1. Les récepteurs

On distingue donc les récepteurs membranaires des récepteurs nucléaires. Ils ont pour points communs :

* une haute affinité pour la molécule informative,
* une stéréospécificité pour cette molécule,
* la liaison récepteur-molécule informative est réversible,
* il y a modification de la configuration spatiale du récepteur lors de la fixation de la molécule, ce qui induira la transduction du message.

**1.1. Les récepteurs membranaires**

Ils peuvent produire trois types de réponse cellulaire :

* une réponse **électrophysiologique**, elle correspond aux récepteurs canaux-ioniques et permet une réponse très rapide : moins d'une seconde;
* une réponse **métabolique** responsable de modifications post-traductionnelles des protéines, donc réponse enzymatique rapide de l'ordre de la minute;
* une réponse **transcriptionnelle** activant ou inhibant l'expression de certains gènes, réponse donc plus lente se comptant en heures.

Généralement ces types de réponses se traduisent par la production d'un second messager ou de cascade de phosphorylation. Les récepteurs membranaires sont des glycoprotéines transmembranaires donc à 3 régions :

* une **extracelluliare glycosylée** reconnaissant et fixant la molécule,
* une **transmembranaire (hydrophobe)** ancrée dans la membrane,
* une **intracellulaire** responsables des événements biochimiques.

Il existe *trois grands types de récepteurs* :

* **récepteurs canaux-ioniques**, tansduisant eux-mêmes le signal ;
* **récepteurs enzymes**, transduisant eux-mêmes le signal ;
* **récepteurs couplés** à des effecteurs distincts, nécessitant l'intervention d'autres protéines pour la transduction du signal.

**1.1.1. Les récepteurs canaux-ioniques**

Ce sont des protéines **transmembranaires hétéro-oligomériques** avec une région d'ancrage hydrophobe dans la membrane. Cette région forme le pore central, délimité par les sous-unités. Y passent les ions quand le récepteur est activé, ouvert. Cela confère donc aux récepteurs *canaux ioniques une double fonction de reconnaissance du signal et d'effecteurs*.
Les molécules informatives des récepteurs canaux-ioniques sont des neurotransmetteurs et leurs récepteurs sont donc localisés dans les réseaux nerveux : synapses et plaques motrices.
Si ce sont des cations qui passent, il y aura dépolarisation et donc activation.
Si ce sont des anions qui passent, il y aura polarisation et donc inhibition.

**\* Un récepteur activateur : le récepteur nicotinique de l'acétylcholine**

Il fonctionne par un **canal cationique non sélectif** faisant entrer Na+ et Ca2+ et laissant sortir K+ (avec un passage de 10.000 Na+/sec).
Il est localisé sur les plaques motrices des jonctions neuromusculaires. Son agoniste est la nicotine, son antagoniste est le curare.
Il comporte 5 sous-unités protéiques différentes possédant chacunes 4 segments transmembranaires (M1 à M4). ce sont les segments M2 qui délimitent le canal. Ces sous-unités sont : 2 α, une β, une δ, une ε. Les parties COOH et NH2 des sous-unités α sont extracellulaires. Ce sont les sous-unités α qui comportent les sites de liaison de l'acétylcholine.

**\*. Un récepteur inhibiteur : le récepteur du GABA**

C'est un **canal anionique sélectif** faisant entrer du Cl-.
Il est exprimé au niveau du SNC. Ses agonistes sont les benzodiazépines dont le valium. La structure de base est proche de celle du récepteur nicotinique : cinq sous-unités protéiques, chacune présentant 4 segments transmembranaires (M1 à M4). Mais contrairement aux récepteurs nicotiniques, elle possède sept types de sous-unités possibles : α, β, γ, δ, π, ρ, ε ; d'où la très grande variété de récepteurs. Le GABA se fixera sur les sous-unités α.

