

INTERACTION LIGAND RECEPTEUR

I- Introduction

Le signal extracellulaire peut activer une réponse cellulaire par des mécanismes ne faisant pas intervenir initialement une variation du potentiel membranaire. Dans ce cas le messager extracellulaire dit ligand agit sur un récepteur spécifique et l'interaction ligand – récepteur après plusieurs étapes intermédiaires génère la réponse cellulaire.

A- Les ligands : ce sont des molécules de signalisation, qui en se fixant sur des récepteurs spécifiques et déterminent une réponse cellulaire. Ces signaux chimiques peuvent être **des médiateurs chimiques locaux, des hormones** ou **des neurotransmetteurs**. On distingue plusieurs types de ligands :

- Les ligands qui se lient à des récepteurs de surface membranaire (hydrosoluble)
 - Les neurotransmetteurs** : la noradrénaline, l'histamine....
 - Les hormones peptidiques** : insuline....
 - Les facteurs de croissance** : NGF.....
 - Les molécules de signalisation lipophiles** : les prostaglandines...
- Les ligands qui se lient à des récepteurs intracellulaires (liposolubles)
Les hormones qui diffusent à travers la membrane plasmique et interagissent avec des récepteurs dans le cytosol ou le noyau : hormones stéroïdes, la thyroxine, l'acide rétinoïque, l'oxyde nitrique.

B- Les récepteurs : ce sont des protéines, soit exprimées à la surface ou à l'intérieur des cellules cibles. Ils ont une double capacité : reconnaître spécifiquement une molécule de signalisation, et induire des modifications à la surface ou à l'intérieur de la cellule suite à l'occupation du récepteur par le ligand. Il existe plusieurs types de récepteurs :

- Les récepteurs de surface
 - Récepteurs canaux
 - Récepteurs couplés aux protéines G
 - Récepteurs enzymes
- Les récepteurs intracellulaires : situés soit dans le cytosol ou dans le noyau.

II- Conséquences des interactions ligand – récepteur :

L'interaction ligand – récepteur génère une réponse cellulaire, c'est-à-dire des modifications du comportement cellulaire qui sont de trois types :

- ✓ Changement de la perméabilité membranaire vis-à-vis des ions et de l'eau
- ✓ Modification des activités enzymatiques à la surface et à l'intérieur de la cellule
- ✓ Modification des activités transcriptionnelles

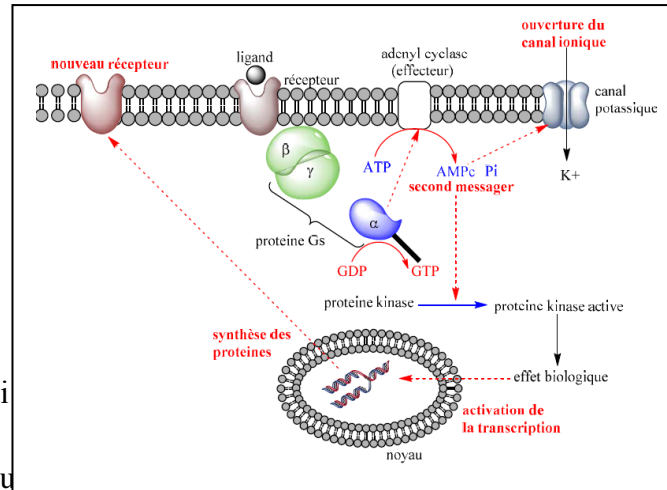
III- Mode d'action

Selon le type de récepteurs, on distingue plusieurs mécanismes :

- 1- **Récepteurs canaux (récepteurs ionotropiques)** : Ce mécanisme concerne essentiellement les cellules excitables comme les neurones ou les fibres musculaires. Ces récepteurs sont des protéines canaux transmembranaires qui possèdent des sites de fixation du ligand. La fixation de ce dernier provoque la modification de la conformation de la protéine canal qui devient perméable à certains ions (Ex : récepteur nicotinique cholinergique). L'Activation du canal ionique peut générer la réponse cellulaire par deux mécanismes :
 - ✓ L'ouverture du canal peut permettre un influx d'ions en quantité suffisante pour provoquer directement la réponse.

