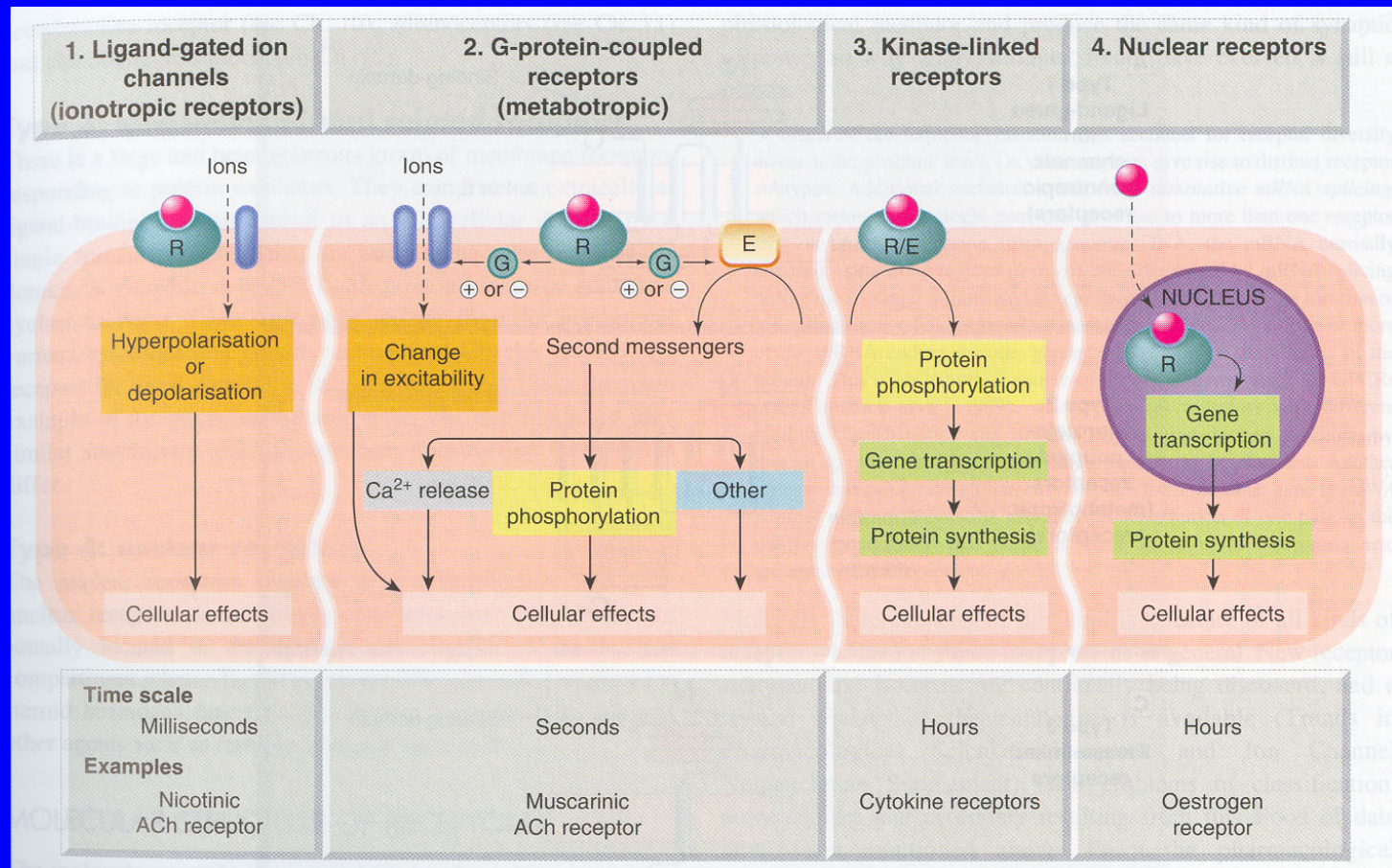


RECEPTORS AND TRANSMISSION OF THE INFORMATION

- **Four main types of receptors**
 - Ligand-gated ion channels-ionotropic receptors**
 - G-protein-coupled receptors – metabotropic receptors**
 - Kinase linked receptors**
 - Nuclear receptors**
- **Main types of responses**
- **Heterogeneity of receptors**
- **Techniques of study**
- **Characterization of the interactions between ligands and receptors**

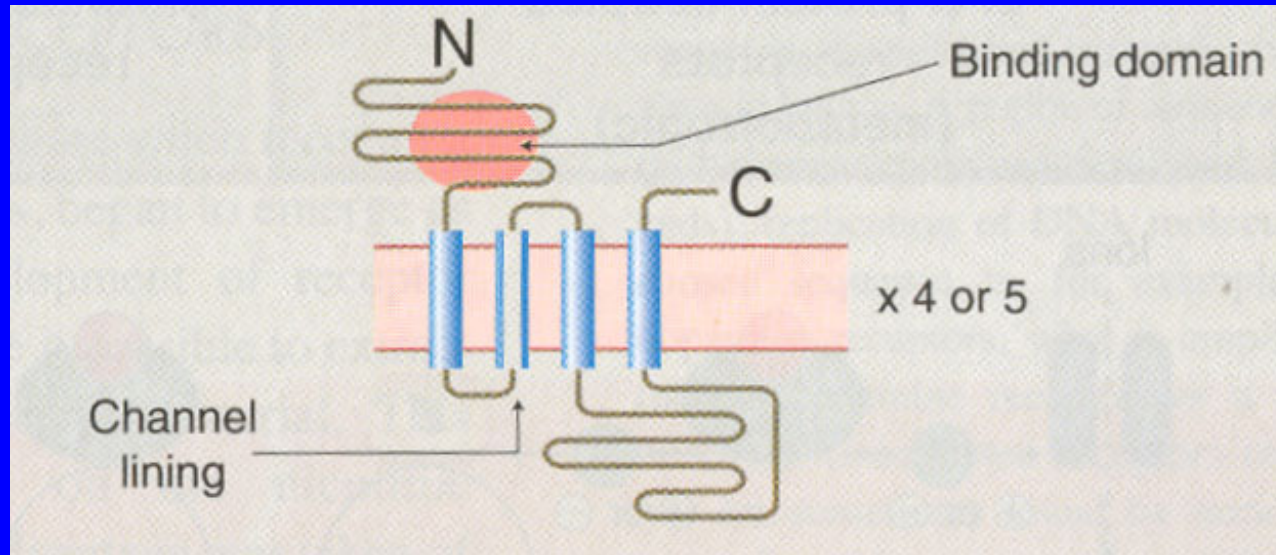
THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTOR

TYPES OF RECEPTOR-EFFECTOR LINKAGE



THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

Ligand-gated ions channels



From Pharmacology
Ed Rang et al (2003)
Churchill Livingstone
p 28

Receptors on which fast neurotransmitters act

- Nicotinic Ach receptor
- GABA_A receptor
- Glutamate receptors
- Glycine receptors...

Comportent un canal qui fait communiquer le cytoplasme avec le milieu extracellulaire permettent l'entrée dans la cellule de cations (Na^+ ou Ca^{2+})

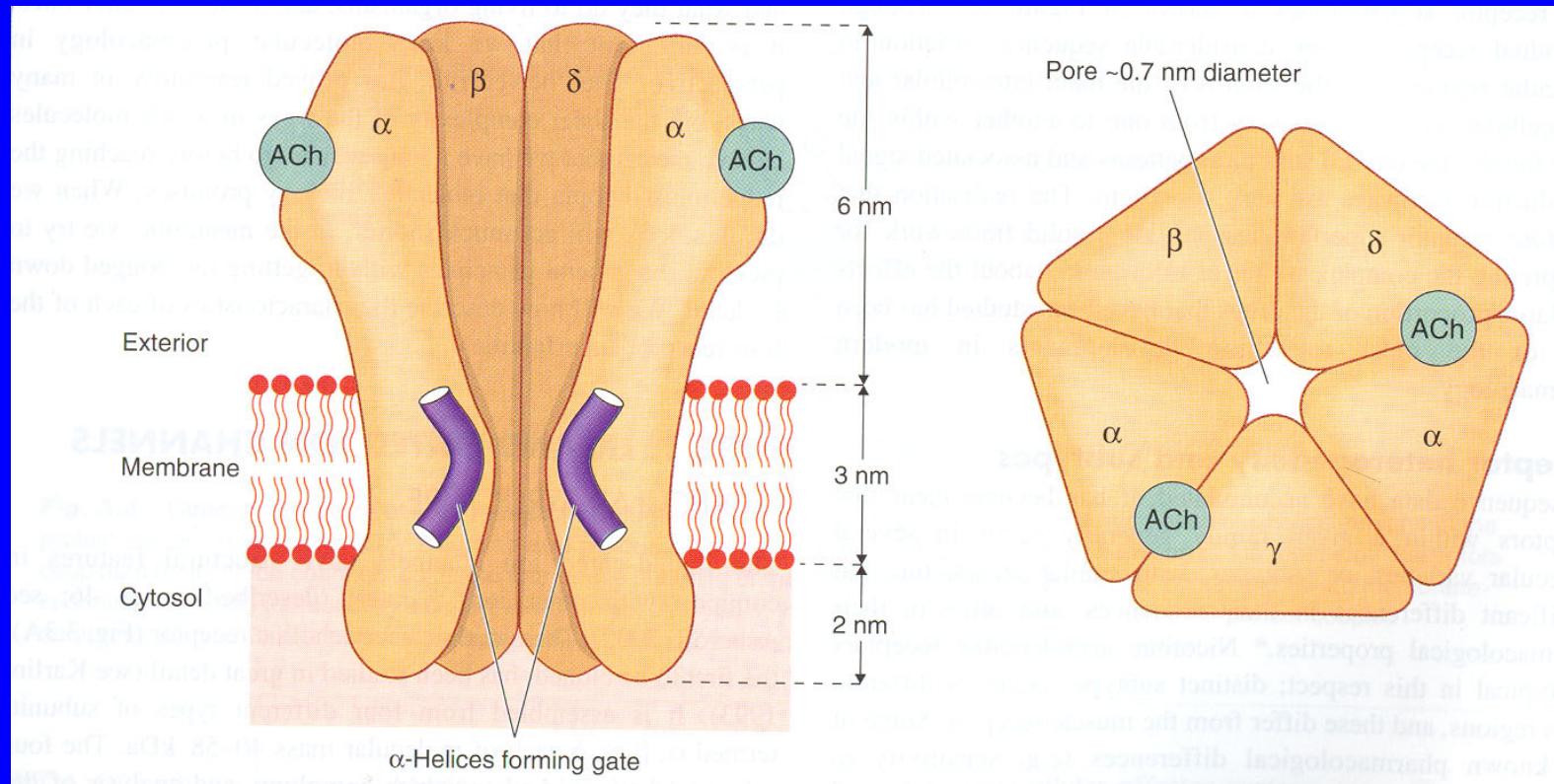
La pénétration des ions Ca^{2+} ou Na^+ dans la cellule diminue sa polarisation et augmente son excitabilité

d'anions (Cl^-)

