

# Interactions ligand-récepteur

---

Laboratoire de physiologie

Dr Benahmed

2015-2016

## I. GENERALITES

La communication intercellulaire est l'une des caractéristiques des organismes pluricellulaires. Elle repose en partie sur la sécrétion de signaux chimiques, ou ligand, qui agissent à plus ou moins grande distance sur des cellules cibles qui les réceptionnent et les traitent. Selon le type de signal, les conséquences au niveau cellulaire seront : survie, prolifération et/ou différenciation cellulaire.

L'absence de signaux conduit à la mort cellulaire.

Il existe plusieurs modes de communication cellulaire, on distingue :

- a) La communication direct : par les jonctions communicantes, ou par les adhérences.
- b) La communication indirect : par des molécules de signalisations appelées parfois **ligands**. On distingue 03 types de signalisation
  - **Endocrine** : fait intervenir une molécule-signal, appelée hormone, sécrétée par une cellule endocrine et transportée dans la circulation pour agir à distance sur des cellules-cibles.
  - **Paracrine** : repose sur une molécule-signal sécrétés par des cellules et agissant sur d'autres cellules situées dans leur voisinage immédiat tel que les neurotransmetteurs et les médiateurs chimique locaux.
  - **Autocrine** : est définie par des cellules répondant à des molécules-signaux qu'elles produisent elles-mêmes.

## II. Les ligands et les récepteurs

1. **Les ligands** sont des molécules de signalisation qui en se fixant sur des récepteurs spécifiques déterminent une réponse cellulaire. On distingue plusieurs types de ligands :

c) Les ligands qui se lient à des récepteurs de surface cellulaire (hydrosolubles) :

- Les neurotransmetteurs : la noradrénaline, l'histamine ...
- hormones peptidiques : l'insuline ...
- Les facteurs de croissance : NGF ...
- molécules de signalisation lipophiles : prostaglandines...

d) 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 : stéroïdes, la thyroxine, l'acide rétinoïque, l'oxyde nitrique.

2. **Les récepteurs** sont des protéines soit exprimés à la surface des cellules-cibles, soit sont des protéines intracellulaires du cytosol ou du noyau des cellules-cibles.

ayant une double capacité :

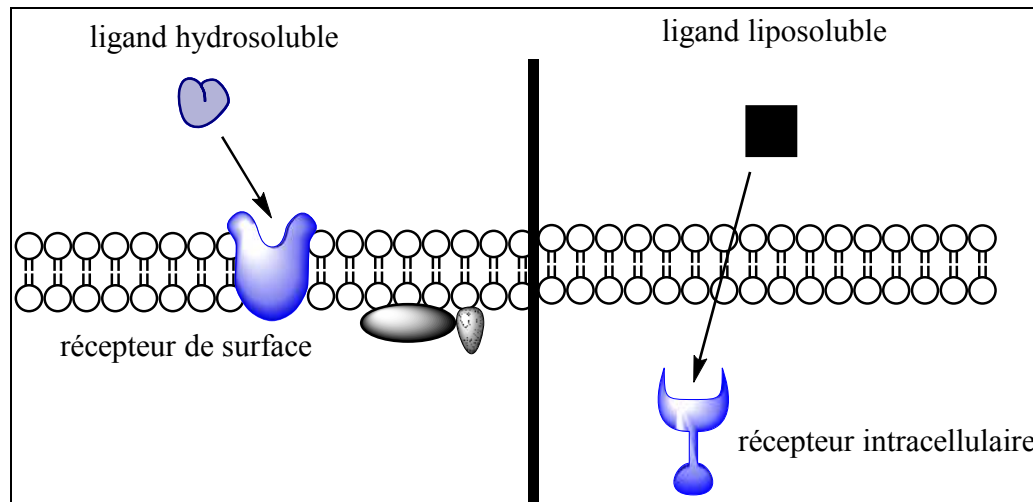
- Reconnaître spécifiquement une molécule de signalisation.
- D'induire des modifications à la surface ou à l'intérieur de la cellule suite à l'occupation du récepteur par le ligand. Il existe plusieurs types de récepteurs :

a) Les récepteurs de surface:

- récepteurs canaux
- récepteurs couplés aux protéines G
- récepteurs enzymes

b) les récepteurs intracellulaire :

située soit dans le cytosol ou dans le noyau.



