|  |
| --- |
| Faculté de médecine d’Annaba |
| Physiologie de la membrane plasmique II |
| Interactions ligand récepteur |
|  |
| **Dr A .BENAHMED** |
| **2019-2020** |

|  |
| --- |
| [Tapez le résumé du document ici. Il s'agit généralement d'une courte synthèse du document. Tapez le résumé du document ici. Il s'agit généralement d'une courte synthèse du document.] |

1. GENERALITES

La communication intercellulaire est essentielle aux organismes pluricellulaires, afin de maintenir l’homéostasie, la coordination des diverses activités cellulaires tel que le control de prolifération et de la différenciation cellulaire (par exemple au cours du développement embryonnaire, la croissance et la puberté), ou l’apoptose qui est la mort programmée des cellules.

1. MODES DE COMMUNICATION INTERCELLULAIRE : Il existe plusieurs modes de communication intercellulaire, on distingue :
2. **La communication directe** : implique un contact physique entre les cellules par :

* **Les jonctions communicantes (ou gap jonction) :** des protéines transmembranaires qui formes des canaux ioniques, qui permettent le passage direct de certaines molécules de petite tailles et des ions d’une cellule a une autre.
* **Les nanotubules :** permettent le passage de molécules signal et même les organites (tel que les mitochondries)
* **Par l’intermédiaire des marqueurs de surface** : concerne le surtout le système immunitaire, ou il y a des interactions entre les cellules a travers des marqueurs spécifiques au niveau des surfaces cellulaires.
* **Les adhérences**

1. **La communication indirecte :** par des molécules de signalisations appelées **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. L’action étant durable ubiquitaire.
* **Paracrine :** repose sur des molécule-signal secrétés par des cellules et agissant sur d’autres cellules situées dans leur voisinage immédiat tel que les neurotransmetteurs et les médiateurs chimique locaux. L’action étant limitée dans le temps et dans l’espace.
* **Autocrine :** est définie par des cellules répondant à des molécules-signaux qu'elles produisent elles-mêmes. L’action étant limitée dans le temps et dans l’espace.

1. LES PHASES DE LA COMMUNICATION INTERCELLULAIRE : la communication intercellulaire comporte trois phases : la réception du signal, la transduction du signal et la phase de réponse cellulaire :
2. La phase de Réception : qui consiste a la détection et *la reconnaissance* du ligand et *la liaison* avec le récepteur spécifique.
3. La phase de transduction : le processus par lequel un signal est *converti* en une réponse cellulaire particulière, la phase de transduction requiert la plupart du temps une cascade d’interactions entre plusieurs molécules intermédiaires (voie de transduction).
4. La phase de réponse cellulaire : L’interaction ligand-récepteur génère une réponse cellulaire, c'est-à-dire des *modifications du comportement cellulaire*, qui sont de trois ordres :

* Changements de perméabilité membranaire vis-à-vis des ions et de l’eau,
* Modifications des activités enzymatiques à la surface et à l’intérieur de la cellule,
* Modifications des activités transcriptionnelles.

1. LES LIGANDS ET LES RECEPTEURS
2. Les ligands **:** sont des molécules de signalisation qui en se fixant sur des récepteurs spécifiques déterminent une réponse cellulaire. On distingue 02 types de ligands :

* *Les ligands hydrosolubles :* qui se lient à des récepteurs de surface cellulaire .
* *Les ligands liposolubles :* qui se lient à des récepteurs intracellulaires ; qui diffusent à travers la membrane plasmique et interagissent avec des récepteurs dans le cytosol ou le noyau.
* Nature chimique des ligands : la liste des molécules chimiques considérées comme ligands ne cessent d’augmenter, on distingue :
* **Les gazes :** tel que le NO et monoxyde de carbone (CO), impliqués dans la communication paracrine et jouent plusieurs rôles très importants.
* **Les Eicosanoïdes:** sont de dérivées des acides gras, impliquées essentiellement dans la communication paracrine, par exemple *la prostaglandine,* qui participent a la régulation des actions des muscles lisses, autre exemple *la anandimide* qui est neuromodulateur paracrine impliqué dans la mémoire et la régulation de l’appétit.
* **Les stéroïdes :** ce sont des molécules dérivés du cholestérol, essentiellement des hormones, parfois des prohormones, leur nature lipidique leur permettent le, passage direct a l’intérieur de la cellule. Par exemple : Les hormones stéroïdes sont libérées par les organes reproducteurs (androgènes par les testicules chez les hommes, les œstrogènes et la progestérone par les ovaires chez les femmes), par le cortex des glandes surrénales (corticostéroïdes).
* **Les amines :** est une large catégorie des acides aminés et leurs drivés, sont impliquées dans la communication paracrine tel que ; l’histamine et la sérotonine et quelques hormones tel que les hormones thyroïdiennes , les catécholamines ; adrénaline ; noradrénaline, et dopamine, les dérivées du tryptophane tel que la mélatonine.
* ***Les* peptides :** ce sont des prohormones synthétisées sous forme inactive, tel que l’hormone antidiurétique, l’ocytocine et les petite hormones tel que l’insuline et l’hormone de croissance, et la prolactine.
* **Les rétinoïdes :** dérivés de la vitamine A.