La pénétration des ions Cl^- dans la cellule augmente sa polarisation et diminue son excitabilité

THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

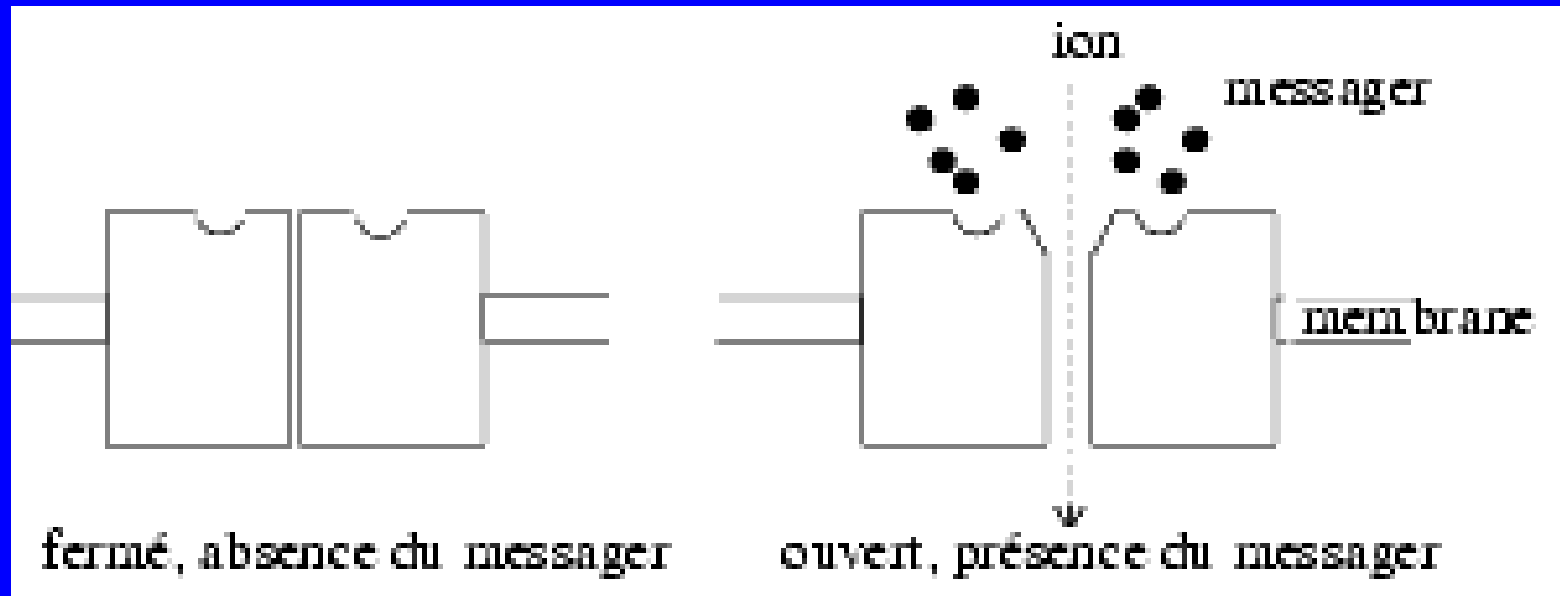
Ligand-gated ions channels



Ex: récepteur nicotinique à l'acétylcholine

THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

Ligand-gated ions channels

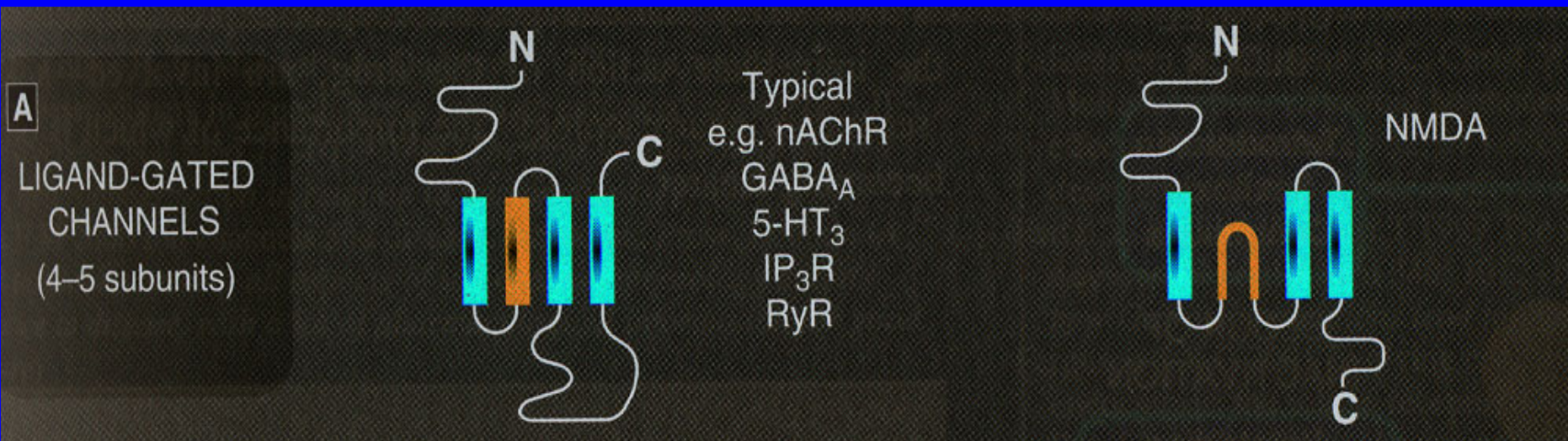


Se différencient des

- canaux voltage-dépendants dont l'ouverture est régulée par le potentiel membranaire
- canaux dont l'ouverture est régulée par l'intermédiaire d'une variation de la concentration intracellulaire du Ca^{2+} , de l'AMPc ou du GMPc

THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

Ligand-gated ions channels



THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

Ligand-gated ions channels - Action of toxins

| | | |
|----------------------------|-------------------------|---------------------|
| Ligand-gated | | |
| Nicotinic ACh receptor | | |
| α -Bungarotoxin | Irreversible antagonist | Marine snake |
| α -Tubocurarine | Competitive antagonist | Amazon plant |
| GABA _A receptor | | |
| Picrotoxin | Blocks channel | South Pacific plant |
| Bicuculline | Competitive antagonist | Plant |
| Glycine receptor | | |
| Strychnine | Competitive antagonist | Indian plant |
| AMPA receptor | | |
| Philanthotoxin | Blocks channel | Wasp |

THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

Voltage-gated ions channels - Action of toxins

Toxines qui bloquent les canaux Na^+ à l'état fermé

Tétradoxine (peau, organes internes du poisson-globe)

Saxitoxine (dinoflagellés marins responsables des « marées rouges »)

Toxines qui bloquent les canaux Na^+ à l'état ouvert

Vératridine (plante de la famille des muguets)

Batrachotoxine (secrétion cutanée d'un crapaud)

Toxines qui bloquent les canaux K^+

4-aminopyridine

Tétraéthylammonium

Le peptide de dégranulation des mastocytes (toxine du venin d'abeilles)

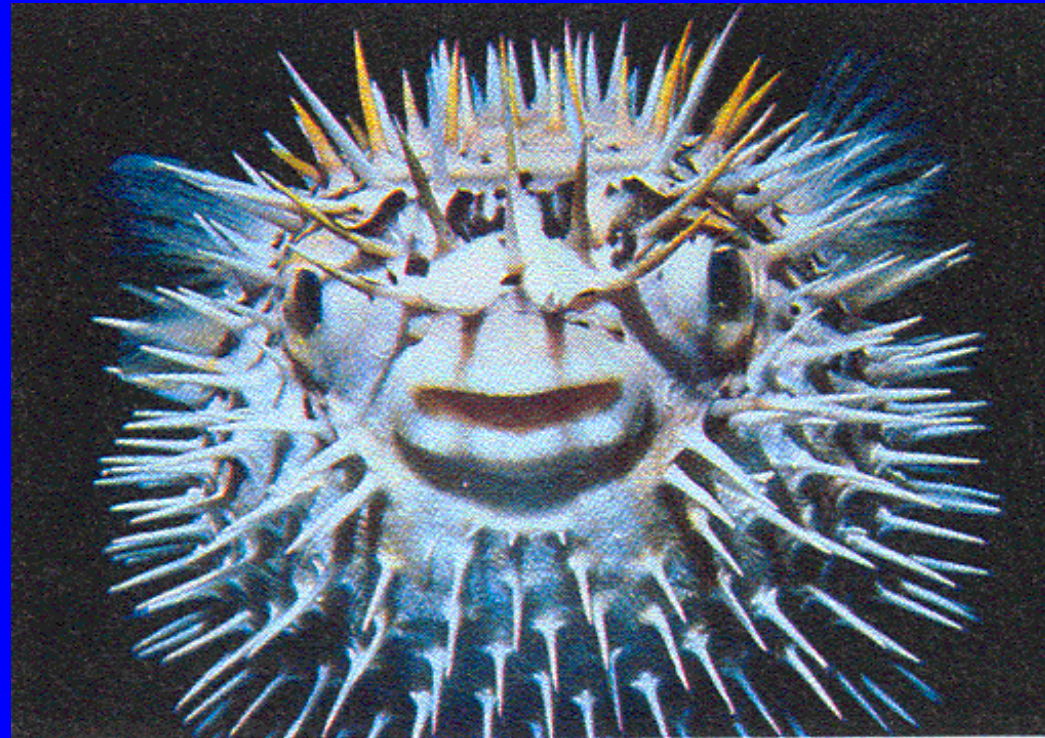
La dendrotoxine (peptide du venin de serpent noir)

