

Différents types de couplage: médicament-récepteur

1-Notion de récepteur :

Un récepteur est une structure chimique fonctionnelle compatible avec certaines molécules.

Les agonistes sont des substances capables de stimuler un récepteur en se fixant au niveau de son site actif. Cette fixation est labile et réversible. Elle provoque un stimulus qui est à l'origine de l'effet pharmacodynamique.

2-Classification des récepteurs :

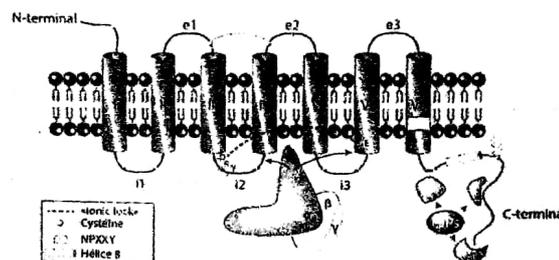
On distingue 4 types de récepteurs. Chaque groupe est caractérisé par des enchainements réactionnels communs déclenchés par des messagers. Ces enchainements correspondent à une amplification du premier signal (fixation du ligand sur le récepteur).

2-1-Récepteurs couplés à une protéine G :

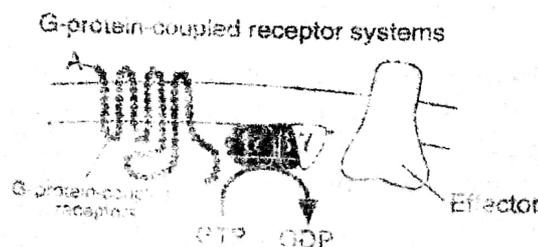
Ce récepteur est formé de 7 segments transmembranaires. Il est organisé en un cercle qui a pour centre le site de liaison de la molécule active (figure -1). Sur la face interne de la membrane plasmique se situe la protéine. Cette protéine est formée de trois sous-unités α , β et γ .

Après fixation du ligand, le récepteur entre en contact avec la protéine G qui change à son tour de conformation et libère le GDP pour fixer le GTP à sa place. La sous unité α se détache des autres sous unités et entre en contact avec une protéine effectrice. L'hydrolyse du GTP et la formation du complexe α - GDP de nouveau permet le retour à l'état initial (figure-1).

Exemple: Les récepteurs de la noradrénaline, de l'adrénaline, de la dopamine, de l'histamine, de la morphine ...



Bockaert. J. Les récepteurs couplés aux protéines G : caractéristiques générales et mécanismes d'activation. Bull. Acad. Natle Méd., 2012, 196, no 9, 1765-1775.

