

SUITE

III. Étapes de la communication (7 étapes).

IV. Réception et transduction de signaux chimiques.

A. Récepteurs.

1. Généralités.

P. Ehrlich: 1910.

Molécules hydrophiles. Récepteur membranaire.

Molécules lipophiles: récepteur cytoplasmique nucléaire.

2. Récepteur membranaire.

GP membranaire allostérique.

Sutherland (nobel 1971) et adrénalines.

a. Site de reconnaissance et fixation du ligand.

-modèle clé-serrure.

-réversibilité:

$L+R \rightleftharpoons LR$.

-spécificité de liaison.

ms: antagoniste.

-spécificité d'action.

ms: acétylcholine:

→ muscle strié: récepteur nicotinique (entraîne contraction).

→ cellule cardiaque: récepteur muscarinique (entrave relâchement).

→ cellule exocrine: récepteur muscarinique (sécrétion insuline).

-spécificité cellulaire et tissulaire.

-liaison de haute affinité.

$K_a = 10^{-8} M$.

Action à très faible concentration.

-nombre de récepteur.

500-100 000 récepteurs/cellule.

→ saturation +/- rapide des récepteurs.

-distribution.

Localisée ou diffuse.

b. Site effecteur.

-Site catalytique: récepteur enzymatique.

*Récepteur à activité tyrosine kinase (R-EGF).

Phosphorylation de protéine.

Schéma

*Récepteur à activité guanylate cyclase (R-ANF).

Schéma

-Récepteur canal ionique:

Assemblage de plusieurs sous-unités.

Fixation du ligand (acétylcholine).

Modification allostérique → ouverture canal.

Schéma

-Récepteur couplé à l'effecteur via la protéine G.

Gs, Gi.

Schéma

*Adenylate cyclase.

ATP → AMPc.

Growth hormone Releasing Factor.

Hypothalamus → GRF (Gs) → hypophyse → hormone croissance.

Hypothalamus → somatostatine (Gi) → inhibe AMPc → inhibe hormone croissance.

*Phospholipase C.

ex: récepteur muscarinique: cellules cardiaques.

→ IP3: Ca^{2+} active kinases Ca/Calmoduline.

→ DiAcylGlycérol: protéine kinase C.

*Phospholipase A2:

Dégradation Ac arachidonique.

Prostaglandine leucotriène.

ex: récepteur à thrombine (agrégation plaquettaire).

Schéma global:

Schéma

3. Récepteur intracellulaire.

ex: récepteur aux hormones stéroïdes thyroïdiennes, dérivées de vit A et D.

Fixation à ADN sur sites spécifiques.

= éléments de réponse aux hormones (HRE).

Impliqués dans la différenciation.

a. Propriétés.

C'est une protéine de liaison.

-action nucléaire.
-1000-10 000 récepteurs/cellule.
-forte affinité $K_a = 10^8$ à 10^{10} M.

b. Structure.

6 domaines fonctionnels (A à F).

ex: récepteurs aux androgènes.

8 exons:

Schéma

A/B: faible homologie, longueur variable, corégulateur, transactivateur constitutif.

C: conservé, doigt de Zn, dimérisation: liaison à l'ADN HRE.

D: peu conservé, charnière, NLS (= signal de localisation nucléaire).

E/F: Peu conservé, corégulateur, liaison de ligand: dimérisation, transactivateur dépendant ligand.

c. Interaction ligant-récepteur: mode d'action.

Récepteur libre: aporécepteur.

Récepteur lié: holorécepteur.

Cas des récepteurs aux stéroïdes.

Sans ligand: le récepteur est séquestré dans le cytoplasme par des HSP.

+ligand: changement de conformation.

Libération HSP.

Import nucléaire.

Fixation sur HRE: homodimère.

→ + corégulateur.

Récepteurs aux hormones stéroïdes.

Cas des récepteurs non stéroïdiens.

Sans ligand, le récepteur est localisé dans le noyau, fixé sur l'HRE sous forme hétérodimère, et actif (avec corégulateur modifie l'activité transcriptionnelle).

+ ligand, le récepteur subit un changement de conformation, échange de corégulateur, inverse la modulation initiale d'activité.

c. Pathologies.

Cancer du sein.

Positif pour récepteur aux œstrogènes (PC).

→ hormonosensibles.

→ traitement par tamoxifène (anti-oestrogène).

Virus hépatite B et récepteur à l'acide rétinoïque.

Intégration au niveau du gène.
Récepteur chimère sur-exprimé.