La charybdotoxine (peptide du venin de scorpion)

THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

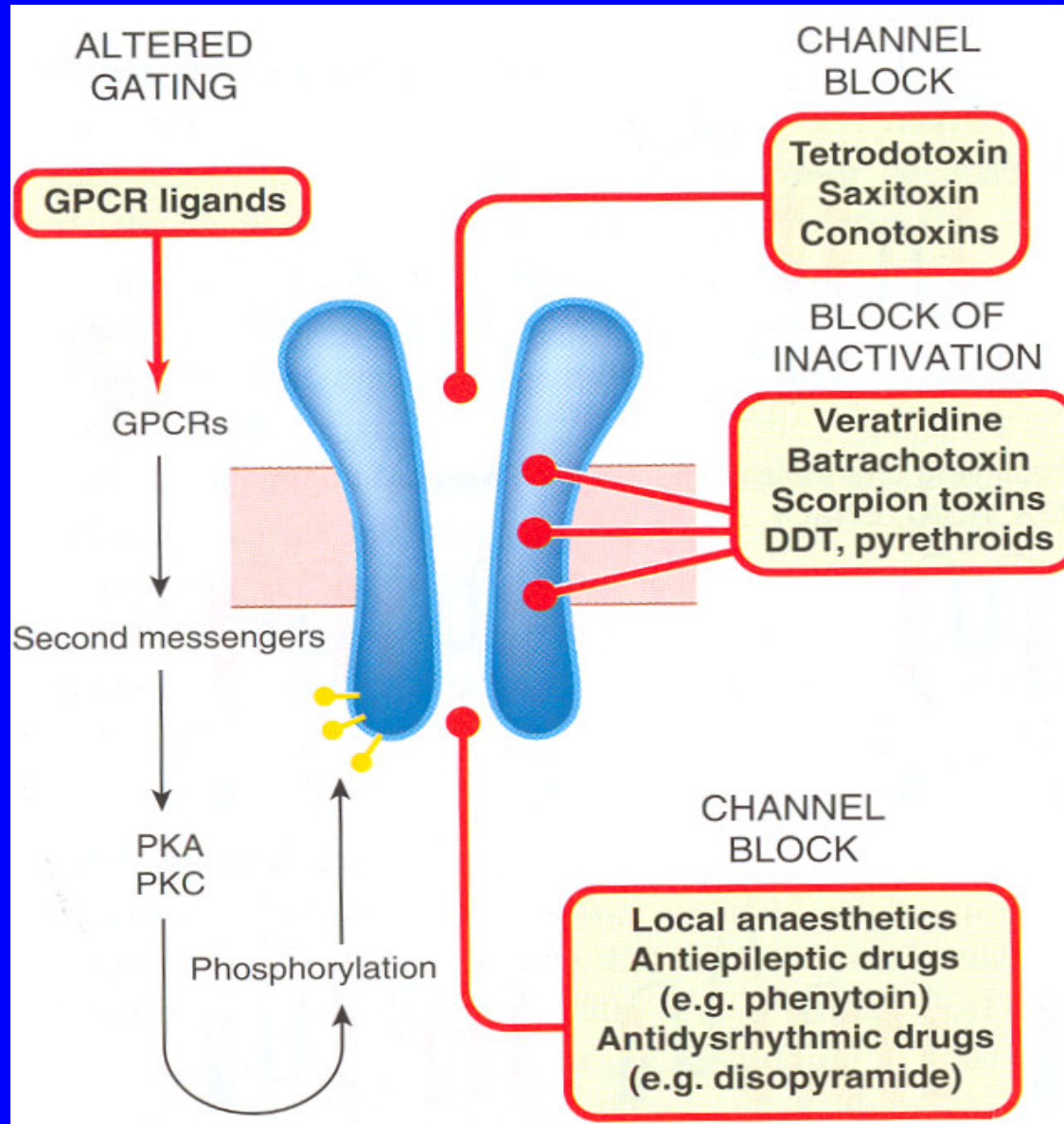
Voltage-gated ions channels - Action of toxins

Tétrodotoxine: toxine qui se trouve dans le poisson-globe et qui bloque les canaux Na^+ à l'état fermé



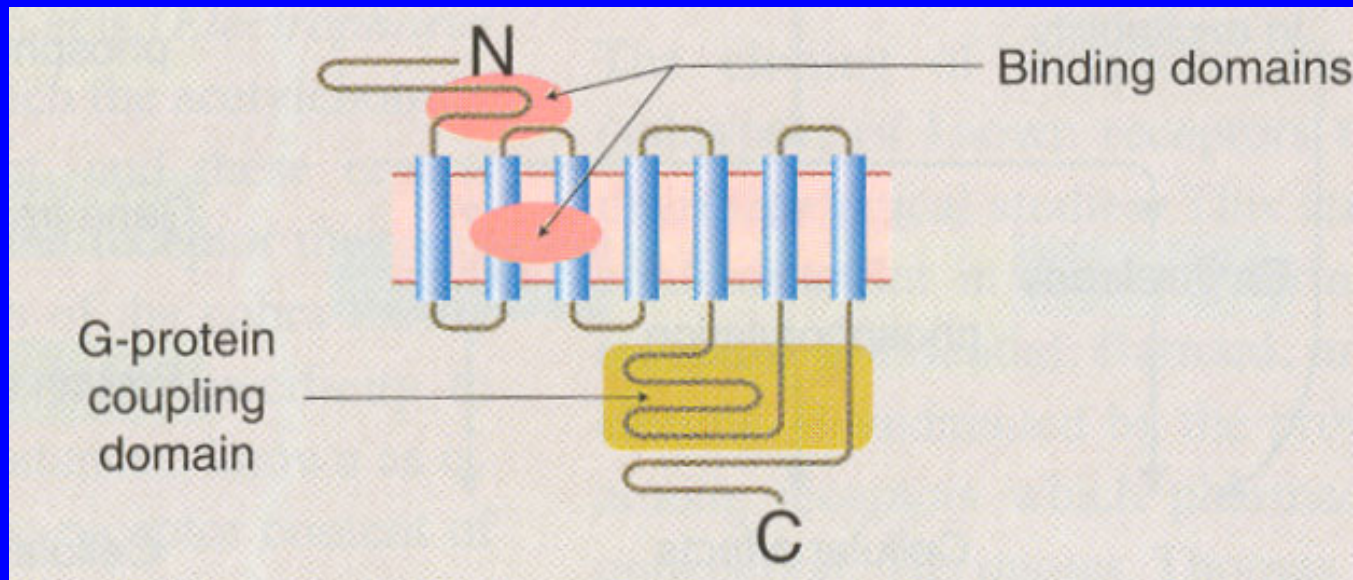
THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

Ligand-gated ions channels



THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

G-protein-coupled receptors



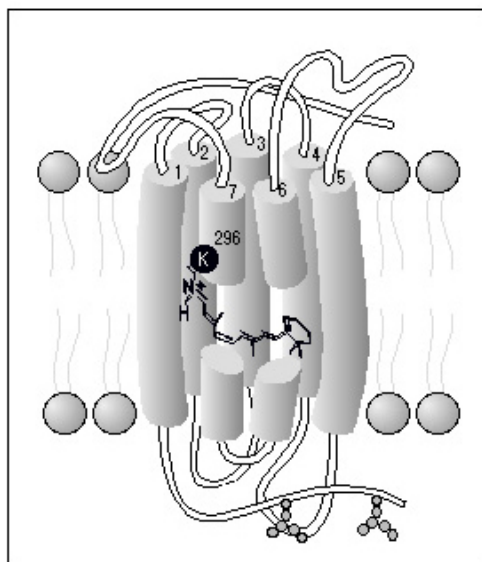
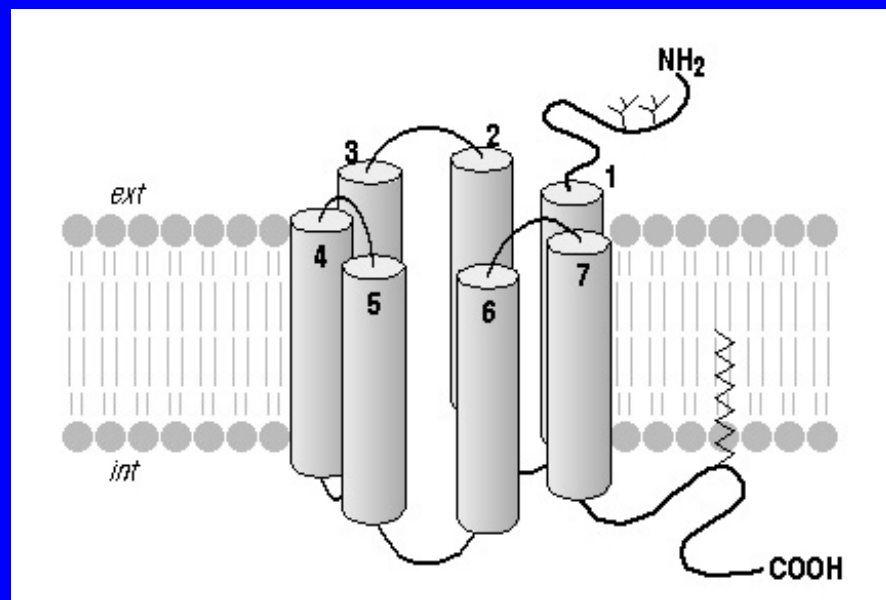
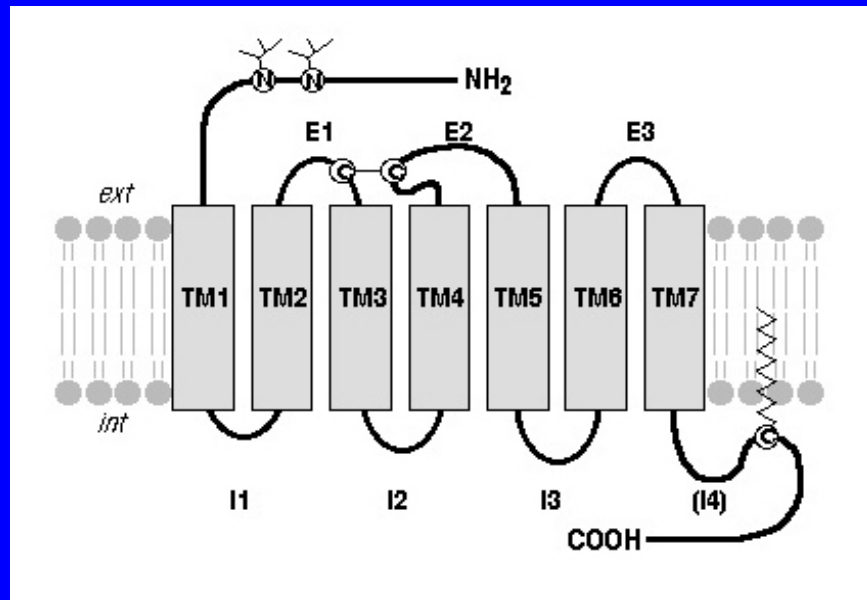
Membrane receptors that are coupled to intracellular effector system via a protein G
Receptors for many hormones and slow transmitters