- ✓ Soit un mouvement d'ions de faible amplitude qui cependant modifie la répartition des charges de part et d'autre de la membrane et donc le potentiel de membrane et peut activer les canaux ioniques potentiels dépendants ce qui permet de déclencher un potentiel d'action

2- **Récepteurs couplés aux protéines G** : ce sont des récepteurs liés à une protéine G, cette dernière est composée de trois sous unités α (α_s ou α_i), β et γ . La sous unités α possède un site de liaison avec le GDP/GTP. Au repos la sous unités α est liée à la GDP (α_s -GDP), Lorsque'un ligand se fixe sur la portion extracellulaire du récepteur, la protéine G sera activée et le complexe (α_s -GDP) sera remplacé par le complexe (α_s -GTP), ce dernier active à son tour une enzyme appelée effecteur dont le résultat est la formation d'un second messenger, qui active les protéines kinase. Ces derniers peuvent provoquer indirectement l'ouverture d'un canal ionique ou par une cascade biochimique activer (ou inhiber) les activités transcriptionnelles.



Nb : dans le cas du complexe α_i -GTP le résultat sera l'inhibition de la formation du second messenger

3- **Récepteurs enzymes** : ces récepteurs présentent un domaine extracellulaire qui se lie avec le ligand et un domaine cytoplasmique enzyme. La fixation du ligand entraîne l'activation du domaine enzymatique cytoplasmique qui provoque la phosphorylation de certaines protéines.

C- Mise en jeu des seconds messagers

Les seconds messagers sont de petites molécules synthétisées (ou libérées) dans la cellule en réponse aux molécules de signalisation extracellulaires. Les principaux seconds messagers sont :

- 1- **AMPc** : Elle est formée à partir de l'ATP grâce à une enzyme : l'adénylate cyclase dont l'activité est contrôlée par l'interaction ligand – récepteur, en présence de guanosine triphosphate GTP qui agit par l'intermédiaire d'une protéine G. après sa synthèse l'AMPc se fixe à un récepteur intra cytoplasmique qui est une protéine kinase contenant une sous unité catalytique, qui va se libérée suite à cette fixation et peut phosphoryler une protéine. Cette dernière est une molécule informative qui permet de transformer un substrat A précurseur en une forme différente B qui représente la réponse cellulaire. La spécificité du message cellulaire est donc assurée non pas par l'AMPc qui est un substrat ubiquitaire mais par la spécificité du récepteur auquel elle se lie.
- 2- **Inositol triphosphate (IP3), diacyl glycérol (DG), Ca^{+2}** : l'hydrolyse de l'inositol poly phosphate (IPP) intra membranaire par une phospholipase C intra membranaire déclenchée par l'interaction ligand – récepteur conduit à la formation de diacyl glycérol (DG) et de l'inositol triphosphate (IP3). Ce dernier pourrait être le messenger permettant la libération du Ca^{++} stocké dans la cellule. Le DG formé à un double rôle :
 - ✓ Source d'acide arachidonique précurseur des prostaglandines et de leukotriène
 - ✓ Lui-même second messenger car il active spécifiquement une protéine kinase : la protéine kinase C (PKC), cette activation dépend également du Ca^{+2} . Le complexe DG-PKc- Ca^{+2} catalyse la phosphorylation des protéines intervenant dans certaine réponses cellulaires.
- 3- **L'ion Ca^{+2}** : C'est un second messenger d'action plus complexe. Les mécanismes qui augmentent sa concentration intracellulaire sont multiples : un influe de Ca^{+2} extracellulaire à travers les canaux calciques potentiels ou récepteurs dépendants ou bien la libération du Ca^{+2} stocké dans le compartiment intracellulaire. L'augmentation de la concentration calcique intracellulaire permet au Ca^{+2} de se lier à différents types de protéines dites calciprotéines. Dans certains cas le complexe Ca^{+2} - calciprotéine active une série de réactions enzymatiques qui conduit à la réponse cellulaire (Ca^{+2} - calmoduline). Dans d'autre cas ce complexe est une enzyme.
- 4- **GMPc** : produit à partir du guanosine triphosphate (GTP) par la guanylate cyclase et dégradé en GMP par une phosphodiesterase.