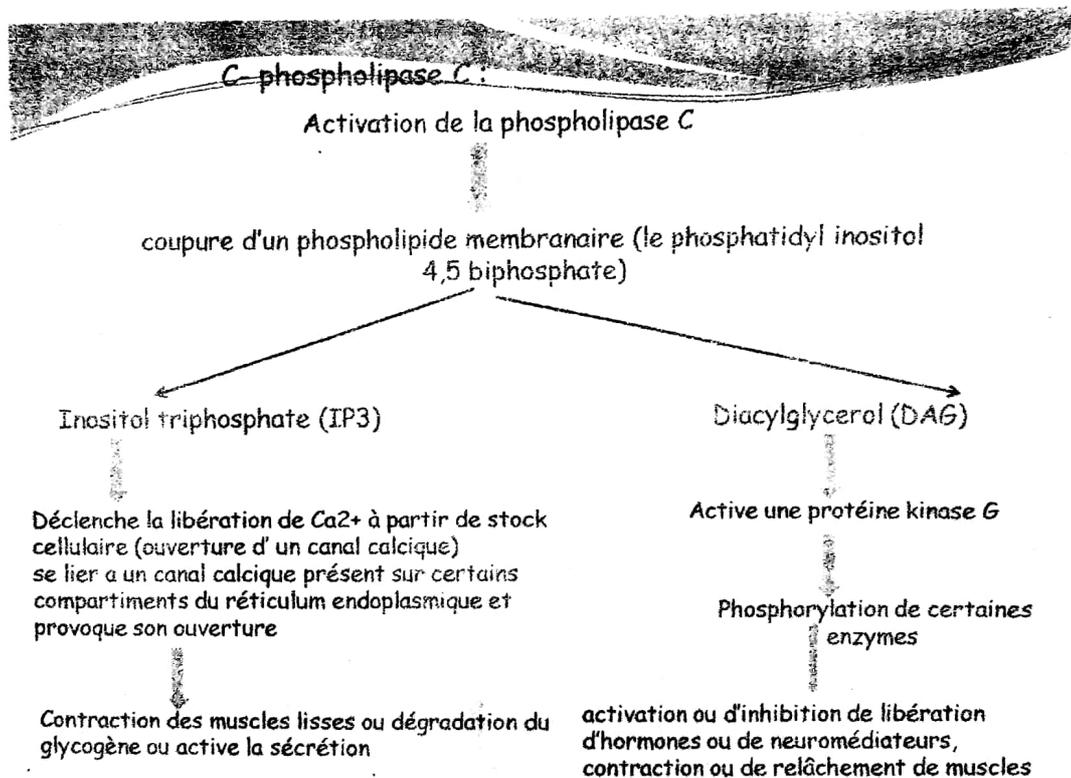


(Hollinger, MA. Introduction to pharmacology. 2003. Taylor and Francis (2nd Edition)
Figure-1: mécanisme d'action des récepteurs couplés à une protéine G.

◆ Protéines effectrices des récepteurs couplés aux protéines G:

- Trois types:
 - ✓ Adénylate cyclase.
 - ✓ Phospholipase (dégradation du phosphatidyl inositol : un lipide membranaire).
 - ✓ Canal ionique.
- ❖ Adénylate cyclase et AMPc :
 - Stimulation (Gs) ou inhibition (Gi).
 - Formation d'AMPc « second messenger ».
 - Activation des protéines kinases
 - Résultat: division ou différenciation de la cellule, modification de l'excitabilité neuronale ou de la contractibilité musculaire ou action sur le métabolisme...
 - L'AMPc est inactivée par transformation en AMP non cyclique grâce à des enzymes les phosphodiesterases (plusieurs isoformes).

❖ Phospholipase :

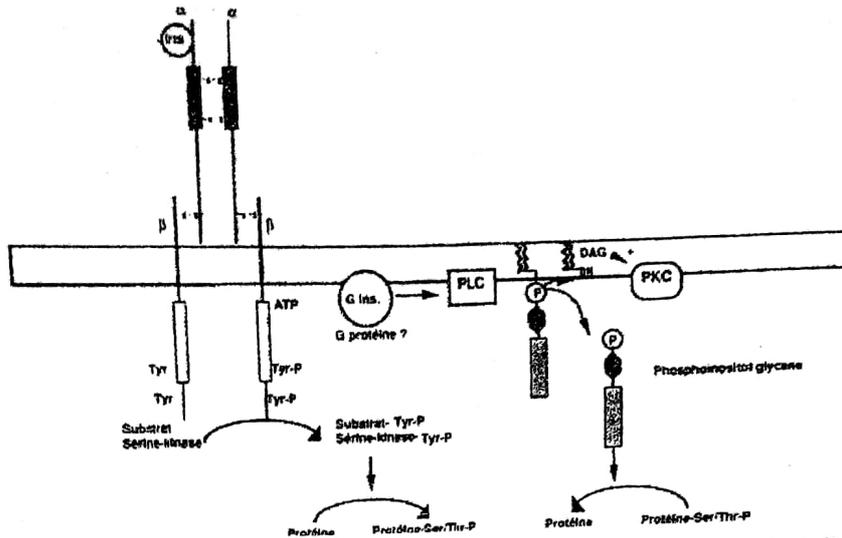


❖ Canal ionique :

- La protéine G agit directement, sur un canal ionique, sans l'intermédiaire d'un second messenger.
- La sous unité α de certaines protéines G est capable de déclencher l'ouverture d'une protéine canal Exemple: canaux potassiques (opioïdes).

2-2-Récepteurs de type canal ionique:

- Ils sont situés sur la face externe de la membrane cellulaire.
- Ce sont des canaux ioniques dont l'ouverture est régulée par l'occupation d'un site récepteur par un neuromédiateur spécifique.
- Ils peuvent être ouverts ou fermés.
- Leur ouverture peut être provoquée par un ligand (excitation) ou par un potentiel d'action.



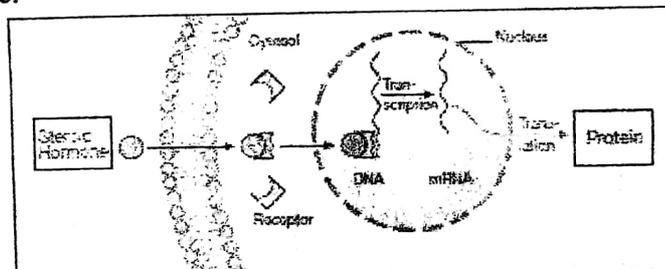
Capeau. J et al. Les récepteurs de l'insuline et leur régulation. Rean. Urg., 1992, 1 (3), 409-420.
Figure-3: récepteur de l'insuline

2-4-Récepteurs intracellulaires (cytoplasmiques et nucléaires) :

Il existe dans le cytosol des récepteurs des hormones stéroïdes qui régulent la synthèse des protéines. Les premiers ligands isolés de ces récepteurs étaient les stéroïdes dérivés du cholestérol, les hormones sexuelles.

