

SIGNALISATION CELLULAIRE (2)

V. RECEPTEURS MEMBRANAIRES COUPLES A UNE PROTEINE G

Ce sont des récepteurs spécifiques car ils déclenchent une cascade de signalisation intracellulaire une fois le ligand fixé au récepteur.

Les protéines G sont toujours liées à la partie intracellulaire de la membrane. Elles sont à l'intérieur d'une cascade puisqu'elles agissent sur des protéines cibles et elles auront des effets ultérieurs.

Médiateurs extraC → protéines G liées à la membrane → protéines cibles → canaux (voltage) et enzymes (2nd messenger)

1. PRINCIPE

Structure du récepteur :

- Protéine avec 7 domaines transmembranaires
- Un site de liaison extracellulaire : ligand
- Un site de liaison intracellulaire : protéine G

Structure de la protéine G hétéro trimérique:

3 sous unités protéiques : α , β , et γ

Cascade de l'activation :

1. Liaison du ligand => changement de conformation
2. Activation de la protéine G (V. 2)
3. Activation de la protéine cible (effecteur primaire) (V. 3)
4. Activation du second messenger (V. 6)
5. Activation de l'effecteur secondaire

2. ACTIVATION DE LA PROTEINE G

Le complexe β - γ est toujours assemblé alors que α peut se dissocier du complexe

A) Non stimulé:

récepteur et protéine G inactivés.
Sous-unité α liée au GDP.

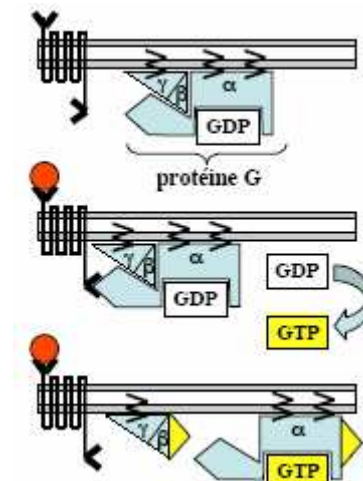
B) Activation du récepteur:

Association de la protéine G au récepteur.
Echange GDP => GTP

C) Séparation du complexe β - γ

de la sous-unité α .

Complexe β - γ et sous-unité α sont activés.



3. ACTIVATION DE LA PROTEINE CIBLE

A) Complexe β - γ et sous-unité α dissociés
mais activés.

B) Activation de la protéine cible :

Association de la sous unité α à la protéine cible

C) Inactivation :

Hydrolyse du GTP en GDP : dissociation d'avec la protéine cible.

La protéine est inactive : β - γ et α se réassocie

Ainsi la protéine G est prête à répondre à une 2^e stimulation.

Ex : choléra est dû à la toxine cholérique qui agit sur la protéine G : la sous unité α reste toujours active => diarrhées sévères et déshydratation

4. TYPE DE PROTEINE CIBLE

- Canaux ioniques
 - => Modification immédiate (voltage)
 - => Récepteur métabotrope
- Enzymes membranaires
 - => Production des molécules de signalisation intracellulaire (2nd messenger).

Deux types majeurs des enzymes membranaires :

- adénylate cyclase => 2nd messenger: AMP cyclique (AMPc)

- phospholypase C => 2nd messenger: - inositol triphosphate (IP3)
- diacylglycérol (DAG)

5. PROTEINE G ET CANAUX IONIQUES

Exemple du muscle cardiaque.

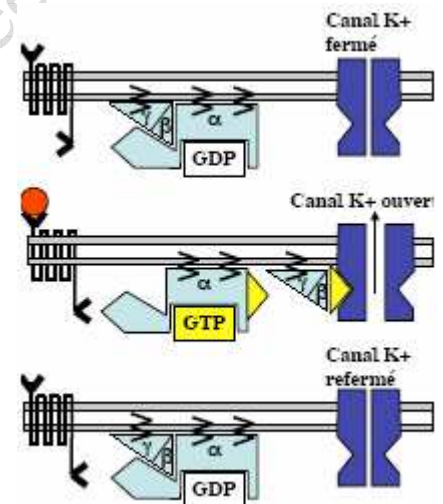
Ligand : ACh

Récepteur : mAChR (muscarinique)

Repos : protéine G inactive

Activation : Association de la protéine G et dissociation du complexe β - γ de la sous unité α . Le complexe β - γ est actif et se lie avec le canal => la fréquence cardiaque diminue.