- **Muscarinic Ach receptor**
- **Adrenoreceptors**
- **Chemokine receptors...**

From Pharmacology
Ed Rang et al (2003)
Churchill Livingstone, p 28

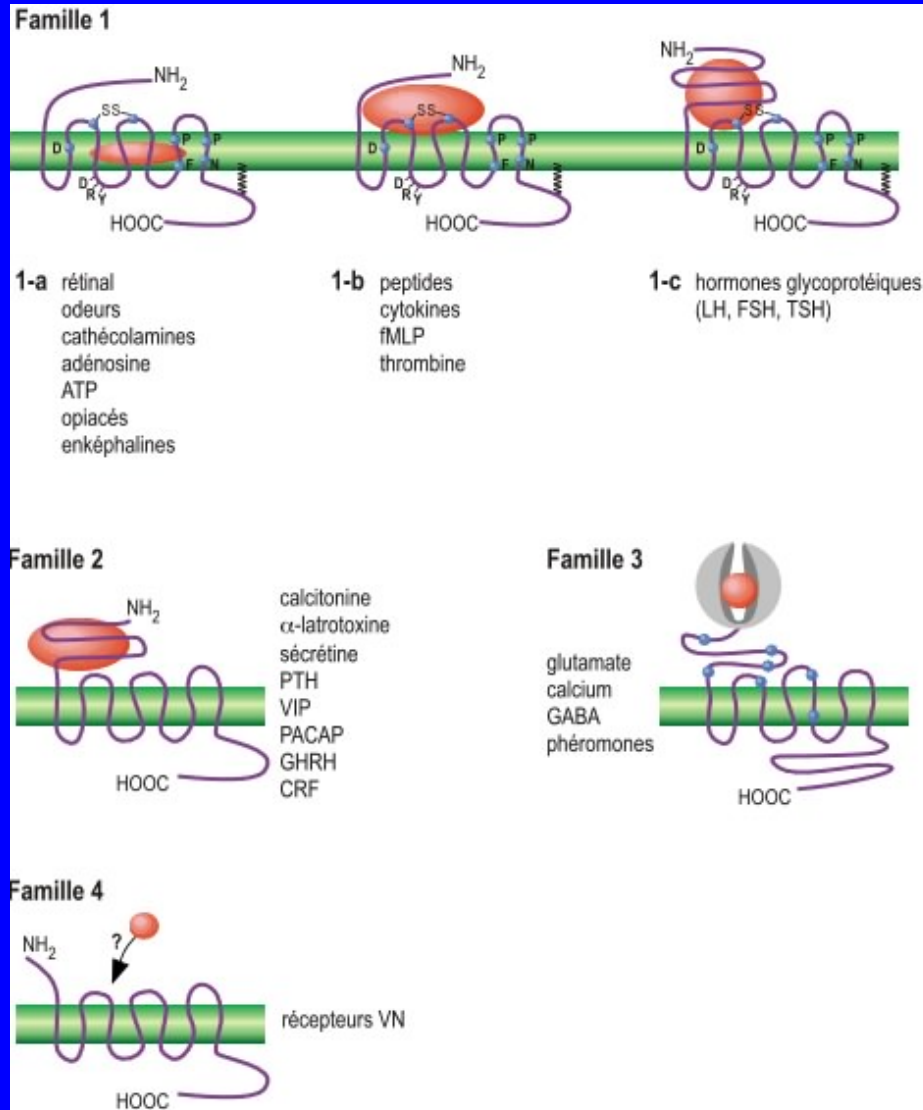
THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

G-protein-coupled receptors



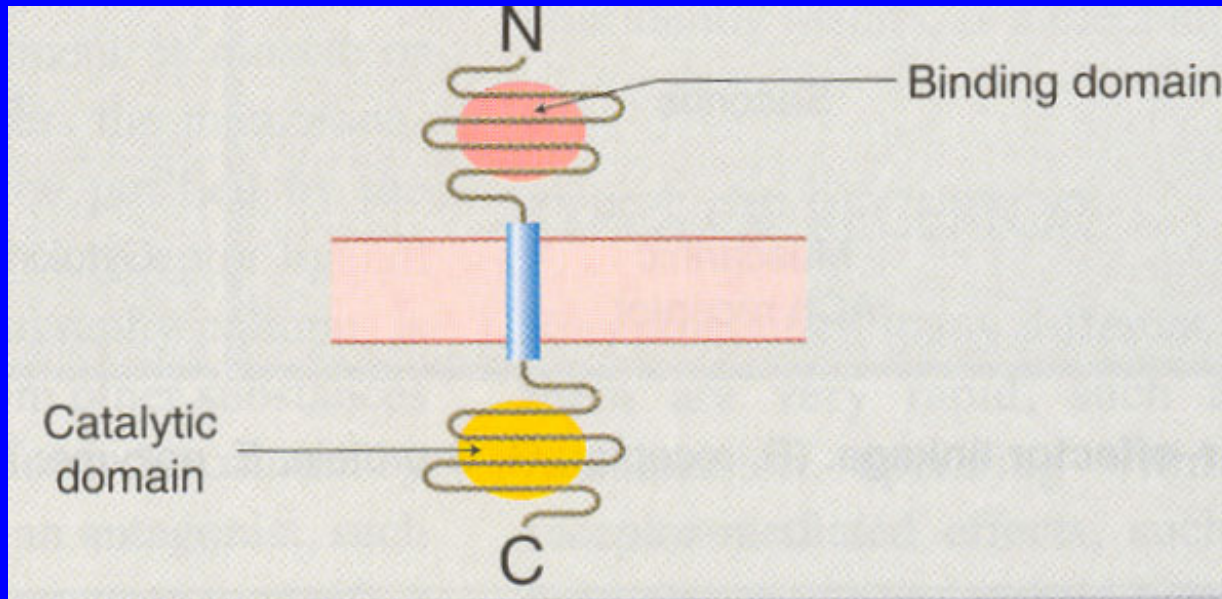
THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

G-protein-coupled receptors - Diversity



THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

Kinase-linked receptors



The intracellular domain is enzymatic in nature

- Protein kinase activity
 - Insulin receptor
 - Various cytokines receptors
 - Growth factors receptors
- Guanylate cyclase activity
 - Atrial natriuretic factor