Exemple: récepteurs de glucocorticoïdes anti-inflammatoires.

Ces récepteurs intracellulaires sont activés après fixation de leur ligand et migrent dans le noyau. Dans le cas de l'hormone thyroïde, le récepteur est présent dans le noyau. La fixation de l'hormone sur son récepteur dévoile un domaine masqué en temps normal. Ce domaine permet au complexe de se fixer sur une séquence nucléotidique de l'ADN, régulant ainsi la transcription du gène en aval. En général la transcription est initiée ou augmentée et plus rarement bloquée.



D. Protein synthesis-regulating receptor

Lüllmann. H et al . Color atlas of pharmacology. 2000. Edition : Thieme (2^{ème} édition).

Figure-4: récepteur nucléaire et cytoplasmique.

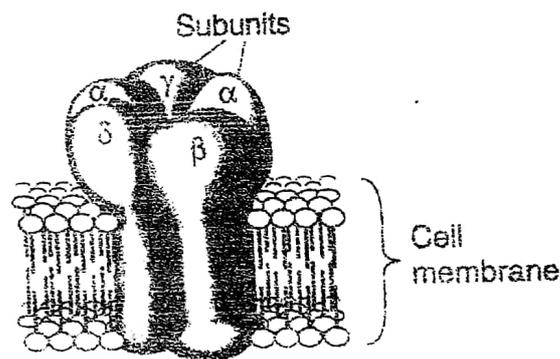
- Ils n'agissent pas par l'intermédiaire d'un second messager.
- Leur stimulation entraîne la dépolarisation ou l'hyperpolarisation de la membrane.
- Les effets peuvent être la naissance d'un potentiel d'action, une contraction, une sécrétion ou inversement une inexcitabilité cellulaire.

Exemple : Les récepteurs de l'acétylcholine.

Ce récepteur est formé de 5 sous-unités. Chaque sous-unité contient quatre domaines transmembranaires. L'ouverture du canal ionique nécessite la fixation simultanée au niveau des deux sous-unités α de deux molécules d'acétylcholine. Le potentiel d'action ainsi que la dépolarisation membranaire provoquée par cette ouverture sont le résultat d'une entrée de Na^+ et une sortie de K^+ (figure -2). Ce potentiel provoque à son tour une libération des ions Ca^{2+} à partir de sites de stockage situés dans le réticulum endoplasmique des fibres musculaires. Cette libération est suivie d'une contraction des myofilaments.

La diminution de la concentration de l'acétylcholine, provoquée par sa propre dégradation par les acétylcholinestérases, a pour conséquence la disparition de l'excitation de la plaque. Le calcium est ainsi pompé de nouveau dans le réticulum et les myofilaments se relaxent. Sur le plan clinique, de nombreuses molécules agissent sur le contrôle nerveux des cellules musculaires.

Exemple: myorelaxants : d-tobucurarine (PA du curare).



(Hollinger, MA. Introduction to pharmacology. 2003. Taylor and Francis (2nd Edition)..

Figure-2 : Canal ionique et ligand

NB :

En plus des récepteurs excitateurs (récepteurs à perméabilité cationique). -Il existe des récepteurs à perméabilité anionique dits inhibiteurs. Ces récepteurs sont perméables aux anions comme Cl^- . Leur stimulation provoque une hyperpolarisation qui diminue l'excitabilité de la cellule.

2-3-Récepteurs membranaires à tyrosine kinase :

Il s'agit d'un récepteur membranaire (**Exemple:** récepteur de l'insuline).

Le récepteur de l'insuline est formé de deux domaines extracellulaires appelés sous unités alpha et de deux autres domaines intracellulaires appelés sous unités bêta (figure-3). La fixation de l'insuline entraîne une autophosphorylation de la chaîne bêta, ainsi qu'une phosphorylation d'autres protéines intracellulaires. Ces protéines génèrent les effets métaboliques de l'insuline. Elles induisent aussi des effets sur la croissance cellulaire. L'ensemble des effets de l'insuline (enzymatique et hormonal) disparaissent après phosphorylation de la kinase au niveau des résidus (sérine/ thréonine).