

# RÉCEPTEURS CANAUX IONIQUES

## Généralités :

- Récepteurs très nombreux
- Régulent l'état d'activation de cellules cibles en modifiant les flux ioniques donc l'état de polymérisation/dépolymérisation
- Surtout récepteurs des neurotransmetteurs
- Cellules cibles sont excitables (cellules nerveuses, cellules musculaires...)

## 2 Types de récepteurs :

- **Récepteur ionotropique** = récepteur est également le pore (= canal ligand-dépendant)  
Fixation du ligand au récepteur → activation du récepteur → changement de conformation = ouverture du pore → ions suivent le gradient électrochimique
- **Récepteur métabotropique** = récepteur du ligand et canal sont deux entités différentes  
Fixation du ligand au récepteur → activation du récepteur → messenger intracellulaire (ou chaîne d'activation) → messenger intracellulaire active le canal ionique → ions suivent le gradient élec

## Récepteur cholinergique ionotropique = récepteur nicotinique :

- **Agoniste spécifique** = nicotine
- Conduction rapide et brève
- **Récepteur stimulateur** = induit l'entrée de cations et la sortie d'anions (=dépolarisation)
- Situé au niveau des membranes post-synaptiques du SNC et du SNP
- Participe à la genèse de potentiels post-synaptiques
- Canal cationique à ions Na<sup>+</sup> ligand dépendant
- **Structure pentamérique** de 300 kDa formé de 5 unités glycoprotéiques associées (2α, 1β, δ, γ)
  - sous-unité ε exprimé chez l'adulte
  - sous unité γ exprimé chez l'embryon ou chez l'adulte si les fibres musculaires sont dé
- 2 sites de fixation de l'acétylcholine (1 sur chaque sous-unité α)
- Monomère possède un domaine N-term extracellulaire, 1 domaine C-term extracellulaire et 4 transmembranaires en hélices α (M1-M4)  
M2 fortement hydrophile, possède des résidus Glu responsable de la sélection des cations
- **Activation du récepteur** : lorsque 2 molécules d'Ach sont fixées sur les 2 sites spécifiques, induit un changement de conformation qui ouvre le canal pendant 0,5 secondes ce qui laisse passer 10<sup>6</sup> ions
- **Arrêt du signal** : par arrêt de l'arrivée du ligand, dégradation du ligand (AChE) ou blocage du récepteur par phosphorylation
- **Rôle dans le fonctionnement de la jonction neuromusculaire (JNM)** :  
Association tubule T + réticulum sarcoplasmique forme le système de transduction du potentiel de l'intérieur de la cellule musculaire  
Ach → R-nicotinique → entrée de Na dans la cellule musculaire squelettique → dépolarisation à la JNM → activation des canaux Na<sup>+</sup> potentiels dépendants → entrée supplémentaire de Na<sup>+</sup>  
propagation de la dépolarisation jusqu'aux tubules T → ouverture des canaux Ca<sup>2+</sup> dépendants → libération de Ca<sup>2+</sup> à partir du RS → contraction musculaire  
Ca<sup>2+</sup> cytosolique rentre ensuite dans la lumière du RS grâce à une pompe Ca<sup>2+</sup> best stocké complexé à la calsequestrine
- **Récepteur de la dihydropyridine** : situé sur le sarcolemme, au niveau des tubules T  
Canal Ca<sup>2+</sup> voltage dépendant sensible à la dépolarisation associée au potentiel d'action  
Activation induit l'entrée de Ca<sup>2+</sup> dans le sarcoplasme et l'interaction avec R-ryanodine
- **Récepteur de la ryanodine** : situé à la membrane du réticulum sarcoplasmique  
Canal Ca<sup>2+</sup> dont l'ouverture est induite par l'interaction avec R-dihydropyridine et l'entrée de Ca<sup>2+</sup>  
Entraîne la sortie massive de Ca<sup>2+</sup> du sarcoplasme responsable de la contraction musculaire
- **Effets de drogues, poisons, substances pharmacologiques** :

**Acétylcholine** : agoniste naturel de la JNM

**Carbachol** : agoniste synthétique non dégradé par AchE donc action prolongée, utilisé pour le (insuffisance) salivaires

**Tubocurarine** : principe actif du curare, antagoniste compétitif du R cholinergique nicotinique, JNM, utilisé comme myorelaxant en chirurgie

**Physostigmine** : extrait du venin de serpent, inhibiteur de l'AchE donc prolonge et renforce l'e

**Toxine botulique** : inhibiteur de la JNM mais bloque les canaux calciques du motoneurone donc fusion des vésicules d'exocytose du neurone présynaptique avec la membrane plasmique et e libération de l'Ach (mais pas son action), utilisé en chirurgie esthétique pour diminuer les con muscles à l'origine de rides d'expression