From Pharmacology
Ed Rang et al (2003)
Churchill Livingstone, p 28

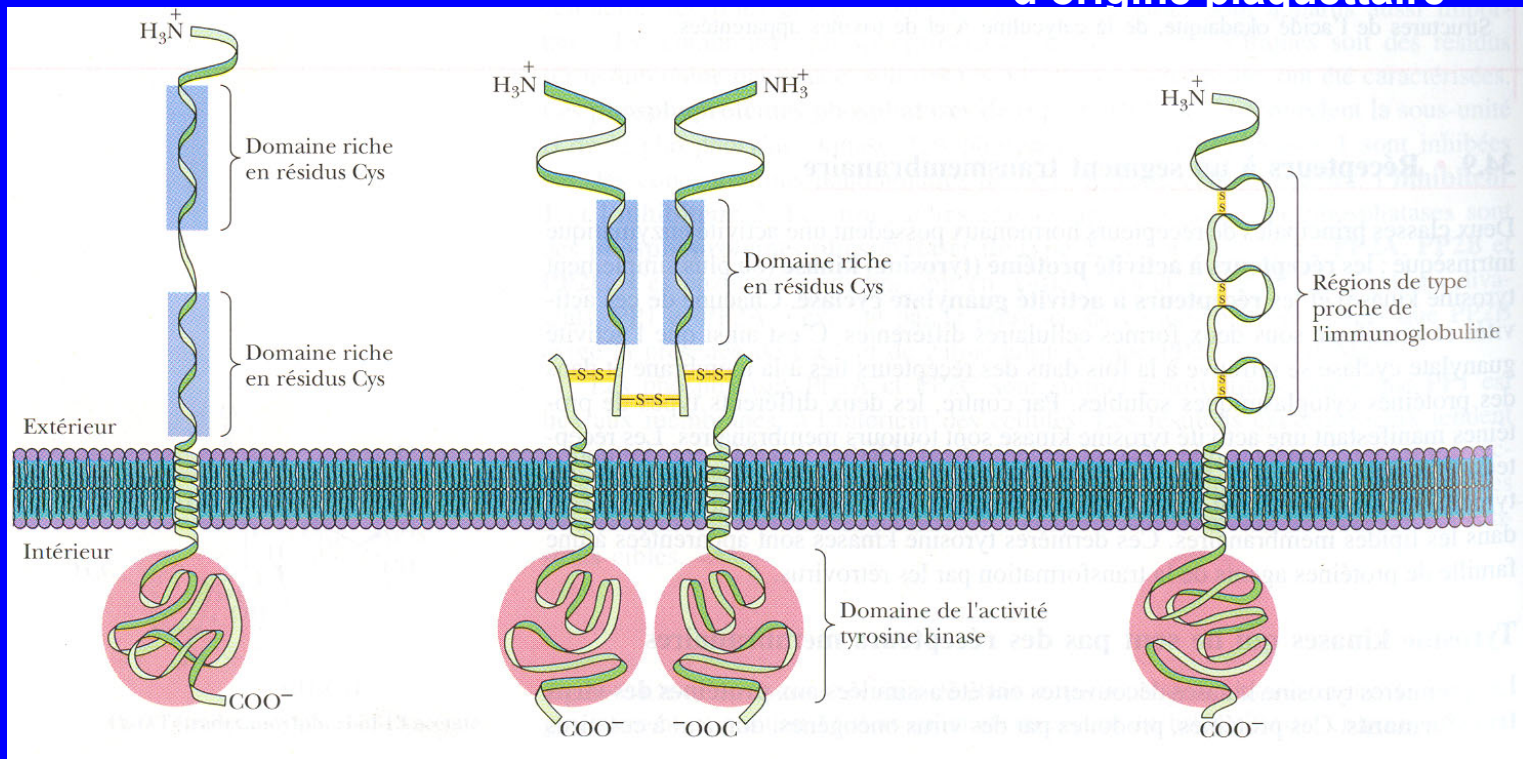
THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

Kinase-linked receptors

Recepteur classe I
Récepteur de l'EGF

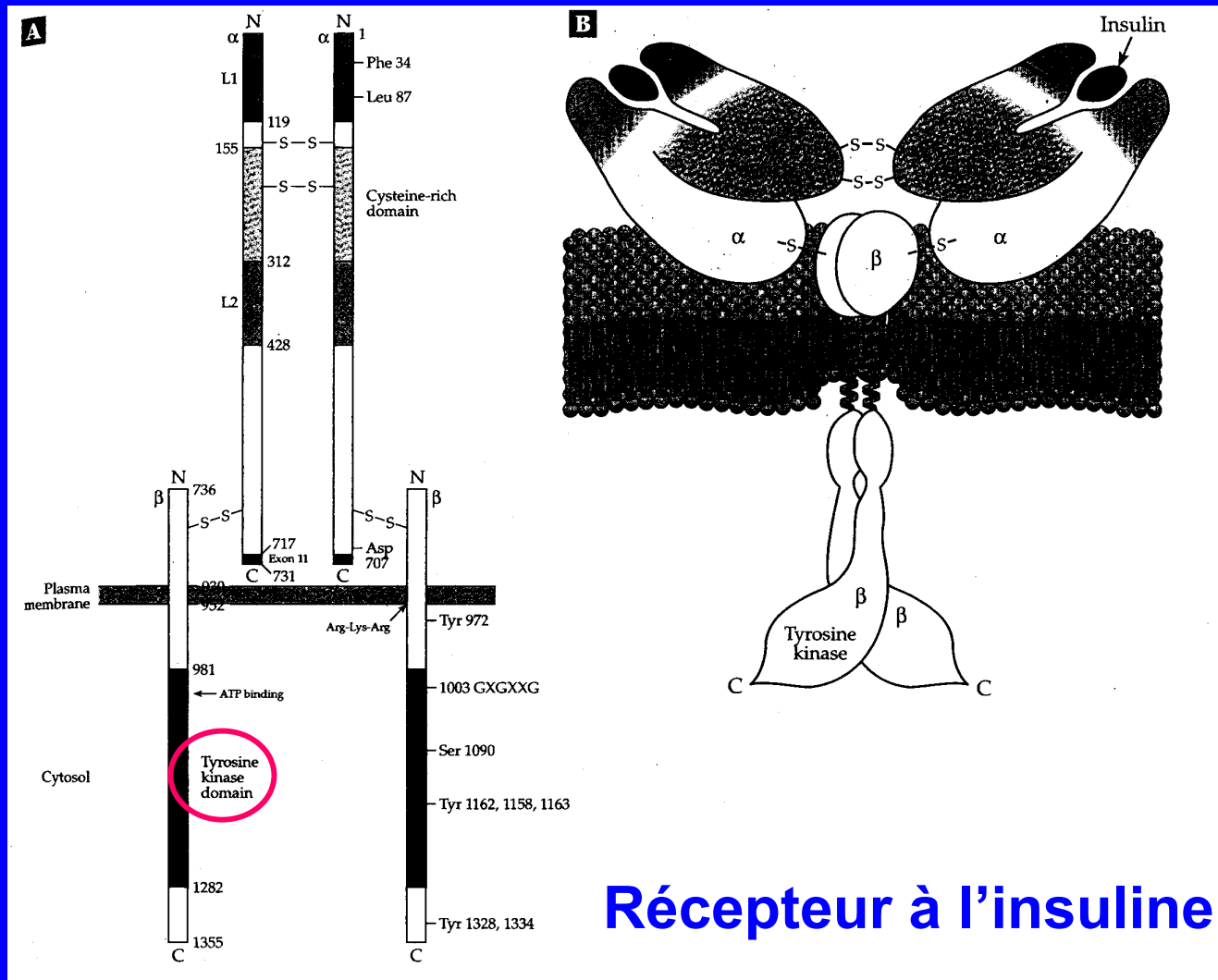
Recepteur classe II
Récepteur à l'insuline

Recepteur classe III
Récepteur du facteur de croissance
d'origine plaquettaire



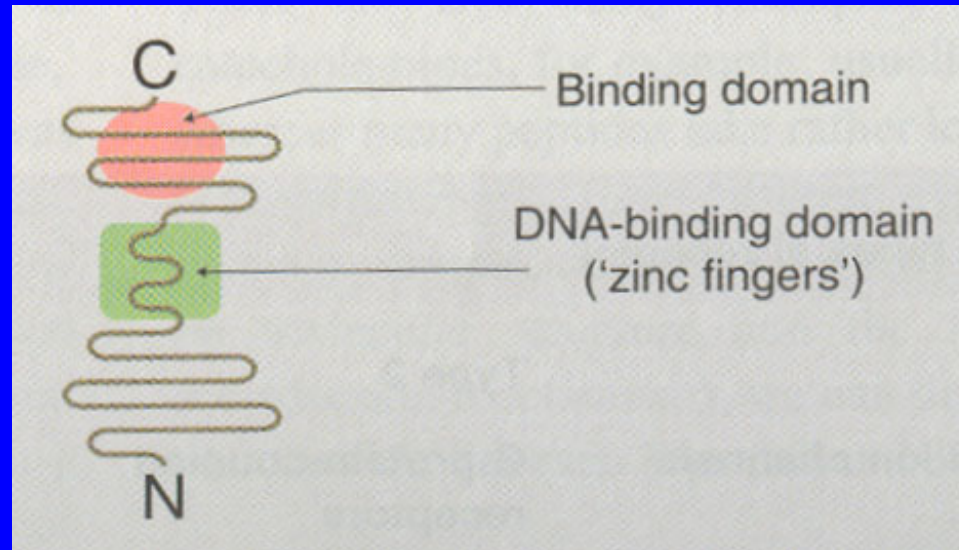
THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