**1.1.2. Les récepteurs enzymes**

Ces protéines transmembranaires existent sous forme de **monomères**, **dimères**, **tétramères**. Ils possédent une double fonction de reconnaissance du signal et d'effecteur. Selon l'activité enzymatique de leur région cellulaire, trois familles se distinguent :

* récepteurs à activité **tyrosine kinase**,
* récepteurs à activité **sérine-thréonine kinase**,
* récepteurs à activité **guanylate cyclase**.

Le NH2 sera dans la partie récepteur extracellulaire et le COOH sera dans la partie intracellulaire, conduction du message.

**\*. Récepteurs à activité tyrosine kinase**

Deux exemples sont à connaitre : le **récepteur de plusieurs facteurs de croissance** et le **récepteur de l'insuline** (et donc également ceux de l'IGF : **insulin-like growth factor**). Ces récepteurs n'ont pas de double fonction, ils n'entraînent pas de réponse électrophysiologique.
Le récepteur de l'insuline est un tétramère composé de deux hétérodimères αβ liés par deux ponts disulfure*s*, les deux sous-unités différentes α et β étant elles mêmes liées par un pont disulfure.
Les deux hétéro-dimères sont liés sur les sous-unités α , sous-unités extramembranaires permettant la liaison de l'insuline. La sous-unité β transmembranaire contient un domaine à activité tyrosine kinase dans son domaine intracellulaire responsable de la transduction du message.
Lorsque l'insuline se fixe sur les sous-unités α il y a changement de **conformation spatiale**, ceci activant le domaine kinasique des deux sous-unités β. Les tyrosines des sous-unités β sont alors phosphorylées par l'influence de la sous-unité β opposée (autophosphorylation).
Le récepteur phosphorylé va alors recruter vers la membrane une protéine substrat du récepteur pour la phosphoryler à son tour et ainsi déclencher une cascade d'événements biochimiques conduisant à la réponse adaptative. C'est une réponse rapide, post-transcritpionnelle.

**\* Récepteurs à activité sérine-thréonine kinase**

Ces récepteurs n'entraînent pas de réponse électrophysiologique. Les récepteurs du TGF-β (transforming growth factor-β)en sont un exemple. Là aussi le tétramère est formé de quatre sous-unités transmembranaires (deux types : RI et RII) chacunes ayant une activité sérine-thréonine kinase. On observe le même phénomène d'autophosphorylation des régions intracellulaires suivi de la phosphorylation des facteurs protéiques de transcription.

**\*. Récepteurs à activité guanylate cyclase**

Les **récepteurs à activité guanylate cyclase** sont les récepteurs des **peptides natriurétiques**. Il s'agit d'un homo-dimère transmembranaire. L'activation de la guanylate cyclase en intracellulaire par la fixation du peptide en extracellulaire induit la synthèse d'un second messager, le **GMP cyclique** (guanosine-3',5'-monophosphate) à partir de **GTP**.

**1.1.3. Les récepteurs couplés à des effecteurs distincts**

Ils n'exercent que la fonction de réception du signal et vont nécessiter l'action d'autres protéines pour la transduction du signal.

**\* Récepteurs couplés à des protéines G**

Ils correspondent à des liaisons indirectes récepteur-lien-enzyme et sont également nommés **récepteurs serpentins**.
C'est une protéine G, molécule de couplage, qui va faire ce lien entre le récepteur et la protéine effectrice. On distingue deux protéines effectrices principales : l'**adénylate kinase** et la **phospholipase C**. Ces nombreux récepteurs permettent la transmission de l'information. Ils sont composés de sept segments transmembranaires, région de liaison de la ou les protéines G.