❑ **Pathologie** : myasthénie

Maladie neuromusculaire caractérisée par une faiblesse et une grande fatigabilité des muscle squelettiques

Conséquence d'une altération de la transmission neuromusculaire

Pas d'anomalie de l'Ach mais diminution du nombre de récepteur (60%) entraînant une inapti maintenir l'activité musculaire au-delà d'un temps court

Dû à une maladie auto-immune dans laquelle on retrouve des anticorps dirigés contre le réce nicotinique

Traitement avec des anti-acétylcholineestérases (ex : physostigmine) qui prolonge la présenc l'acétylcholine et donc augmente son effet

Mort par détresse respiratoire

### Récepteur cholinergique métabotrope = récepteur muscarinique :

❑ **Agoniste spécifique** = muscarine (substance provenant de champignons)

❑ Conduction lente et prolongée (extinction du signal plus lente car amplification)

❑ **Récepteur stimulateur et inhibiteur** = induit l'entrée d'anions et la sortie de cations (= hyperp

❑ 5 sous-types

❑ **Même structure** :

- 7 domaines transmembranaires

- N-term extracellulaire

- C-term intracellulaire

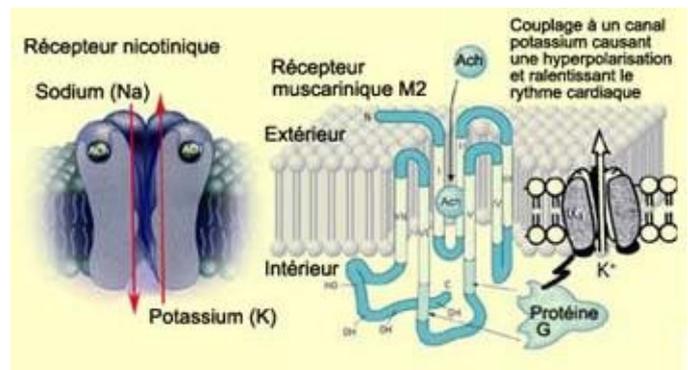
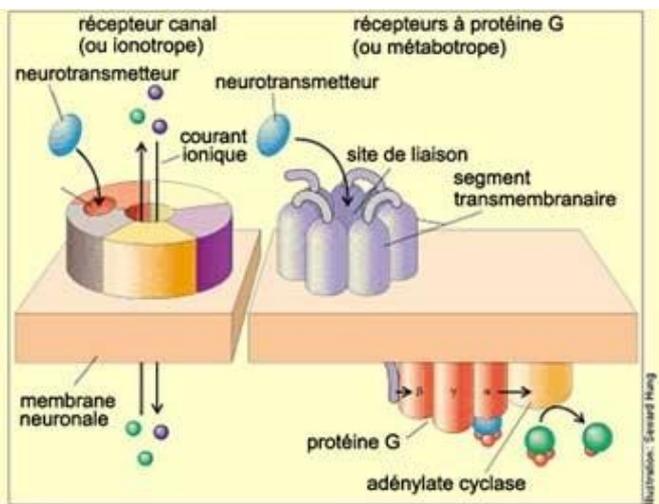
❑ Fixation de l'Ach au récepteur → activation du récepteur → activation d'une protéine G (interacti la 3<sup>me</sup> boucle cytoplasmique) → activation d'un effecteur

❑ Phosphorylation de C-term (sérine et thréonine) empêche l'interaction avec les protéines G

❑ **Récepteurs stimulateurs ou inhibiteurs en fonction de la protéine G associée** :

- **protéine Gq** : augmentation d'ion Ca<sup>2+</sup> intracellulaire et activation de la PKC qui conduit à l'activation de canaux ioniques spécifiques des ions Cl<sup>-</sup> et K<sup>+</sup> = dépolarisation

- **protéine Gi** : diminution de la production d'AMPC = hyperpolarisation



## Patch clamp :

- Méthode basée sur la mesure du potentiel de membrane (normalement -70mV)
- Potentiel de membrane fonction des flux ioniques à travers la membrane plasmique
- Modification en flux, en réponse à un médiateur, induit une modification du potentiel de membrane
- Utilisation d'une pipette de verre qui permet d'aspirer une petite surface de membrane contenant un petit nombre de canaux permettant la mesure des flux ioniques à l'échelle d'un seul canal
- Plusieurs configurations de patch clamp :
  - configuration cellule attachée : récepteur isolé par la pipette mesure des flux ioniques correspondant à cette seule surface si ajout de ligand dans la pipette modifie les flux ioniques = récepteur ionotropique si ajout de ligand à l'extérieur entraîne un changement de potentiel = R métabotropique
  - arrache un fragment de membrane : accède à la face intracellulaire de la membrane permet d'évaluer l'action des messagers cytoplasmiques sur les flux ioniques