1. 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 :

* *Reconnaitre spécifiquement* une molécule de signalisation.
* D’induire *des modifications à la surface ou à l’intérieur de la cellule* suite a l’occupation du récepteur par le ligand. Il existe 02 types de récepteurs selon leur localisation :

1. Les récepteurs de surface:

* Récepteurs canaux (les récepteurs couplés à un canal ionique)
* Récepteurs couplés aux protéines G
* Récepteurs enzymes (les récepteurs à activité tyrosine kinase)

1. les récepteurs intracellulaires : situés soit dans le cytosol ou dans le noyau.
2. MECANISMES D’INTERACTION LIGANDS-RECEPTEURS
3. **Récepteurs de surface**
4. récepteurs canaux(ou récepteur ionotropique): 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.

Mécanisme de transduction : la fixation du ligand (neurotransmetteur par exemple) 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).

1. Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) : Ce sont des récepteurs liés a une protéine G, ces derniers sont composé de trois sous unités α (αs pour stimulation ou αi pour inhibition), β, et γ. la sous unité α possède un site de liaison avec le GDP/GTP.

Mécanisme de transduction : La fixation du ligand (premier messager) sur son récepteur provoque l’activation de la sous unité αs, qui elle-même active un effecteur primaire (une enzyme), qui stimule a son tour la formation de seconds messagers, ces derniers peuvent activer les protéines kinases intracellulaires pour provoquer plusieurs effets biologiques.

Exemples : récepteur de l’adrénaline, récepteur muscarinique de l’acétylcholine.

1. récepteurs enzymes (récepteurs à activité tyrosine kinase) : sont des récepteurs membranaires enzymatiques.

Sur le plan structurale, ces récepteurs sont des de polypeptides individuels (monomères), qui possèdent chacun un site de liaison extracellulaire (qui se lie avec un ligand), et un domaine cytoplasmique ; soit associé a plusieurs molécules tyrosine kinase intrinsèque, soit s’associé à des tyrosines kinase cytoplasmique lorsqu'il est activé.

Mécanisme de transduction :de toute façon le mécanisme de transduction est le même pour les deux types ;la fixation de ligands sur les domaines extracellulaire des polypeptides entraîne l’association étroite de deux polypeptides récepteurs, ce qui forme un dimère (dimérisation) ,La dimérisation active la tyrosine kinase de chaque polypeptide , qui aboutit a la phosphorylation de ces derniers par hydrolyse de l’ATP , une fois les tyrosine kinase phosphorylés , ils peuvent être reconnus par des intermédiaires protéiques intracellulaire , ainsi ces protéines activées Chaque protéine activées amorce une voie (réponse cellulaire).

Exemples : l'insuline

1. **Récepteurs intracellulaires :** située soit dans cytoplasme, soit dans le noyau des cellules cibles (liposolubles),

Mécanisme de transduction : ces les ligands liposolubles, traversent la membrane plasmique des cellules cibles, puis se lie a un récepteur spécifique du cytosol, Le complexe ligand –récepteur pénètre dans le noyau et se fixe à des gènes précis, ceci va stimuler la transcription d’un gène en ARNm. L’ARNm est traduit en une protéine spécifique par les ribosomes cytoplasmiques.

Exemples : les hormones stéroïdes et thyroïdiennes animales et la vitamine D. Le monoxyde d’azote (NO)

1. LES 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 :
2. La voie L’AMPc : Au repos la sous unité α est liée a la GDP(αs-GDP) , lorsqu'un ligand se fixe sur la portion extracellulaire du récepteur, Ce contact active le changement de la conformation du protéine G qui s’active , le complexe (αs-GDP) sera remplacé par (αs-GTP) , et le complexe (αs-GTP) se libère des sous unités β et γ , puis active a sont tour l’adenylcyclase (enzyme effectrice ) ; Dont le résultat est Soit l’ouverture d’un canal ionique(le cas d’un récepteur ionotropique ). Soit la formation de seconds messagers (AMPc), qui active les protéines kinases, ces derniers peuvent déclenchent plusieurs effets biologiques.

NB/ dans le cas de complexe (αi-GTP) le résultat sera l’inhibition de la formation de seconds messagers (AMPc).

1. La voie GMPc : Joue également le rôle de second messager. II est produit à partir du guanosine-triphosphate (GTP) par la guanylate-cylase et dégradé en GMP par une phosphodiestérase.
2. La voie phospholipase C, IP3, DAG : La combinaison du ligand sur son récepteur, active via une protéine G, une phospholiopase 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 Ca2+ qui s’ouvre et permet la libération de Ca2+ dans le cytoplasme.

Les ions Ca2+ se fixent et activent la calmoduline. Celle-ci devient alors capable d’activer de nombreuses enzymes dont des protéines kinases Ca2+/calmoduline dépendantes (CaM Kinase).

1. AMPLIFICATION DU SIGNAL :

Les étapes de l’activation des seconds messagers jouent un rôle important dans l’amplification du signal initial, en effet ; la liaison d'un seul ligand à un récepteur active un certain nombre de molécules d'adénylyl cyclase (par exemple 10), dont chacun en active plusieurs (en notre exemple hypothétique, disons 100) molécules AMPc.

Chaque molécule de AMPc agit ensuite sur une seule protéine kinase A, qui phosphoryle et influe ainsi sur de nombreux (encore une fois, disons 100) des protéines spécifiques, telles que les enzymes. Chaque enzyme, à son tour, est responsable de la production de nombreux molécules d'un produit particulier, le résultat de cette cascade est une énorme amplification du signal initial.

De cette façon, de très faibles concentrations de ligands peuvent déclencher une réponse très importante dans la cellule.