Kinase-linked receptors



THE FOUR MAIN TYPES OF RECEPTORS

Nuclear receptors



From Pharmacology
Ed Rang et al (2003)
Churchill Livingstone, p 28

Regulate gene transcription

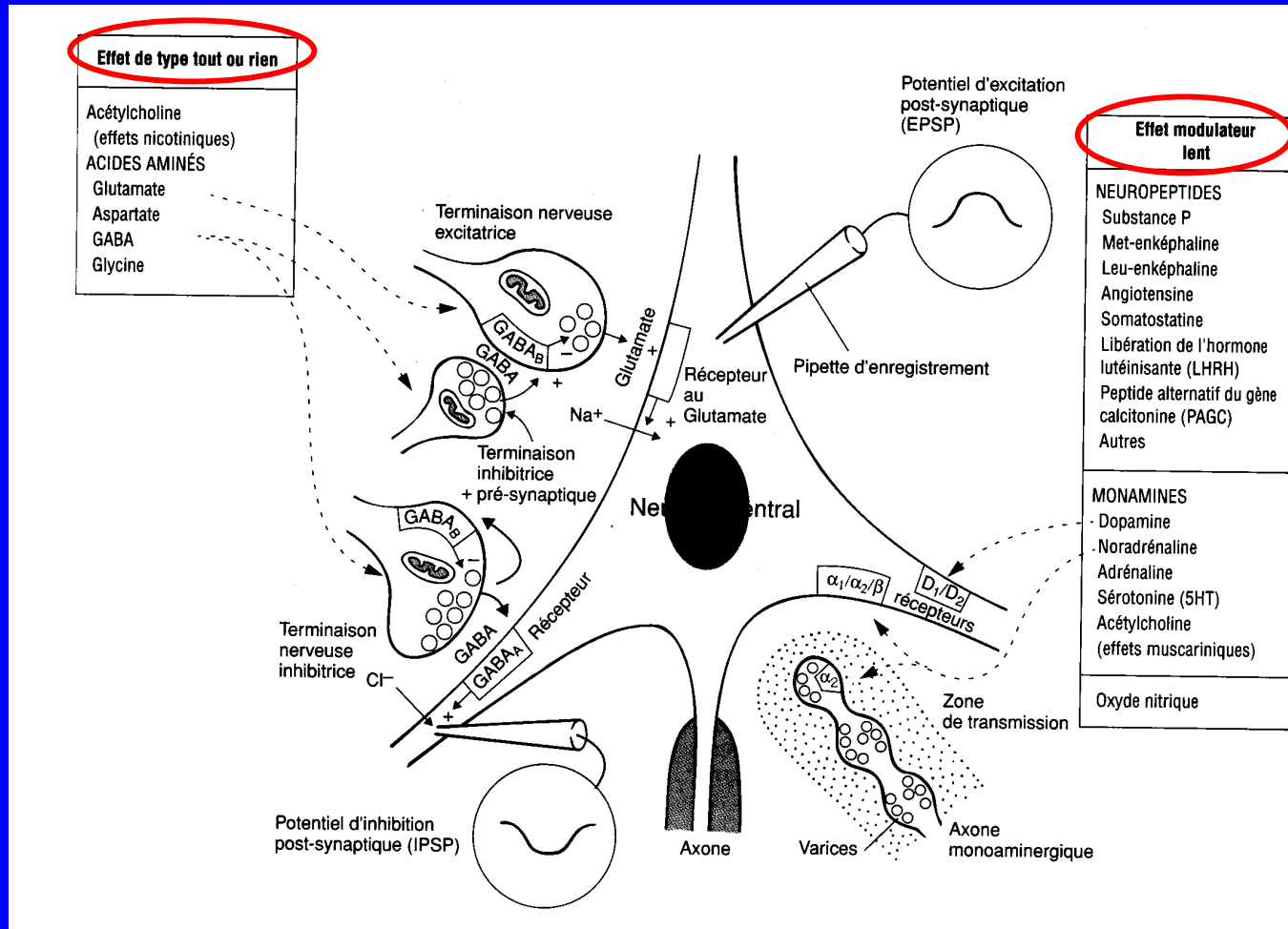
Steroid hormones receptors
Thyroid hormone receptor
Retinoic acid receptor

Some are present in nucleus but others are located in the cytosol and migrate to the nuclear compartment when a ligand is present

Involved in the mechanisms by which

- glucocorticoids increase the production of lipocortine
- mineralcorticoids increase the production of proteins involved in the renal tubular function

THE MAIN TYPES OF RESPONSE



RECEPTOR HETEROGENEITY AND SUBTYPES

Much of the sequence variation that accounts for receptor diversity arises

- from alternative splicing

a single gene can give rise to more than one receptor isoform. After transmlation from genomic DNA, the mRNA normally contains non-coding regions (introns) that are excised by mRNA splicing before the message is translated into protein. Depending on the location of the splice sites, splicing can result in insertion or deletion of one or more of the mRNA coding regions, giving rise to long or short forms of the protein

- from mRNA editing

From mischievous substitution of one base in the mRNA for another; different receptors are produced from the same gene

RECEPTEURS - TECHNIQUES D'ETUDE

Analyse de séquence

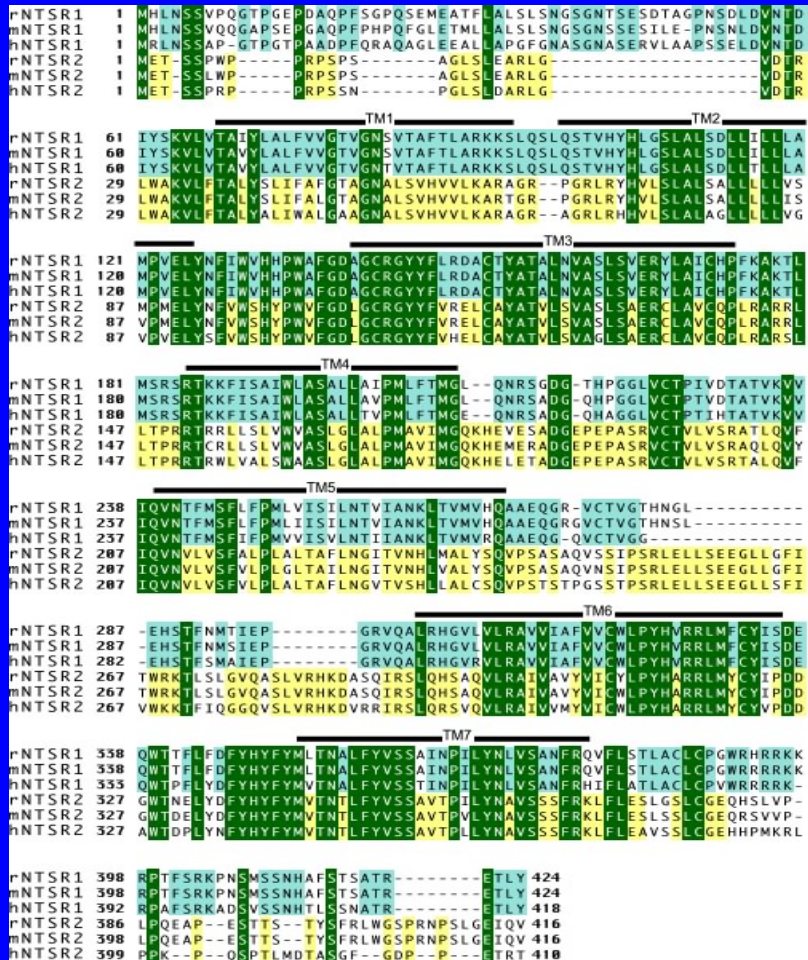


Figure 11 : Alignements des séquences protéiques des récepteurs de la neurotensine NTSR1 et NTSR2. D'après Vincent et al., 1999.
En vert, résidus communs aux 6 récepteurs ; en bleu, aux 3 NTSR1 ; en jaune, aux 3 NTSR2.

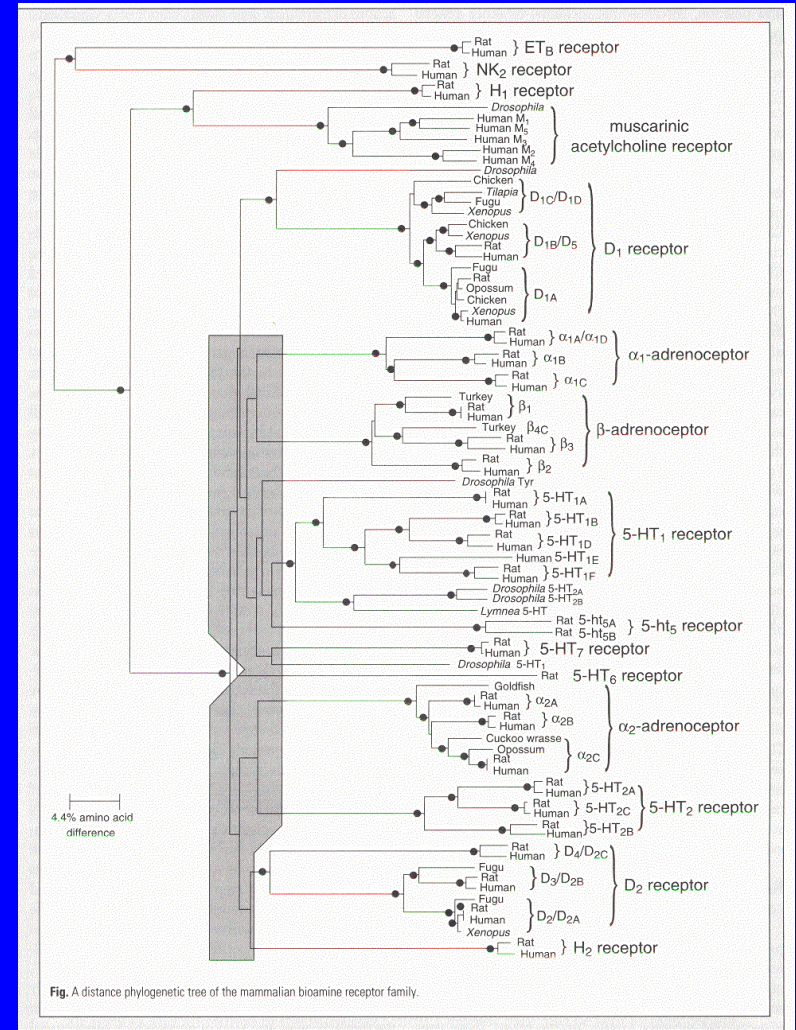


Fig. A distance phylogenetic tree of the mammalian bioamine receptor family.

RECEPTEURS - TECHNIQUES D'ETUDE

Détection des sites de liaison des ligands

! au manque de spécificité

Détection des ARNm codant pour les récepteurs (hybridation in situ)

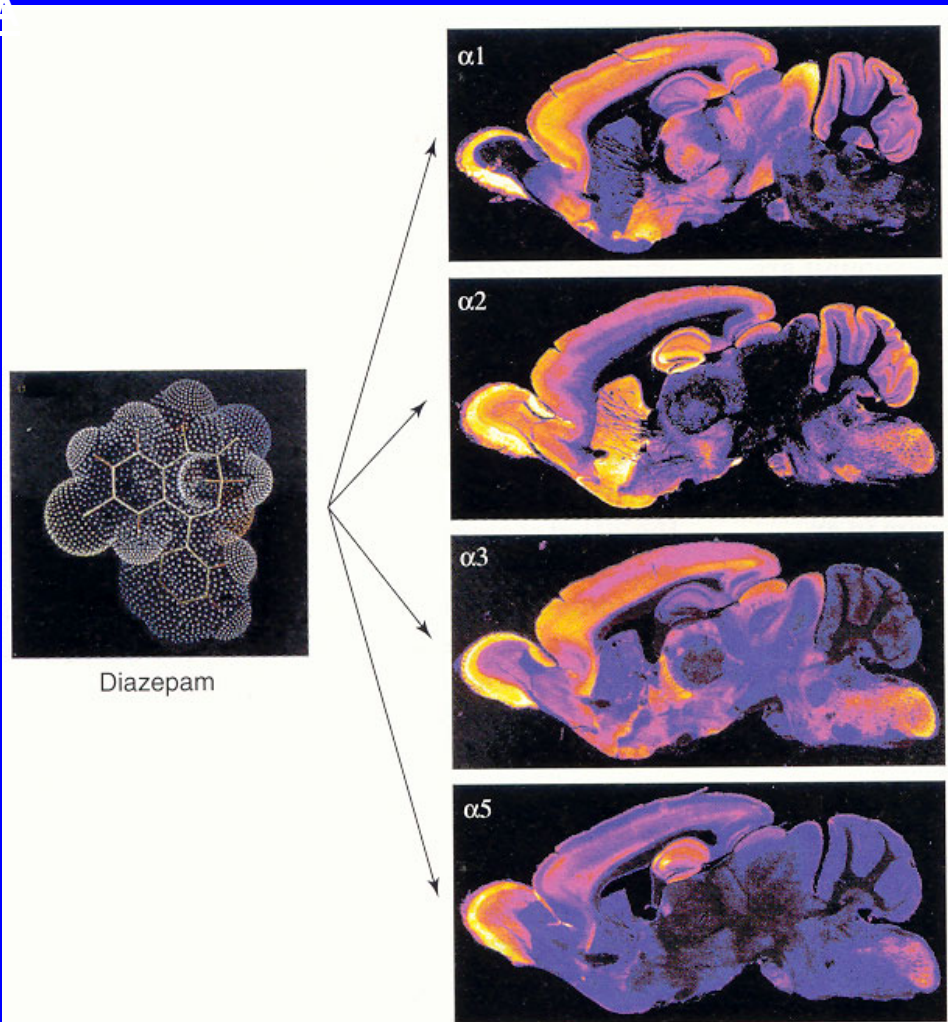
! Les ARNm ne sont que des précurseurs de la protéine

Détection des récepteurs par des anticorps spécifiques (immunohistochimie)

! Les anticorps peuvent détecter à la fois des récepteurs fonctionnels et non fonctionnels.

RECEPTEURS - TECHNIQUES D'ETUDE

Immunohistochemical distribution of diazepam-sensitive GABA_A



Level of expression
white>yellow>red>purple

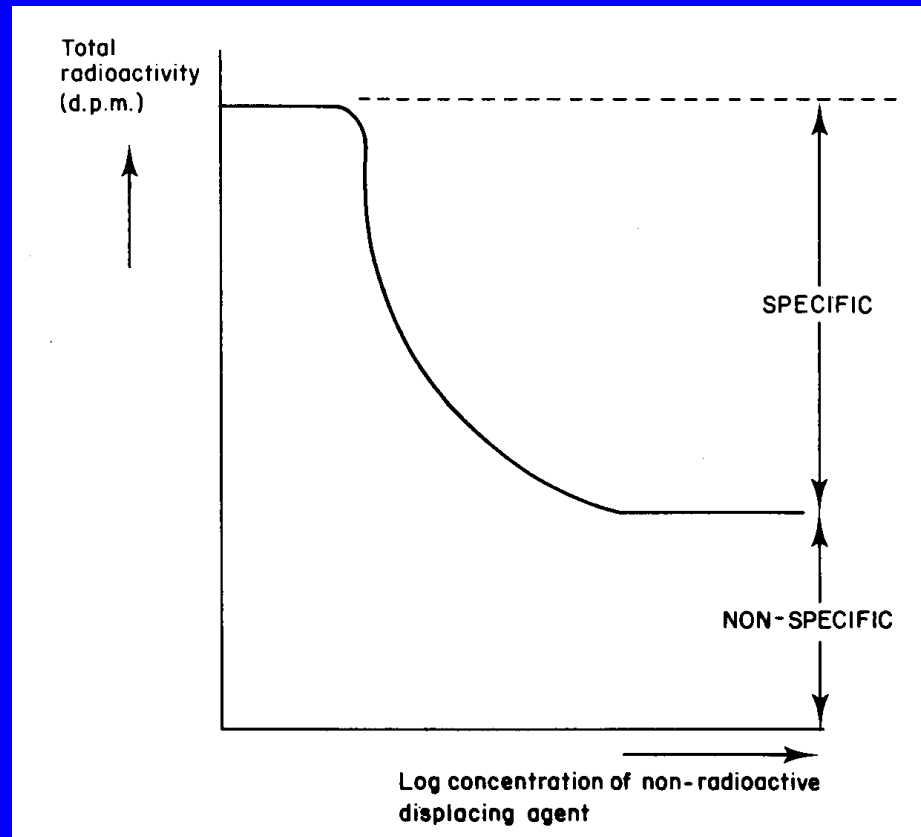
RECEPTEURS - STRUCTURE

| Récepteurs | Références |
|---|--|
| adénosine A1 | Ciruela <i>et al.</i> , 1995 |
| angiotensine II AT1 | Monnot <i>et al.</i> , 1996 |
| β 2-adrénergique | Hebert <i>et al.</i> , 1996 ; Angers <i>et al.</i> , 2000 |
| bradykinine B2 | Abdalla <i>et al.</i> , 1999 |
| chimiokine CCR2b, CCR4, CCR5 | Rodriguez-Frade <i>et al.</i> , 1999 ; Vila-Coro <i>et al.</i> , 1999 |
| dopamine D1, D2, D3 | Ng <i>et al.</i> , 1996 ; Nimchinsky <i>et al.</i> , 1997 ; Georges <i>et al.</i> , 1998 |
| glutamate mGluR1, mGluR5 | Romano <i>et al.</i> , 1996 ; Okamoto <i>et al.</i> , 1998 |
| histamine H2 | Fukushima <i>et al.</i> , 1997 |
| mélatonine MT1R | Ayoub <i>et al.</i> , 2002 |
| mélatonine MT2R | Ayoub <i>et al.</i> , 2002 |
| muscarinique m2, m3 | Maggio <i>et al.</i> , 1996 ; Zeng and Wess, 1999 |
| opioïdes δ , κ | Cvejic and Devi, 1997 ; Jordan and Devi, 1999 |
| récepteur sensible au calcium CaR | Bai <i>et al.</i> , 1998 ; Bai <i>et al.</i> , 1999 |
| sérotonine 5HT1B, 5HT1D | Xie <i>et al.</i> , 1999 |
| somatostatine sst1, sst5 | Rocheville <i>et al.</i> , 2000 |
| vasopressine V2 | Zhu and Wess, 1998 |
| Homodimérisation | |
| angiotensine II AT1/AT2 | Abdalla <i>et al.</i> , 2001 |
| angiotensine II AT1/Bradykinine B2 | Abdalla <i>et al.</i> , 2001 |
| dopamine D1/adénosine A1 | Gines <i>et al.</i> , 2000 |
| GABA(B)R1, GABA(B)R2 | Jones <i>et al.</i> , 1998 ; Kaupmann <i>et al.</i> , 1998 ; White <i>et al.</i> , 1998 |
| mélatonine MT1R/MT2R | Ayoub <i>et al.</i> , 2002 |
| opioïde δ/κ | Jordan and Devi, 1999 |
| opioïde δ ou κ/β 2-adrénergique | Jordan <i>et al.</i> , 2001 |
| somatostatine sst5/dopamine D2 | Rocheville <i>et al.</i> , 2000 |
| somatostatine sst1/sst5 | Rocheville <i>et al.</i> , 2000 |
| somatostatine sst2A/sst3, sst2A/opioïde MOR | Pfeiffer <i>et al.</i> , 2001 ; Pfeiffer <i>et al.</i> , 2002 |
| Hétérodimérisation | |

Tableau 2 : Homo- et hétérodimérisation des récepteurs couplés aux protéines-G.