### III. CONSEQUENCES DES INTERACTION LIGANDS - RECEPTEURS

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

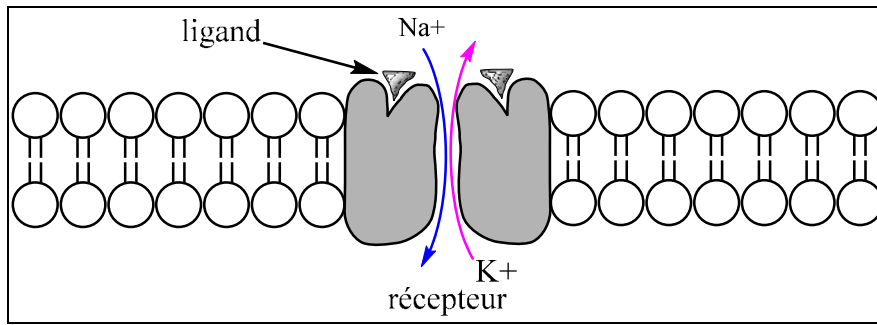
- a) Changements de perméabilité membranaire vis-à-vis des ions et de l'eau;
- b) Modifications des activités enzymatiques à la surface et à l'intérieur de la cellule;
- c) Modifications des activités transcriptionnelles.

### IV. MECANISMES D'INTERACTION LIGANDS-RECEPTEURS

Selon le type de récepteurs on distingue plusieurs mécanismes

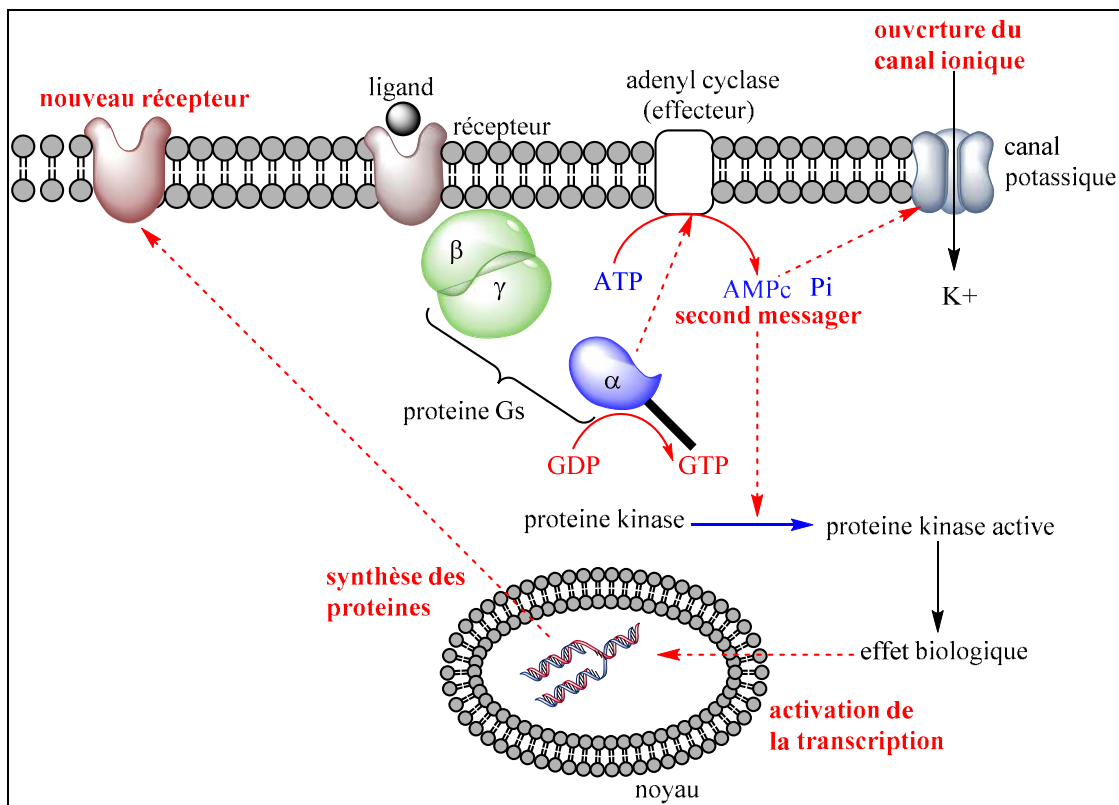
#### 1. **récepteurs canaux** (ou récepteur ionotrope) :

