

INTERACTIONS LIGAND-RÉCEPTEUR

OBJECTIFS DU COURS

A l'issue du cours, l'étudiant doit être capable de :

- ✓ Définir un ligand, un récepteurs
- ✓ Citer différents types de ligands
- ✓ Nommer les principaux récepteurs
- ✓ Différencier agoniste et antagoniste
- ✓ Donner les caractéristiques d'une protéine G.

I. GENERALITES

Les êtres vivants doivent communiquer en permanence avec leur environnement afin d'élaborer les réponses comportementales appropriées et de coordonner l'activité de millions de cellules grâce à l'échange de « molécules messages » ou « ligands » dont les plus connues sont les hormones et les neuromédiateurs.

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 stéréospécificité.

- ✚ 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.

- Les récepteurs sont des protéines membranaires ou intracellulaires capables de reconnaître et de fixer de façon spécifique des médiateurs (ou ligands) endogènes ou exogènes.
- La fixation du médiateur déclenche une réponse biologique obtenue par l'intermédiaire d'un amplificateur et d'un effecteur (ex : protéines G).
- La reconnaissance des signaux extracellulaires (lumière, odeurs, molécules du goût) ou des signaux intercellulaires (hormones, neurotransmetteurs) **implique, dans la majorité des cas**, des récepteurs couplés à des protéines G (RCPGs). Ceux-ci ont une structure et des mécanismes d'activation similaires.

(Le prix Nobel de chimie 2012 vient d'être décerné à Robert Lefkowitz et Brian Kobilka pour leurs travaux sur les RCPGs).

- **La dénomination des récepteurs** se fait à partir de leur ligand usuel : (ex : les récepteurs bêta-adrénergiques, récepteurs dopaminergiques...)

- **Localisation des récepteurs** : Les récepteurs sont localisés :

a. **dans la membrane plasmique** : ce sont des récepteurs transmembranaires qui sont classés en :

- ⇒ **Récepteurs à activité de canal ionique** : ce sont des récepteurs polymériques dont les sousunités subissent un changement conformationnel lors de la fixation de l'agoniste, ce qui permet le passage d'ions. (Ex : le récepteur nicotinique à l'acétylcholine).
- ⇒ **Récepteurs monomériques à 7 domaines transmembranaires** : ils sont couplés aux protéines G. Leur stimulation induit une interaction du récepteur avec une protéine G, ce qui induit ensuite une production de second messagers (AMPc, Ca⁺⁺...).(Le premier récepteur de cette famille qui a été décrit est celui de la rhodopsine au niveau de la rétine).
- ⇒ **Récepteur-enzymes** : ils associent sur une même protéine de la membrane plasmique une fonction réceptrice (liaison du médiateur) et une fonction enzymatique. La fixation du médiateur sur le récepteur module l'activité enzymatique.
- ⇒ **Récepteur-enzymes à activité guanylyl cyclase** produisant du GMPc,(ex : récepteur à l' ANP (atrial natriurétique peptide))
- ⇒ **Récepteur à activité tyrosine kinase**,(ex : récepteur de l'insuline).

b. **Dans le noyau cellulaire ou migrent du cytosol vers le noyau de la cellule:** ce sont des récepteurs nucléaires : (ex : récepteurs des hormones thyroïdiennes, des hormones stéroïdiennes). Ils se fixent après activation par leur ligand sur l'ADN et induisent des modifications de la transcription de certains facteurs, par exemple la stimulation de la synthèse de protéines.

c. Un des exemples le plus représentatif de l'interaction ligand-récepteur est sans doute l'interaction antigène-anticorps. On conçoit aisément la nécessité d'établir une reconnaissance forte et spécifique entre les molécules de surveillance du système immunitaire, les anticorps, et des substances étrangères voire pathogènes, les antigènes. Les anticorps forment une famille remarquable de protéines appelées immunoglobulines (Ig).

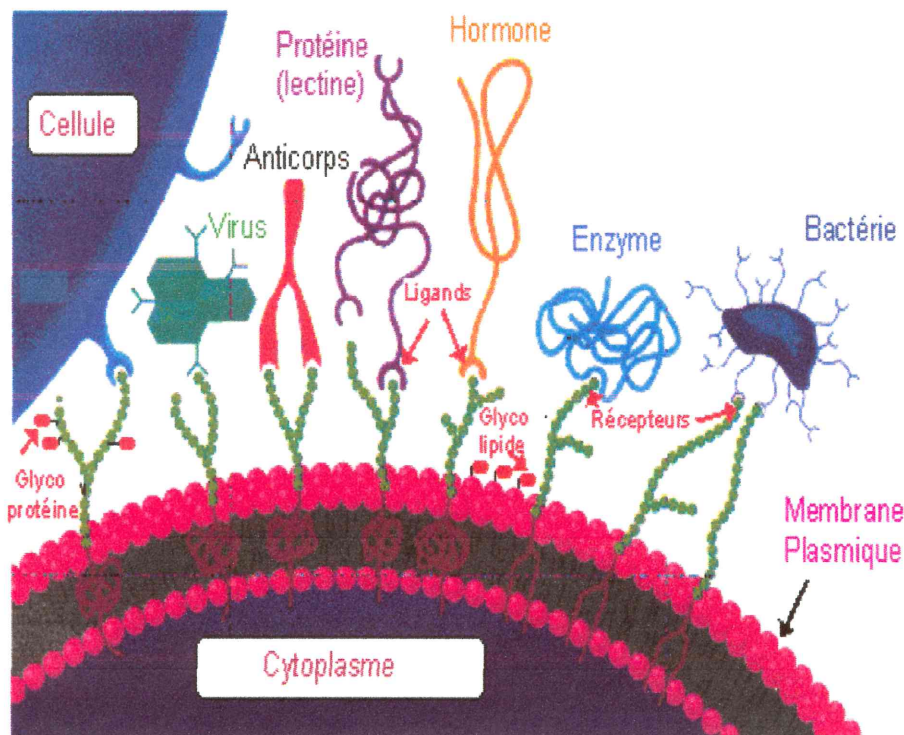


Figure-1-2- Exemples d'interactions ligand-récepteur à la surface de cellules (image issue du site : <http://membres.lycos.fr/jjww/comm.gif>)

II FACTEUR DE SIGNALISATION

1. La liaison récepteur ligand doit être:

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

2. L'Effet du ligand

a. **Agoniste:**

Un ligand qui, après sa liaison à un récepteur spécifique, provoque un effet comparable(=) à celui du médiateur naturel est un agoniste (on parle aussi d'effet mimétique).

Exemples :

-L'acétylcholine est l'*agoniste physiologique* des récepteurs *nicotiniques* de l'acétylcholine. C'est l'*agoniste endogène*.

- La nicotine agit comme un agoniste au niveau des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. C'est une agoniste '*exogène*'.

b. **Antagoniste:**

Substance qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet **ou** qui peut ainsi bloquer l'action du médiateur endogène en s'opposant à la liaison du médiateur à son récepteur.

Deux types d'antagonistes sont décrits :

-les antagonistes compétitifs, l'antagoniste se lie sur le même site que le médiateur endogène et

-les antagonistes non compétitifs, l'antagoniste se lie à un autre site du récepteur.

Exemples :

-Le curare se comporte comme un *antagoniste* : se fixant au récepteur nicotinique, il bloque l'action de la nicotine et de l'acétylcholine.

