

## Interaction ligand - récepteur

**I. Introduction :** 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 plus précisément sur des récepteurs qui les réceptionnent et les traitent. Selon le type de signal les conséquences au niveau cellulaire seront :

La transmission d'un signal électrique comme par exemple une information sensorielle visuelle à l'aide d'un neurotransmetteur sécrétés en regard de voies visuelles (connexion neuro-neuronale)

La transmission d'une information végétative, par l'intermédiaire des neurohormones sécrétés par le système nerveux végétatif, contrôlant les fonctions des organes végétatifs, comme: cœur dans le contrôle l'activité cardiaque (connexion neuro-effecteur fibre musculaire).

La transmission d'une information biochimique par l'intermédiaire des hormones sécrétés par des cellules endocriniennes: action sur le métabolisme cellulaire : synthèse de nouvelle molécule ou la dégradation de molécule (par connexion endocrine).

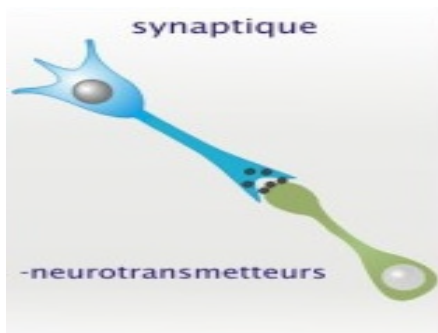
La transmission d'une information biologique par l'intermédiaire des hormones : stimule la croissance cellulaire nécessaire au développement tissulaire (par connexion endocrine).

### II. Les ligands et les récepteurs :

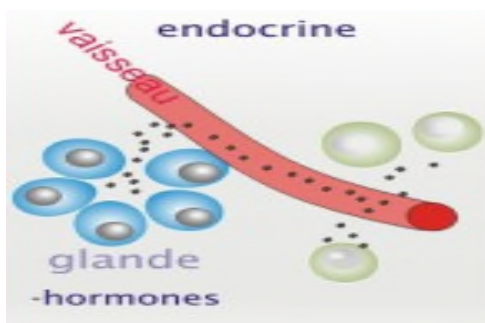
**A. Les ligands :** un ligand (du latin ligandum, liant) Ce sont des molécules de signalisation qui en se fixant sur des récepteurs spécifiques (de surface ou intracellualre) déterminent une réponse cellulaire. Le ligand est de type endogène ou naturelle comme : les hormones, neurotransmetteurs, cytokines, ou ligand exogène : comme les médicaments qui miment ou bloquent les effets d'un ligand endogène.

***Selon le mode de libération et d'action d'un ligand, on distingue trois types de signalisation : neurocrine, endocrine, paracrine.***

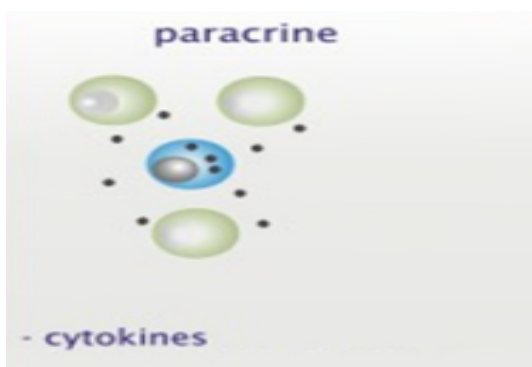
-Neurocrine : ou synaptique, relative à la transmission nerveuse, elle repose sur une molécule signale appelée : neurotransmetteur ou neurohormone, sécrétée par des cellules nerveuses et agissant sur les récepteurs postsynaptiques des cellules situées dans leur voisinage immédiat à la jonction synaptique. neuro-neuronale, neurone-effecteur, il s'agit d'une communication directe.



-Endocrine : elle fait intervenir une molécule signal, appelée hormone, secrétée par une cellule endocrine comme les cellules pancréatiques, et transportée dans la circulation sanguine pour agir à distance sur un organe cible récepteur comme les cellules hépatiques, il s'agit d'une communication indirecte (sans jonction communicante) .



-Paracrine : repose sur une molécule signal hormone secrétée par une cellule non endocrine (ou même endocrine), agissant localement par diffusion dans l'interstitium sur d'autres cellules situées dans leur voisinage. Exemple : les adipocytes, forment le tissu adipeux, cellules qui stockent les lipides, également elles libèrent des molécules signales à type : Interleukines : proinflammatoire, stimule localement les cellules immunitaires , et les facteurs de croissance (TGF ) : stimule la prolifération cellulaire des adipocytes de voisinage, impliqués dans la cicatrisation.