Ce mécanisme concerne essentiellement les cellules excitables comme les neurones ou les cellules musculaires. Ces récepteurs sont des protéines canaux transmembranaire qui possèdent des sites de fixation du ligand , la fixation du ligand (neurotransmetteur) sur son récepteur provoque la modification de la conformation de la protéine canal qui devient perméable à certains ions. Exemple, le récepteur *nicotinique* cholinergique (récepteur-canal à l'acétylcholine).



## 2. récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) :

Ce sont des récepteurs liés à une protéine G, ces derniers sont composés de trois sous-unités  $\alpha$  ( $\alpha_s$  ou  $\alpha_i$ ),  $\beta$ , et  $\gamma$ . La sous-unité  $\alpha$  possède un site de liaison avec le GDP/GTP.



Au repos la sous-unité  $\alpha$  est liée à la GDP ( $\alpha_s$ -GDP), lorsqu'un ligand se fixe sur la portion extracellulaire du récepteur, ce contact active la protéine G, et le complexe ( $\alpha_s$ -GDP) sera remplacé par ( $\alpha_s$ -GTP), et le complexe ( $\alpha_s$ -GTP) active à son tour une enzyme par exemple l'adénylcyclase (appelée effecteur); dont le résultat est

- Soit l'ouverture d'un canal ionique (le cas d'un récepteur ionotrope), et le passage de certains ions.
  - Soit à la formation de seconds messagers ( AMPc ), qui active les protéines kinases. 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 de complexe  $(\alpha_i\text{-GTP})$  le résultat sera l'inhibition de la formation de seconds messagers ( AMPc ).

### 3. récepteurs enzymes :

Ces récepteurs présentent un domaine extracellulaire qui se lie avec le ligand et un domaine cytoplasmique enzyme. On distingue plusieurs variétés.

La fixation du ligand sur son récepteur entraîne l'activation du domaine enzymatique cytoplasmique ; qui provoque une phosphorylation de certaines protéines.

## V. 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. L'AMPc :

l'interaction entre le messenger extracellulaire (ou premier messenger ou encore ligand) et son récepteur membranaire, provoque l'activation de l'adénylyl cyclase, qui active la synthèse de L'AMPc. La formation de l'AMPc provoque la formation de protéine kinase (PKA).

### 2. La GMPc :

Joue également le rôle d'un rôle de second messenger. Il est produit à partir du guanosine-triphosphate (GTP) par la guanylate-cyclase et dégradé en GMP par une phosphodiesterase.

### 3. Le système phospholipase C, IP3, DAG :

La combinaison du ligand sur son récepteur, active via une protéine G, une phospholipase C, qui scinde le phosphatidyl inositol (PI) membranaire en deux seconds messagers ; l'inositol triphosphate (IP3), et le diacylglycerol (DAG).

- Le DAG active une PKC (Protéine Kinase Calcium-dépendante). Elle phosphoryle de nombreux substrats qui relaient le message, en particulier des facteurs de transcription.
- L'IP3 quitte la membrane pour aller se fixer sur son récepteur, situé sur la membrane du REL. Ce récepteur est un canal  $\text{Ca}^{2+}$  qui s'ouvre et permet la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le cytoplasme. Les ions  $\text{Ca}^{2+}$  se fixent et activent la calmoduline. Celle-ci devient alors capable d'activer de nombreuses enzymes dont des protéines kinases  $\text{Ca}^{2+}$ /calmoduline dépendantes (CaM Kinase).