CARACTERISATION DE LA LIAISON D'UN LIGAND AVEC SON RECEPTEUR

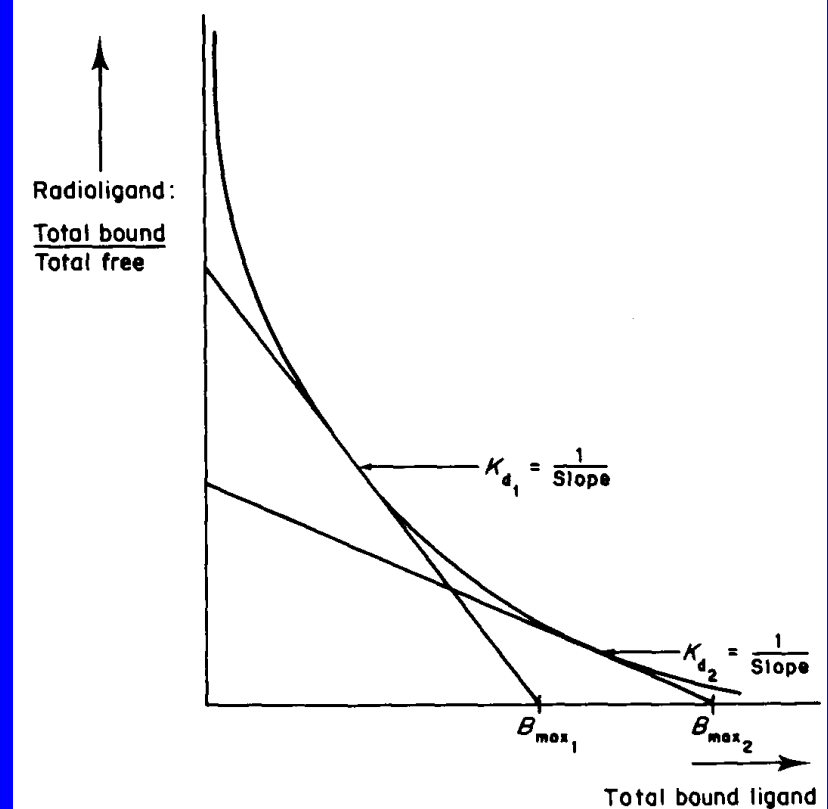
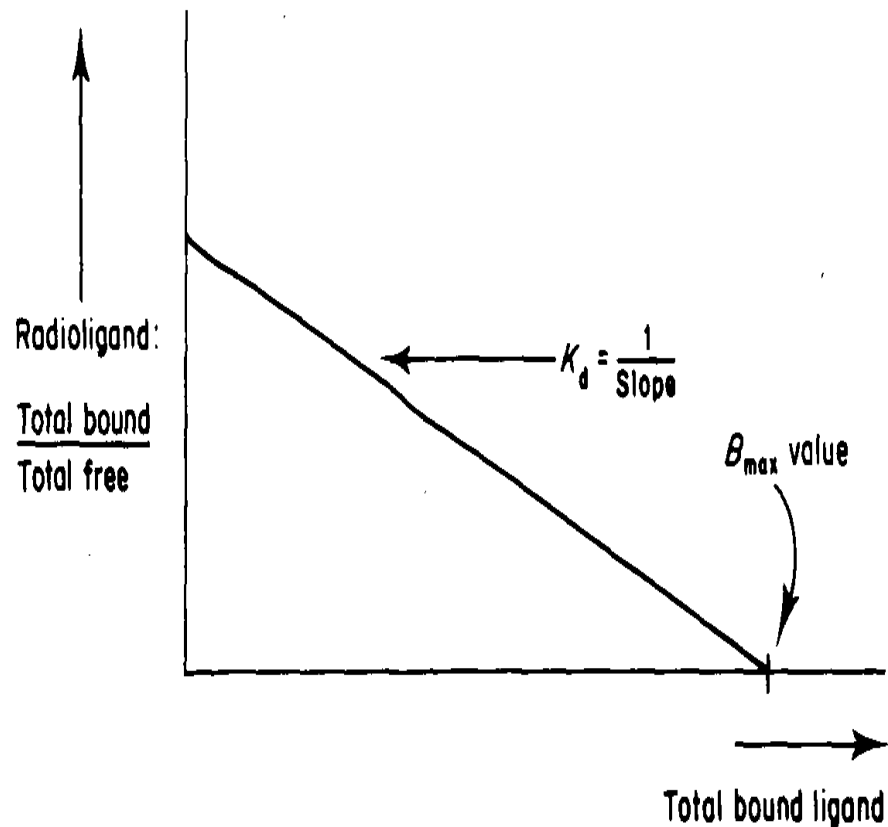
Liaison spécifique / Liaison non spécifique



CARACTERISATION DE LA LIAISON D'UN LIGAND AVEC SON RECEPTEUR

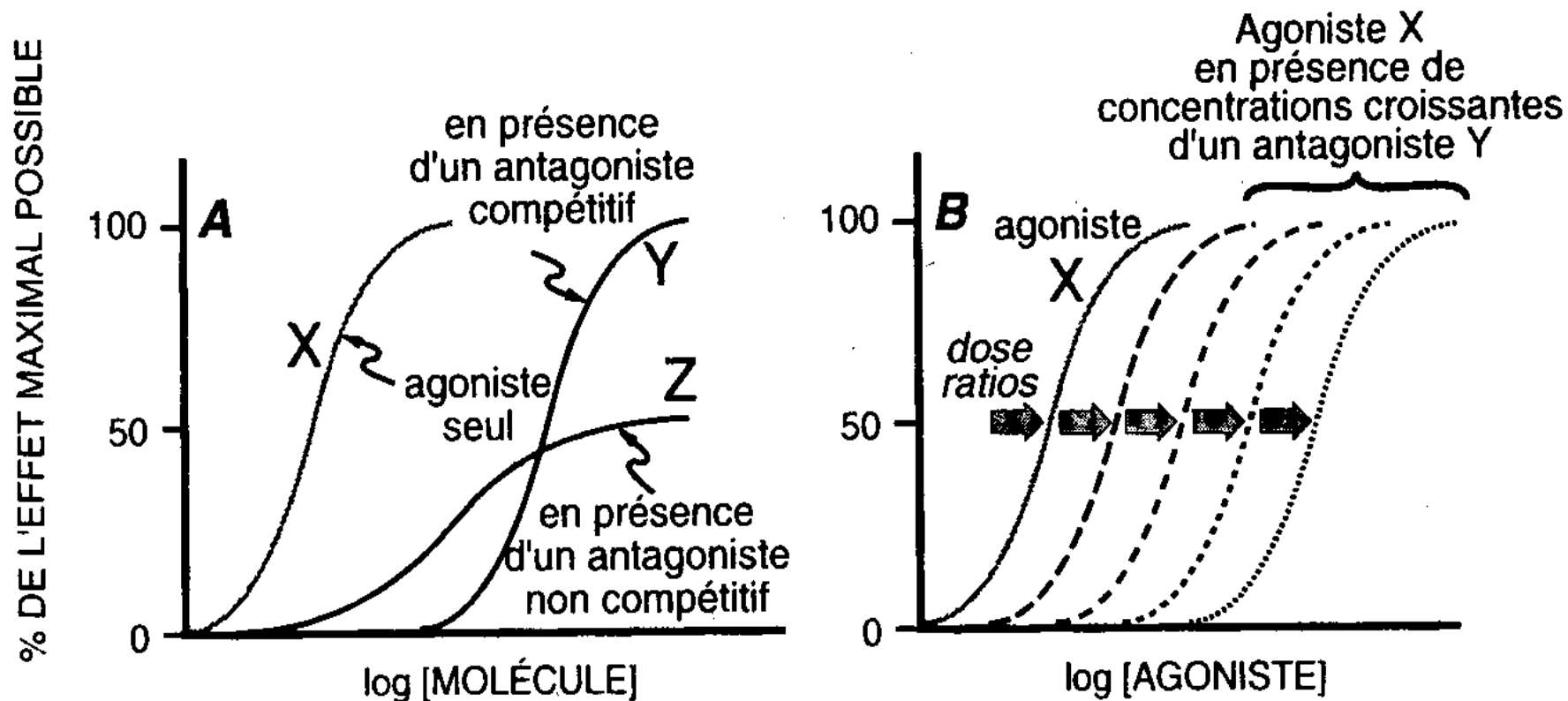
Affinité d'un ligand pour son récepteur (K_d)

Nombre de sites de liaison (B_{max})

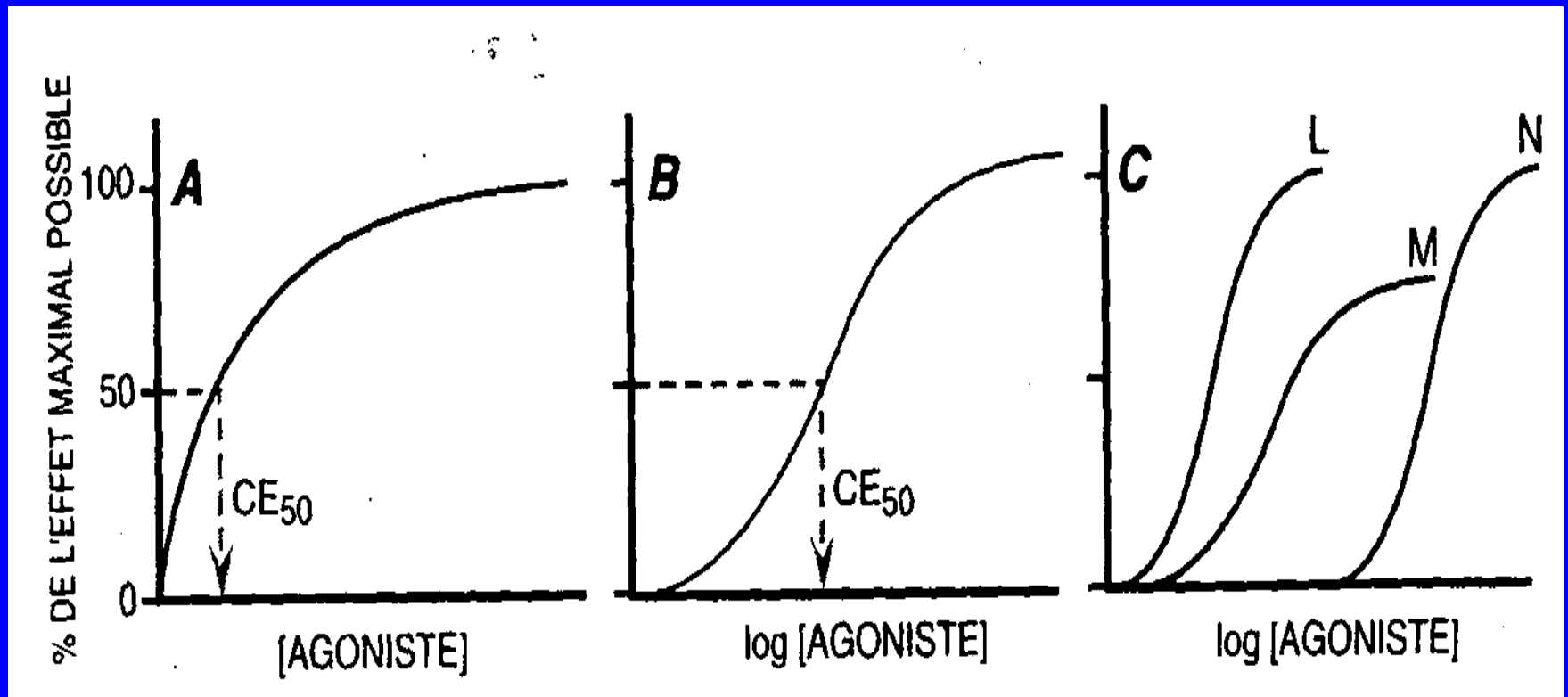


CARACTERISATION DE LA LIAISON D'UN LIGAND AVEC SON RECEPTEUR

Courbe log(dose)-réponse d'un agoniste (X) en présence d'antagoniste



CARACTERISATION DE LA LIAISON D'UN LIGAND AVEC SON RECEPTEUR



M = agoniste partiel