

# Fiche 1 : La liaison aux récepteurs cellulaires

## 1. Qu'est-ce qu'un récepteur ?

### Définition

Un récepteur est une structure moléculaire de nature polypeptidique susceptible d'interagir avec différents ligands : hormone, messenger, médiateur, neuromédiateur, cytokine.

## 2. Mécanisme : fondements

La liaison du récepteur à un de ses ligands entraîne des réactions simples ou en cascade engendrant différentes réponses cellulaires. Les cellules utilisent les ligands et récepteurs pour **communiquer** entre elles et avec l'extérieur. De manière simplifiée, les récepteurs ont un rôle de transduction des messages chimiques : ils sont tels des antennes, des capteurs cellulaires permettant de recevoir des informations, et de les transformer en message chimique. Une cellule eucaryote présente plusieurs types de récepteurs (ils sont parfois très nombreux) permettant la réception d'informations variées.

## 3. Localisation

Ces récepteurs peuvent se situer :

- dans la membrane plasmique de la cellule,
- dans le noyau,
- dans le cytosol.

### Nom d'un récepteur

Le nom d'un récepteur lui vient généralement du nom d'un de ces ligands les plus notoires.

Exemple : les récepteurs adrénergiques fixent admirablement l'adrénaline et la noradrénaline.

## 4. Type d'interaction

Les types d'interaction ligand-récepteurs sont :

- agoniste → stimule le récepteur ;
- antagoniste → bloque le récepteur ;
- agoniste partiel → stimule partiellement le récepteur et bloque la fixation des autres ligands.

L'emploi de ces interactions est actuellement le mécanisme le plus employé par la pharmacologie moderne. Elles permettent effectivement d'agir directement ou indirectement sur les cellules ou tissus, en stimulant et bloquant leurs récepteurs.

## Fiche 2:

# Les récepteurs membranaires

### 1. Structure

Ces récepteurs sont situés dans la membrane cytoplasmique de la cellule.

Ils se divisent en 3 parties :

- une partie extracellulaire → elle comporte le site de reconnaissance du ligand ;
- une partie transmembranaire → permet le passage du message de l'extérieur vers l'intérieur ;
- une partie intracellulaire → elle peut permettre la génération de messagers cellulaires.

### 2. Fonctionnement

L'activation de la partie extracellulaire entraîne des réactions intracellulaires permettant la transduction (transmission) du signal vers l'intérieur de la cellule. Ces modifications peuvent s'effectuer dans le cytoplasme et parfois atteindre le noyau.

Les conséquences de la fixation du ligand peuvent être simples :

- ouverture d'un canal ionique,
- activation d'un transporteur membranaire ;

ou plus complexes :

- création d'un second messager,
- activation d'une cascade de réactions.

Un récepteur membranaire peut également être un récepteur-enzyme, un récepteur couplé à une protéine G, un transporteur ou un canal.

### 3. Régulation

Étant donné l'importance des récepteurs dans le fonctionnement cellulaire, leur nombre et leur densité sont régulés.

#### a. Notion de *down-regulation*

Un ligand présent en quantité importante verra son nombre de récepteurs attribués diminué (*down-regulation*). Ceci peut se faire par le biais d'une diminution de la synthèse du récepteur ou une internalisation des récepteurs.

#### b. Notion d'*up-regulation*

Inversement un ligand en faible quantité donnera lieu à une augmentation du nombre de ces récepteurs (*up-regulation*). L'ampleur de ce phénomène varie largement d'un type de récepteur à l'autre et a des conséquences directes sur les effets des ligands et des xénobiotiques.

**c. Exemple**

Ces phénomènes sont particulièrement identifiés dans la tolérance aux opiacés. Lorsqu'un toxicomane sature régulièrement ses récepteurs opioïdes  $\mu$ , leur nombre et leur sensibilité se voient diminués, ce qui contraint à augmenter les doses pour obtenir le même effet. Cette modification du nombre de récepteurs varie selon la substance absorbée.

**4. Induction**

On a découvert que certains récepteurs pouvaient être originellement absents de la membrane cellulaire, puis apparaître après induction. Cette induction, intervenant par le biais d'un stimulus chimique, entraîne l'expression du récepteur et son intégration dans la membrane cellulaire. Ces mécanismes permettraient à la cellule de faire face à des situations d'urgence ou de stress.

## **Fiche 3:**

### **Les récepteurs-canaux (= récepteurs ionotropiques)**

#### **1. Fonctionnement**

Fixation du ligand → Modulation de l'ouverture → Dépolarisation / Hyperpolarisation

Ces récepteurs sont des canaux dont l'ouverture est modulée par la fixation de ligands. L'ouverture du canal permet la circulation d'un ion selon le **gradient de concentration**. Ainsi les ions circulent du plus concentré vers le moins concentré.