Une protéine G est un hétérodimère pouvant fixer du GTP. Elle est constituée de trois sous-unités α, β, γ, α et β étant ancrées à la membrane.
La sous-unité α posséde une activité GTPasique lente. La protéine G est activée par fixation d'un GTP sur sa sous-unité α (Gα-GTP) et s'inactive par hydrolyse du GTP en GDP (Gα-GDP). Quand il y a fixation de la molécule informative le changement de conformation spatiale se transmet à la sous-unité Gα.
Celle-ci échange GDP contre GTP et simultanément elle se dissocie du dimère Gβγ. Elle va alors activer la protéine enzymatique effectrice. Après phosphorylation et retour à la forme inactive le complexe hétérodimérique Gα-GDP/Gβγ se reforme, la transduction s'arrête.
Ils existent plusieurs protéines G. Les Gαs activent l'adénylate cyclase, les Gαi l'inhibent, les Gαq activent la phospholipase C.

L'**adénylate cyclase** est une protéine intégrale de la membrane à 12 segments transmembranaires. L'activité enzymatique s'effectue sur deux imortants domaines intracellulaires. A partir d'ATP elle synthétise un second messager, l'AMP cyclique. Elle va activer la protéine **kinase A** qui est également une sérine-thréonine kinase. La PKA phosphorylera des protéines cytosoliques et des protéines nucléaires.

La **phospholipase C** est ancrée à la face interne de la membrane. Elle permet l'hydrolyse de la liaison phospodiester du **phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate** (PIP2) produisant deux seconds messagers : l'**inositol-1,4,5-triphosphate** (IP3) libéré dans le cytosol et le diacylglycérol restant ancré dans la membrane. L'IP3 est responsable de l'activation d'un canal calcique situé sur la membrane du réticulum endoplasmique, induisant la libération de Ca2+ dans le cytosol. Le **diacylglycérol** (DAG) active la protéine kinase C PKC, sérine-thréonine aussi nécessitant un apport de Ca2+ pour s'ancrer à la membrane cellulaire.

L'adrénaline par exemple posséde plusieurs récepteurs différents dont les récepteurs α-adrénergiques couplé à une protéine Gαs et β-adrénergiques couplé à une protéine Gαq.

**\* Récepteurs couplés à des tyrosines kinases**

Le récepteur est un monomère lié en intracellulaire à une protéine enzymatique à activité tyrosine kinase. Quand la molécule informative se fixe, le récepteur se dimérise et permet alors la phosphorylation croisée des domaines intracellulaires. Le récepteur phosphorylé va alors recruter vers la membrane des protéines substrats pour les phosphoryler à leur tour par la tyrosine kinase. Ces protéines sont des facteurs de transcription.

**1.2.LES RECEPTEURS NUCLEAIRES**

**\*Introduction :**

le récepteur est une protéine de la membrane cellulaire ou du cytoplasme ou du noyau cellulaire qui se lie spécifiquement à un facteur spécifique (un ligand, tels un neurotransmetteur, une hormone, ou une autre substance), induisant une réponse cellulaire à ce ligand. Les modifications du comportement du récepteur protéique induites par le ligand conduisent à des modifications physiologiques qui constituent les « effets biologiques » du ligand.

Comme toutes les protéines, les récepteurs ont leur structure primaire codée par un gène sur l'ADN. La plupart des gènes codant des hormones comportent une petite séquence qui indique à la cellule si elles doivent être transportées vers la membrane cellulaire ou si elles doivent rester dans le cytoplasme.

**\*Définition :**

Les récepteurs nucléaires sont une super-famille de récepteurs biochimiques. Ce sont des protéines actives dans le noyau des cellules qui, pour nombre d'entre elles, transmettent à celles-ci des signaux hormonaux spécifiques conduisant à la modulation de l'expression de gènes cibles.

Les récepteurs nucléaires sont présents chez tous les métazoaires. La famille est constituée de 49 membres identifiés à ce jour chez l'homme mais de plus d'une centaine toutes espèces confondues.