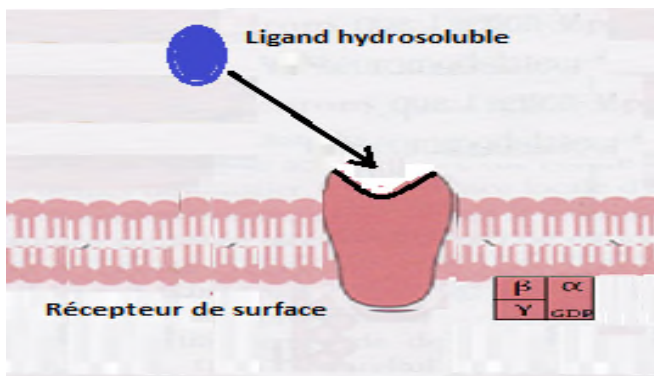
***Selon le type de récepteur propre aux ligands, on distingue deux types de ligands:***

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

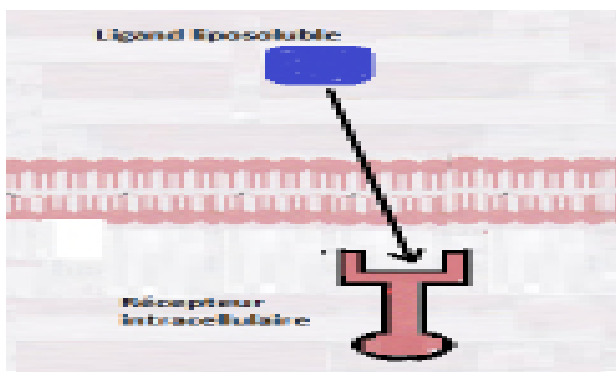
Les neurotransmetteurs, ex : l'Ach, GABA, Noradrénaline...

Les hormones peptidiques, ex : insuline, glucagon.

Les facteurs de croissance, ex : TGF, EGF, angiopoïétine.



-Les ligands qui se lient à des récepteurs intracellulaire (liposolubles) : les hormones qui diffusent à travers la membrane plasmique et interagissent avec des récepteurs intracellulaires dans le cytosol ou le noyau : hormones stéroïdiennes , hormones thyroïdiennes.



**A. Les récepteurs :** ce sont des protéines soit exprimés à la surface des cellules cibles (R. membranaires) : récepteurs ionotropes et métabotropes, soit à l'intérieur des cellules cibles (R. intracellulaire) : dans le noyau (R. intranucléaires) ou dans le cytosol (R. extranucléaire).

L'interaction intermoléculaire ligand-site de liaison du récepteur est réversible. Le ligand s'associe à son récepteur (les récepteurs doivent être saturable pour donner l'effet

physiologique ), puis après un certain temps, s'en sépare. La liaison se réalise grâce aux forces entre molécules : force électrique et force chimique ( les liaisons ioniques, les liaisons d'hydrogène ). Qui est définie par leur affinité de liaison ou la force de liaison entre ces deux éléments.

Un ligand à faible affinité pour son récepteur (par une faible force intermoléculaire) se caractérise par une courte durée de liaison. Exemple: l'Ach et son récepteur nicotinique au niveau de la JNM

Un ligand à haute affinité pour son récepteur (par une grande force intermoléculaire ) se caractérise par une longue durée de liaison. Exemple : hormone thyroïdienne et son récepteur intranucléaire.

**III. Les mécanismes d'interaction ligand – récepteur :** d'une façon générale, l'interaction ligand-récepteur génère une réponse cellulaire, c'est-à-dire des modifications du comportement cellulaire, et qui dépendent du type de ligand et de récepteur, à l'origine :

D'une réponse ionique et électrique, par changement de la perméabilité membranaire aux ions à l'origine soit à une excitation ou à une inhibition de la cellules, à l'origine d'une transmission d'une information nerveuse électrique exemple de type sensorielle, motrice, végétative ( par les récepteurs membranaires).

D'une réponse biochimique, par un effet sur le métabolisme cellulaire par une modulation des activités enzymatiques (par les récepteurs membranaires, intracellulaires extranucléaires).