Entrée de cations ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ou  $\text{Ca}^{2+}$ ) a pour conséquence une dépolarisation, et l'entrée d'anions ( $\text{Cl}^-$ ) a pour conséquence une hyperpolarisation de la cellule, et par suite, des effets cellulaires.

#### **2. Différence entre un canal et un transporteur**

Ceci est la grande différence entre les canaux et les transporteurs membranaires. Les transporteurs imposent des directions à leurs passages membranaires, les canaux permettent leur diffusion passive.

#### **3. Caractéristiques**

- Ils sont généralement spécifiques d'un ion donné.
- L'ouverture est extrêmement rapide : de l'ordre de la milliseconde.
- L'ouverture est généralement extrêmement transitoire.

#### **4. Classement**

Les récepteurs peuvent être classés de deux manières, selon :

##### **a. L'ion et les ligands concernés**

- Les récepteurs-canaux cationiques (permettent le passage de cations) :

##### **Exemple : Les récepteurs sérotoninergiques (ou récepteurs 5-HT<sub>3</sub>)**

**Ion concerné :** canaux sodiques (permettent le passage du  $\text{Na}^+$ )

**Ligand endogène :** la sérotonine

**Localisation :** SNC, nombreux organes, appareil cardio-vasculaire

**Effets :** excitation du centre du vomissement (*trigger zone*), modification de la pression artérielle, rôle important dans la thermorégulation

**Emploi en pharmacologie :** blocage des récepteurs sérotoninergiques au niveau du centre du vomissement pour lutter contre la nausée.

- Les récepteurs-canaux anioniques (permettent le passage d'anions) :

### **Exemple : les récepteurs GABAergiques**

**Ion concerné :** permettent le passage du  $\text{Cl}^-$

**Ligand endogène :** le GABA

**Localisation :** SNC

**Effets :** la pénétration des ions  $\text{Cl}^-$  dans la cellule augmente sa polarisation et diminue son excitabilité. Les récepteurs au GABA sont liés à une diminution de l'excitabilité à divers niveaux du SNC. Ils sont impliqués dans les phénomènes d'anxiété, de mémorisation, dans la régulation du tonus musculaire et dans l'épilepsie

**Emploi en pharmacologie :** stimulation des récepteurs GABAergiques centraux pour lutter contre l'anxiété.

### **b. La structure du récepteur et ses ligands**

Les récepteurs sont également classés selon leur structure, et notamment, le nombre de sous-unités :

- récepteurs trimériques : 3 sous-unités (exemple : récepteurs à l'ATP) ;
- récepteurs tétramériques : 4 sous-unités (exemple : récepteurs NMDA) ;
- récepteurs pentamériques : 5 sous-unités (exemple : récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine).

### **Exemple : le récepteur nicotinique à l'acétylcholine**

Ce récepteur est un récepteur pentamérique : il est composé de 5 sous-unités.

Ces 5 sous-unités assemblées forment un canal susceptible de s'ouvrir ou de se fermer. Il présente 2 sites de fixation à l'acétylcholine : entre les sous-unités  $\alpha$  et  $\gamma$ , et entre les sous-unités  $\alpha$  et  $\delta$

C'est la fixation de l'acétylcholine qui déclenche l'ouverture rapide et transitoire de ce canal

### **c. Cas des canaux voltage-dépendants**

Il existe des canaux dont l'ouverture est activée par un stimulus électrique : le potentiel de membrane. Ils sont également appelés Canaux voltage-dépendants ou VOC (*Voltage Operated Channels*).

Ils sont classés selon :

- les ions qu'ils concernent ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ...) ;
- leur domaine d'activation (force du stimulus électrique nécessaire à leur ouverture) ;
- leur vitesse d'inactivation.

Ils peuvent également être la cible de médicaments, tels que les antiépileptiques.

## Fiche 4:

# Les pompes et transporteurs

### 1. Rôle

Rappel: la membrane cellulaire est une bicouche lipidique à travers laquelle peu de composés peuvent diffuser.

C'est le rôle des transporteurs cellulaires. Ils permettent de faire entrer ou sortir des ions, ou des petites molécules à travers la membrane cellulaire.

### 2. Caractéristiques

Les transporteurs sont spécifiques et **imposent des directions à leurs transports**, contrairement aux canaux qui permettent une diffusion passive. Ils permettent donc de réguler et d'orienter les flux d'ions et de petites molécules, maintenant notamment les concentrations intracellulaires.

### 3. Types de transporteurs

#### Transporteur

Déplace un ion, une molécule (ou plusieurs) dans une seule direction

#### Pompe

Pompe = Transporteur nécessitant de l'énergie

Transport = contre le gradient de concentration

Énergie = généralement sous forme d'ATP

#### Échangeur

Transporteur réalisant un échange d'ions à travers la membrane = Antiport

#### Co-transporteur

Transport de deux ions différents dans la même direction = Symport

### 4. Exemple : La pompe à protons

La « pompe à protons » est une cible privilégiée d'une des classes de médicaments les plus vendus dans le monde aujourd'hui. Il s'agit d'une pompe échangeant un ion  $K^+$  contre un ion  $H^+$  en consommant une molécule d'ATP.