**\*.Mode d'action des récepteurs nucléaire :**

De nombreux récepteurs nucléaires fonctionnent avant tout comme des facteurs de transcription inductibles par un ligand (comme une hormone stéroïde, mais aussi par exemple certains lipides intracellulaires). Cependant beaucoup n'ont pas de ligand identifié, ils sont dits récepteurs nucléaires orphelins. De plus, certains récepteurs nucléaires ont des effets autrement que par leur qualité de facteurs de transcription. Ils peuvent par exemple agir sur d'autres voies de signalisation intracellulaire.



**Mécanisme d'action général des récepteurs nucléaires**

**\*Structure générale des récepteurs nucléaires :**

Les récepteurs nucléaires sont des protéines dont la taille varie classiquement entre 40 et 100 kilodaltons (kDa). Ils ont été subdivisés arbitrairement en 5 (ou 6) domaines (A, B, C, D, E (F)).

∙ A/B : Longueur Variable, Facteur de régulation

∙ C : Domaine en doigt de Zinc, domaine de fixation, sur la séquence HRE (=Hormone Responsive Element), de l'ADN

∙ D : Charnière, permet le changement de conformation du récepteur et sa dimérisation , c'est le plus petit

∙ E : Domaine de fixation au ligand (hormone ..)

∙ F : Signalisation de localisation nucléaire (SLN)

Le domaine C, qui est le plus conservé au sein du groupe, est considéré comme la "signature" de la super-famille des récepteurs nucléaires. Il représente le domaine de liaison à l'ADN (ou DBD). Le domaine de liaison du ligand (ou LBD), se trouve au niveau du domaine E pour les ligands identifiés. On trouve également, surtout au niveau des domaines B et E, des surfaces d'interaction avec des

régulateurs transcriptionnels que l'on appelle fonctions de transactivation (ou AFs pour activation functions*')*



Structure protéique des récepteurs nucléaires

**\*les types de récepteurs nucléaires :**

**\* Les récepteurs des hormones stéroïdes**

**surrénaliennes :**

• MR, GR, AR, ER et PR – MR

\_ Pour les récepteurs aux minéralocorticoïdes dont le ligand endogène est l’aldostérone, – GR pour les récepteurs aux glucocorticoïdes dont le ligand endogène est le cortisol, – AR pour les récepteurs aux androgènes, dont le ligand endogène est la testostérone

– ER pour les récepteurs aux estrogènes dont le ligand endogène est l’hormone sexuelle femelle le 17 β-estradiol.

– PR pour les récepteurs aux progestagènes dont le ligand endogène est la progestérone . • Hormones stéroïdes dérivées du cholestérol

**\* Les récepteurs GR :**

• Issus d’un gène unique : GR α et GR β,

• GRα présent dans tous les tissus,

 • Activé par le cortisol :

– augmente la synthèse des lipocortines

– augmente la synthèse d’enzymes de nombreuses voies métaboliques

– diminue la synthèse de TNF α et de IL-1

, – diminue la synthèse des COX et de NO-synthase

**\*Les corticoïdes :**

• Corticoïdes (agonistes des récepteurs GRα) :

¬ Anti-inflammatoires,

¬ Nombreuses indications ,

¬ Multiples formes galéniques.

• Glucocorticoïde par voie inhalée, anti-asthmatique.

Le dipropionate de béclométasone en inhalation exerce un effet antiinflammatoire essentiellement local sur la muqueuse bronchique.

**\* Les récepteurs des hormones thyroïdiennes :** • Issus de deux gènes : TR α et TR β,

• Activés par T3 et T4 : mais affinité pour T3 est 10x supérieure,

• TRα récepteur fœtal,

• TR β exprimé chez l’adulte (cœur),

• Régule la transcription de gènes des enzymes du métabolisme.

• Cynomel ® :

– La liothyronine est la forme synthétique de l'hormone thyroïdienne T 3 naturelle lévogyre (LT3) :

¬élévation du métabolisme basal

, ¬inhibition de la sécrétion de la TSH.

• Des signes d'hyperthyroïdie, tels que : tachycardie, insomnie, excitabilité, céphalées, fièvre, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhées.