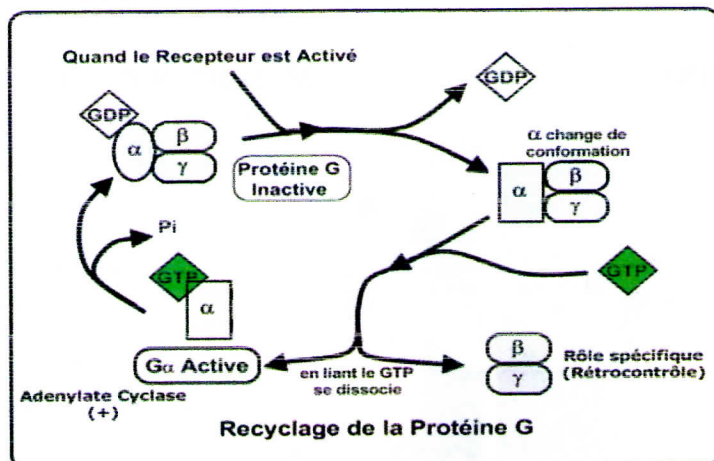
### 4. Seconds Messagers Ca<sup>++</sup>

---

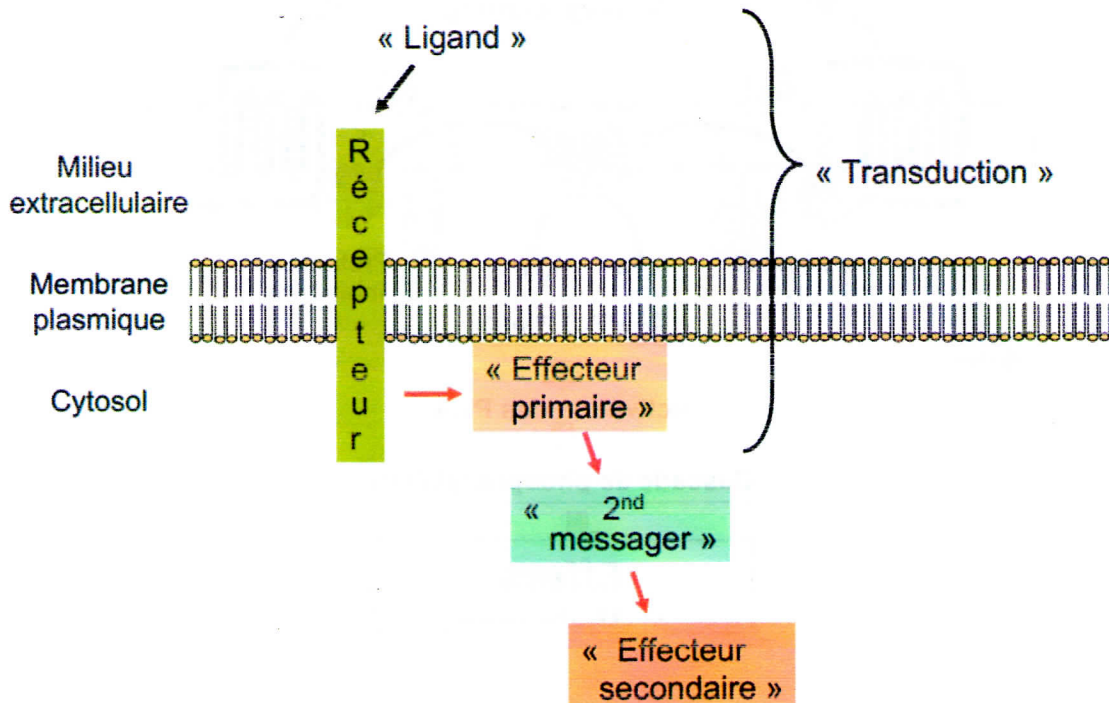
- Représente un troisième type de second messenger
- L'augmentation de sa concentration intracellulaire peut se faire:
  - par mobilisation du calcium intracellulaire
  - ouverture du canal ionique membranaire



### COMMUNICATION CELLULAIRE



# Récepteurs membranaires

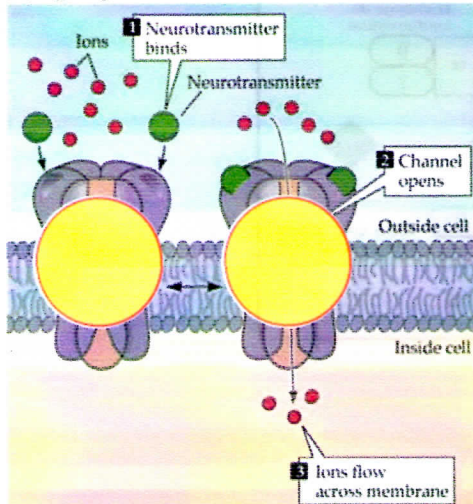


## Récepteur canal ionique

Canal ionique = pore aqueux → transport **passif** d'ions (sens gradient électrochimique)

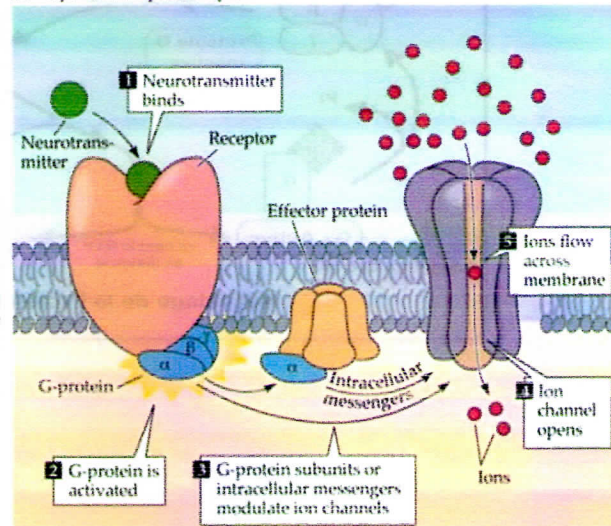
### Ionotropique

(A) Ligand-gated ion channels



### Métabotrope

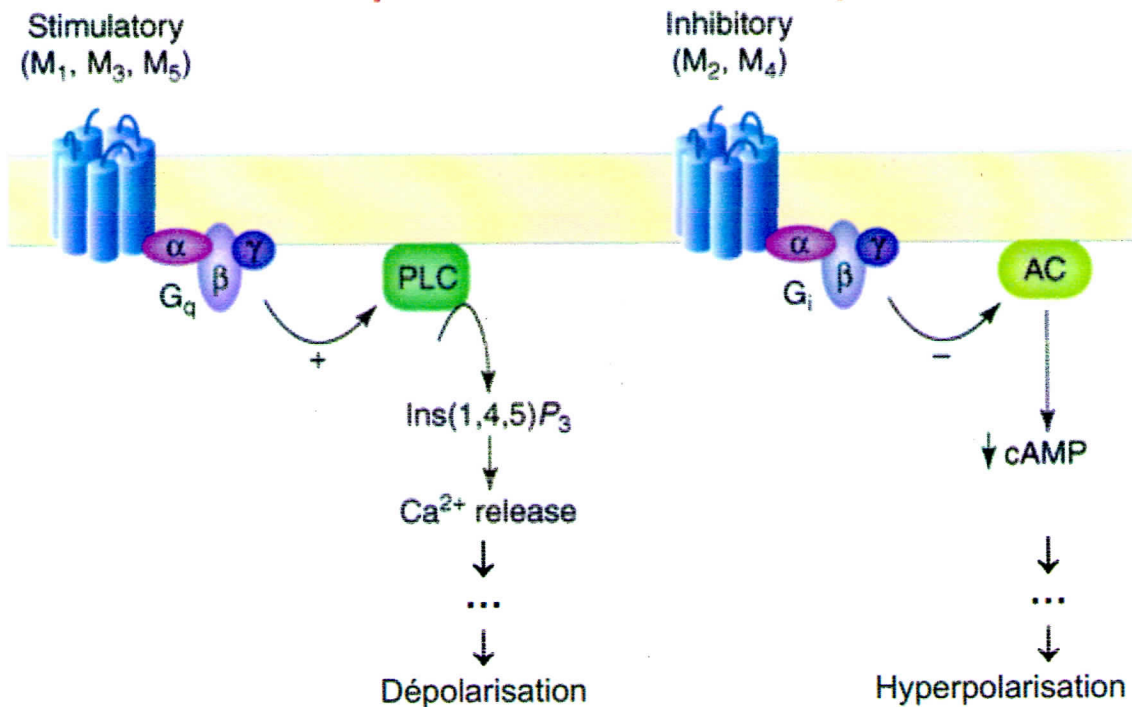
(B) G-protein-coupled receptors



# Récepteur canal ionique

	Ionotropique	Métabotropique
Acétylcholine	Nicotinique (muscle squelettique)	Muscarinique (muscle cardiaque)
Glutamate	NMDA, AMPA, kainate	mGluR
GABA (Ac. $\gamma$ -amino butyrique)	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>
Autres	Sérotonine	Adrénaline ( $\beta$ -adr.)

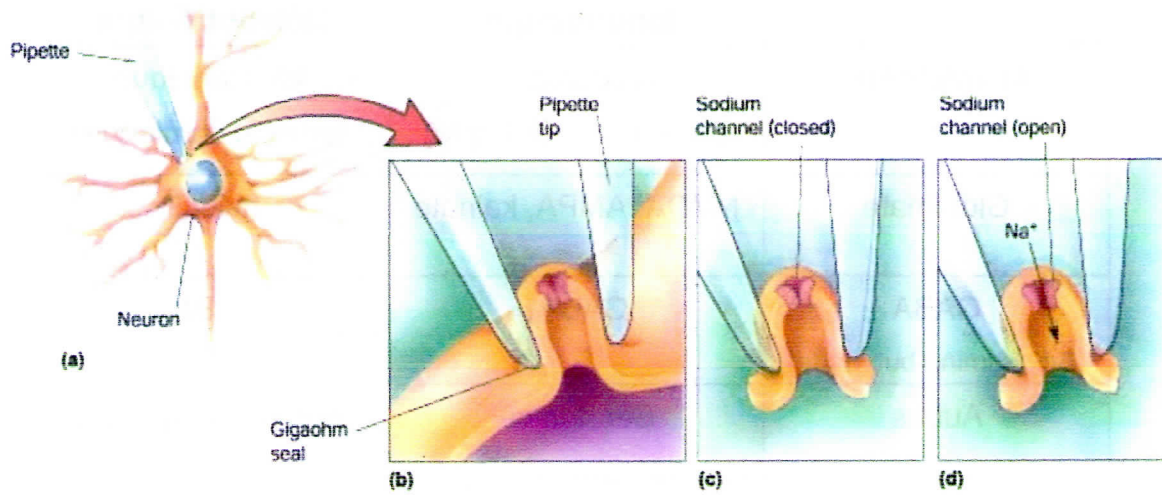
# Récepteur muscarinique



# Récepteur canal ionique

## Patch clamp

Echelle : 1 canal





# La communication inter-cellulaire via les récepteurs membranaires

## Partie 1

Docteur Laurent PELLETIER



L'[hormone](#) est un produit chimique sécrété par une glande ou un tissu puis envoyé dans le sang pour influencer d'autres tissus. De nombreux organes comme le cerveau, les reins et le placenta, mais aussi des glandes spécifiques sécrètent des [hormones](#).

Une fois dans le sang, l'[hormone](#) ne peut influencer que les cellules comportant des récepteurs spécifiques. Dans ce cas, l'[hormone](#) peut influencer la cellule cible. Les récepteurs hormonaux sont à l'origine de nombreux effets biologiques gouvernant l'action des [hormones](#). Ces récepteurs existent dans de nombreux organes comme le sein, l'utérus, la peau, la prostate et d'autres. Leur découverte a permis de faire des progrès importants dans la compréhension de certaines maladies et le traitement d'autres.

Le récepteur hormonal est une structure présente dans la cellule cible, cette structure est unique permettant à l'[hormone](#) d'agir sur la cellule cible sans affecter les autres cellules, à la façon d'une clé actionnant une serrure d'une façon spécifique. Ces récepteurs existent sur la membrane des cellules pour recevoir l'[hormone](#), et valider son action. Une fois l'[hormone](#) reçue par le récepteur, l'[hormone](#) délivre son message au noyau de la cellule cible provoquant une réaction spécifique comme la stimulation de la croissance de cellules, ou la sécrétion d'une substance précise par cette cellule. Certaines cellules peuvent porter plusieurs récepteurs destinés à des [hormones](#) différentes, les cellules de l'endomètre, cette muqueuse qui tapisse l'intérieur de la cavité utérine, possédait récepteurs pour l'oestrogène et pour la progestérone. Il existe plusieurs récepteurs hormonaux, sous forme de substances présentes dans les cellules capables d'activer ou de freiner l'effet des [hormones](#). La même [hormone](#) peut induire des effets différents d'un tissu à l'autre selon la répartition des récepteurs au sein de ses tissus.

On découvre régulièrement de nouveaux récepteurs hormonaux dans les tissus, comme par exemple la présence des récepteurs aux oestrogènes dans le [tissu osseux](#) ce qui permet de comprendre le phénomène de l'ostéoporose après la ménopause. En cancérologie, l'étude des récepteurs hormonaux est une étape importante dans le traitement dans le cancer du sein. Le traitement permet de bloquer les récepteurs hormonaux et empêcher l'oestrogène d'encourager la croissance des [cellules](#)

cancéreuses. Ainsi la recherche des récepteurs hormonaux est un examen constant dans le cancer du sein pour savoir s'il est possible un traitement pour bloquer les récepteurs hormonaux.

### **Types de récepteurs hormonaux**

Le plus souvent, le récepteur est présent sur la [membrane](#) d'une cellule ([récepteur membranaire](#)) ; c'est le cas des récepteurs d'[hormones peptidiques](#) qui sont souvent des [protéine transmembranaire](#) de type [Récepteurs couplés aux protéines G](#), [récepteur sensoriel](#) ou [Récepteur ionotrope](#).

Ce type de récepteurs fonctionne généralement via un ou des intermédiaires intracellulaires ([Messager secondaire](#)), dont [Adénosine monophosphate cyclique](#) ou AMP cyclique (AMPc), de l'inositol 1,4,5-triphosphate ([IP3](#)) et du [calcium](#) jouant un rôle de signal biochimique dans un système  $[Ca^{2+}]$  - [calmoduline](#).

Dans le cas des hormones [stéroïdes](#), les récepteurs des ne sont pas membranaires mais intracellulaires ; les hormones stéroïdes sont en effet liposolubles, ce qui leur permet de franchir la membrane plasmique par simple *diffusion* et d'agir dans la cellule en activant ou inhibant certains gènes. Leurs éléments de réponse sont des séquences d'ADN (promoteurs).

Les récepteurs eux-mêmes sont dits [doigts de zinc](#) (ce sont de petits motifs structuraux situés dans certaines protéines et capable d'ordonner en complexe un ou plusieurs ions zinc pour stabiliser leurs plis<sup>8</sup>).

Ces récepteurs sont par exemple ceux des [Glucocorticoïdes](#), d'[œstrogènes](#), d'[androgènes](#), d'[hormone thyroïdienne](#) (T3), du [calcitriol](#) (forme active de [vitamine D](#)) des [rétinoïdes](#) ([vitamine A](#)).

### **Dysfonctionnement**

Le récepteur se lie parfois à une [molécule](#) de forme proche qui ne devrait pas le cibler ([leurre hormonal](#)). Il y a alors [perturbation endocrinienne](#). C'est sur ce principe qu'agissent certains médicaments et de nombreuses drogues.