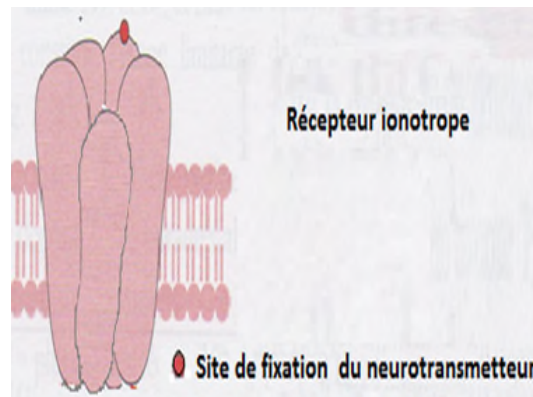
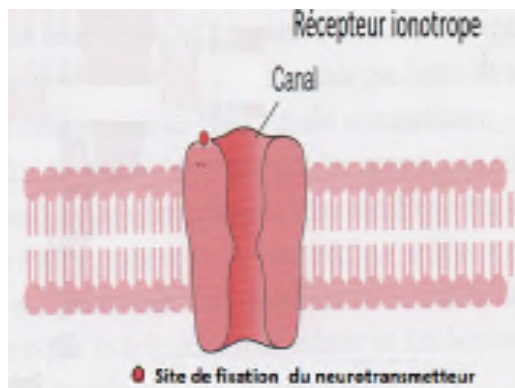
D'une une réponse biologique, par un effet sur la transcription génétique pour la synthèse des protéines de structure, des enzymes et des récepteurs, dans un but de stabilité structurelle et dans le développement cellulaire (par les récepteurs intracellulaires intranucléaires).

***Il existe plusieurs types de récepteurs :***

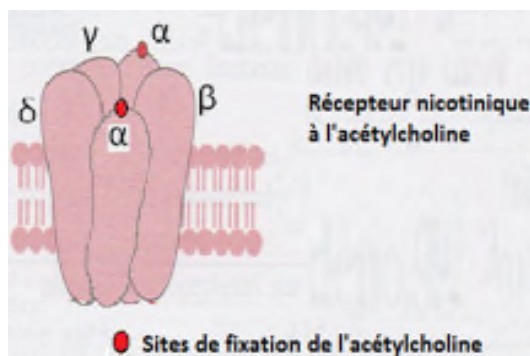
**A. Les récepteurs de surface :** il existe deux types de récepteurs membranaires pour un ligand (NT): récepteur ionotrope et métabotrope

**1. Récepteur ionotrope :** canal ionique chimiodépendant, ce sont des récepteurs couplés directement à un canal ionique, l'action sur la perméabilité ionique est obtenue de façon directe, ils donnent des réponses postsynaptiques rapides, ne durant que quelques secondes. Ce sont des récepteurs polymériques, généralement pentamériques, formés de 5 sous unités protéiques distinctes ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) qui entourent un canal ionique, une ou plusieurs présentent des sites pouvant fixer le ligand, généralement la sous unité  $\alpha$ . La fixation de la molécule d'un médiateur sur son site provoque une modification de la conformation de la

protéine canal, et l'ouverture du canal ionique et par la suite diffusion des ions de part et d'autre de la membrane. Les récepteurs ionotropes sont impliqués aussi bien dans les synapses excitatrices que dans les synapses inhibitrices.

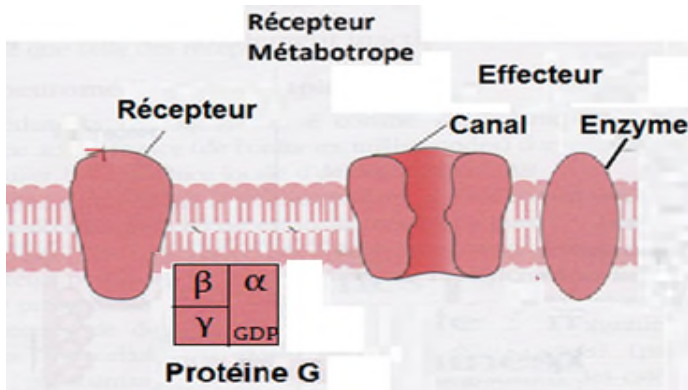


Exemple d'un récepteur ionotrope: Le récepteur nicotinique: qui fixe l'acétylcholine (ACh) au niveau de la jonction neuromusculaire, il présente une structure pentamérique, formé de 5 sous unités :  $2\alpha$ ,  $1\beta$ ,  $1\gamma$ ,  $1\delta$ , qui entoure un canal ionique