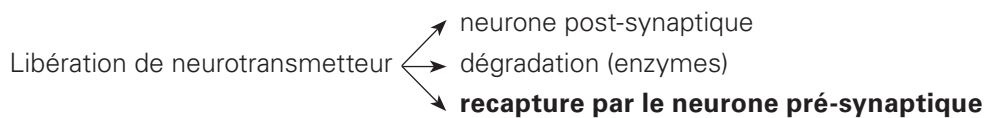
Elle permet, en rejetant des ions  $H^+$  dans la lumière gastrique, la formation d'acide gastrique (formation par la suite d'un sel avec les ions  $Cl^-$  :  $HCl$ ). Cet acide sécrété par les cellules pariétales de l'estomac permet la dégradation du bol alimentaire mais peut également, par excès, empêcher la cicatrisation de l'épithélium gastroduodéal.

- **Emploi en pharmacologie**: les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), comme leur nom l'indique, sont capables d'inhiber spécifiquement cette pompe.
- **Résultat**: diminution de la sécrétion d'acide gastrique.
- **Indications**: reflux gastro-œsophagien, ulcère gastroduodéal (en association).

## Fiche 5: Le cas des systèmes de recapture

### 1. Dans la synapse

L'arrivée de l'influx nerveux à la synapse entraîne la libération de neuromédiateur par le neurone présynaptique dans la fente synaptique. Une partie de la quantité libérée arrive jusqu'au neurone postsynaptique, mais une autre est dégradée par les enzymes présentes dans la fente, et une autre est recaptée par le neurone présynaptique (qui l'a lui-même libérée).



### 2. La recapture

La recapture (ou *up-take*) est effectuée par des transporteurs spécifiques et permettrait la régulation de la transmission synaptique. Ces transporteurs existent pour de nombreux neurotransmetteurs et présentent des caractéristiques communes, telles qu'une structure à 12 hélices.

Si leur existence et leur rôle de régulation ne sont pas des hasards de l'évolution, il n'en reste pas moins qu'ils diminuent les quantités de neuromédiateurs présents dans la fente synaptique. Ce sont ces propriétés qui sont actuellement employées en thérapeutique pour renforcer les taux synaptiques de neuromédiateurs.

### 3. Emploi en pharmacologie

Certains antidépresseurs, peuvent inhiber ces transporteurs, permettant d'augmenter les taux de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Les deux neurotransmetteurs ayant le plus intéressé la recherche en pharmacologie jusqu'alors sont la noradrénaline et la sérotonine. Ils semblent en effet tout deux impliqués dans la dépression.

Exemples : les IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les imipraminiques

NB : d'autres antidépresseurs inhibent les enzymes chargées de la dégradation des neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Ils sont appelés IMAO : Inhibiteurs des Mono Amine Oxydases.

## Fiche 6:

# Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Ces récepteurs sont **largement répandus** dans le corps humain.

### 1. Qu'est-ce que la protéine G ?

Il s'agit d'une protéine susceptible de recevoir des messages de la part du récepteur membranaire, et de le transmettre à divers effecteurs cellulaires.

Parmi ces effecteurs pouvant être activés ou inhibés par l'intermédiaire de la protéine G, l'on trouve :

- l'adénylatecyclase,
- la phospholipase C,
- certains canaux ioniques.

C'est donc un intermédiaire biochimique menant à diverses réactions cellulaires.

### 2. Comment fonctionnent les protéines G ?

#### a. Stimulation, réaction

Les protéines G présentent trois sous-unités :  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . Au repos, les trois sous-unités sont liées et la sous-unité  $\alpha$  est liée à une molécule de GDP. Ceci est la forme inactive de la protéine G.

Lorsque le récepteur membranaire transmet le signal à la protéine G, le GDP est phosphorylé, donnant ainsi un GTP. La sous-unité  $\alpha$  liée au GTP se détache alors.

**C'est ce complexe  $\alpha$ -GTP qui va activer différents effecteurs dans la cellule.**

*NB: De récents travaux ont montré que la sous-unité  $\beta$  peut également servir, dans une moindre mesure, d'activateur de phospholipases.*

#### b. Modes d'extinction du signal

La liaison à l'effecteur entraîne l'hydrolyse du GTP en GDP + P, engendrant l'extinction du signal et le retour de la sous-unité  $\alpha$  à sa position initiale.

Les protéines G présentent en effet une GTPase : elle hydrolyse l' $\alpha$ -GTP actif en  $\alpha$ -GDP inactif. Les récepteurs liés aux protéines G peuvent également faire intervenir des « arrestines » : comme leur nom l'indique, elles sont susceptibles d'inhiber (d'arrêter) le récepteur.