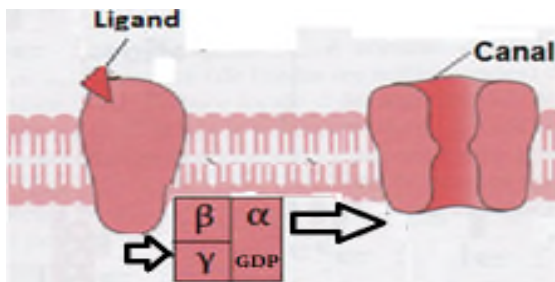


**2. Récepteur métabotrope :** ce sont des récepteurs couplés à une protéine de transduction qui est la protéine G, ils agissent indirectement sur les canaux ioniques postsynaptiques, en activant la protéine G, ils donnent des réponses postsynaptiques lentes, durant plusieurs secondes à plusieurs minutes. Un récepteur de ce type est un des composants de la triade :

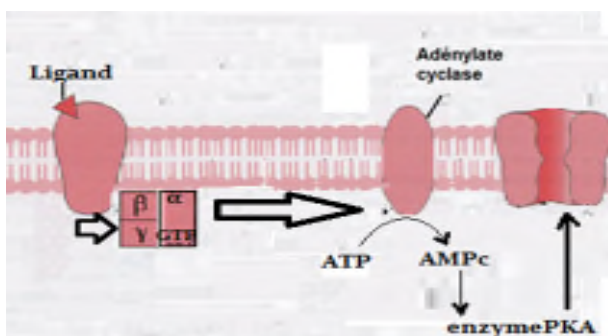
récepteur-protéine G-effecteur, ce dernier peut être soit : un canal ionique ou une enzyme selon le type de la cellule postsynaptique. Ce récepteur est monomérique, c.-à-d. qui est constitué d'une seule chaîne protéique, la protéine G est formée de trois sous unités protéiques :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , appelée Protéine G parce qu'elle fixe la molécule GDP (Guanine diphosphate).



La fixation du ligand sur un récepteur métabotrope déclenche une série de réaction, Le ligand active le récepteur qui active par la suite la protéine G, dans certaines cellules postsynaptiques, la protéine G active directement un canal ionique, provoquant le passage d'ions.



Dans d'autres cellules postsynaptiques, la protéine G activée, active une enzyme membranaire, comme l'adénylate cyclase à l'origine de la formation de petites molécules « AMPc » (adénosine mono phosphate cyclique), qui jouent un rôle de second messenger, l'AMPc active un deuxième enzyme intracellulaire de type protéine kinase A, et par la suite la protéine kinase active un canal ionique par une phosphorylation des protéines, provoquant le passage d'ions.



Exemple d'un récepteur métabotrope : Récepteur à l'adrénaline  $\beta$ -adrénergique, forme une triade récepteur -protéine G – enzyme adénylate cyclase, il siège au niveau des cellules musculaires du cœur, innervées par les fibres nerveuses sympathiques.

**B. Les récepteurs intracellulaires:** ils sont de type: intranucléaires et extranucléaires, activés par des hormones lipophiles comme par exemple : thyroïdiennes (thyroxine T4, triiodothyronine T3) et stéroïdiennes (œstrogène, progestatif).

Les hormones thyroïdiennes après diffusion dans tout l'organisme (plusieurs organes cibles), elles franchissent la membrane plasmique cellulaire, et pénètrent dans le cytoplasme de la cellule cible, et ensuite la membrane nucléaire et pénètrent à l'intérieur du noyau. Elles interagissent avec deux récepteurs: intranucléaires et extranucléaires.

**Les récepteurs intranucléaires** (à réponse génomique), ils présentent deux sites de liaison avec l'hormone et avec l'ADN. Après le couplage d'Hormone au récepteur, ce dernier modifie sa conformation ce qui favorise son interaction avec l'ADN, après ce couplage à l'ADN, il déclenche la transcription par la production de l'ARN polymérase, puis la traduction en augmentant l'activité de biosynthèse de nombreuses protéines aux rôles-clés dans les fonctions cellulaires de l'organisme: des protéines enzymatiques, des protéines récepteurs, des protéines de structure pour la maturation et le développement cellulaire :

Développement du système nerveux: construction des prolongements dendritiques, construction du réseau axonal

Maturation musculaire : Stimule la production de la myosine au niveau de la fibre musculaire.

Développement de l'os: la multiplication du tissu osseux pendant la période foetale et pendant l'enfance

Les récepteurs extranucléaires, un effet facilitateur du métabolisme cellulaire par modifications des propriétés des organites cellulaires, elle exerce des effets au niveau des récepteurs des mitochondries cellulaires (cœur, poumon, rein, foie...), augmente l'oxydation mitochondriale et de la consommation cellulaire en oxygène, ce qui augmente l'activité des voies métaboliques énergétiques : la glycolyse et la lipolyse, et également la production et la consommation en énergie par les cellules avec la production de chaleur.