Inactivation : par hydrolyse du GTP



6. PROTEINE G ET ENZYMES MEMBRANAIRES : ADENYLYATE CYCLASE

Cascade :

Ligand/récepteur

Protéine G: G_s (sous-unité α_s)

Protéine cible: Adénylate cyclase

2nd messenger: AMP cyclique

Effecteur: Protéine kinase A (PKA)

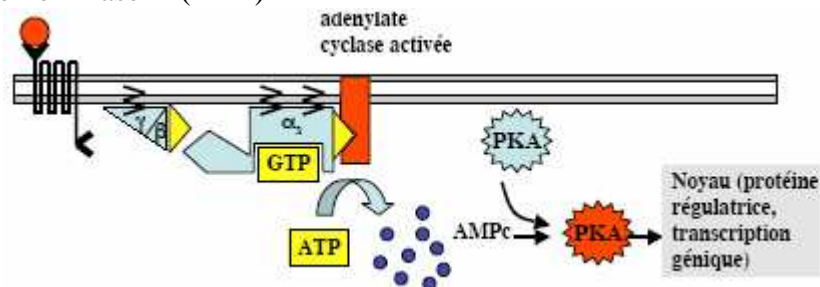
Amplification:

1 molécule

Centaines G_s

Centaines (1:1)

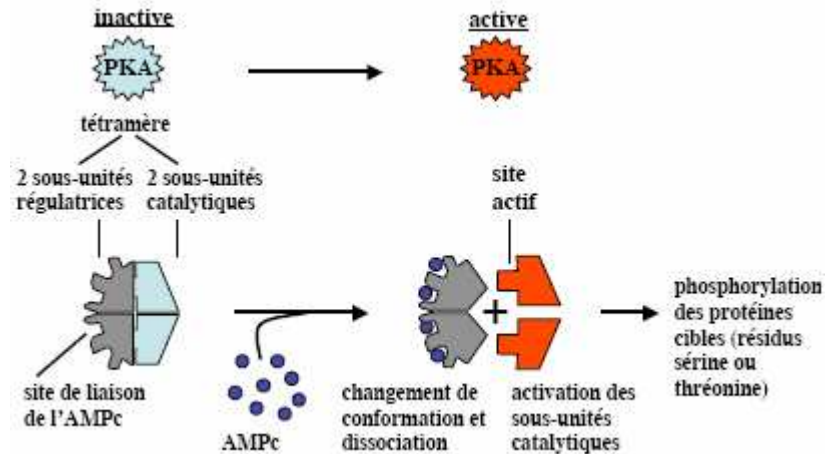
Milliers



Synthèse et dégradation de l'AMPc :

L'adénylate cyclase permet de former l'AMPc à partir d'ATP en libérant 2 P. Puis l'AMPc est dégradée par une phosphodiesterase en présence d'eau : $ATP \rightarrow AMPc \rightarrow 5'AMP$

Activation de protéine kinase A (PKA) par AMPc :



Exemple: récepteur β -adrénergique

Ligand: adrénaline

Tissu cible: - coeur (accélération)
 - muscle (dégradation de glycogène => plus de glucose)
 - graisse (dégradation de triacylglycérol)

7. PROTEINE G ET ENZYMES MEMBRANAIRES : PHOSPHOLIPASE C

Cascade :

Ligand/récepteur

Protéine G: Gq (sous unité α)

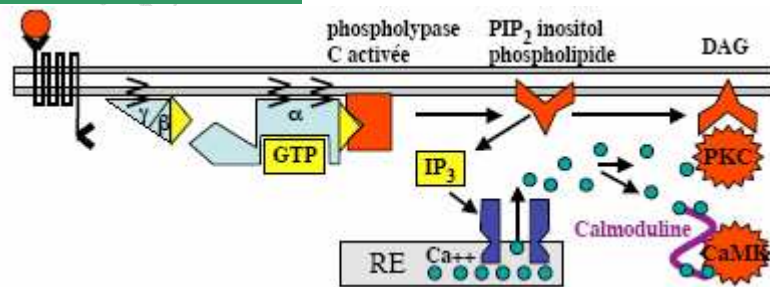
Protéine cible: Phospholipase C

2nd messenger: - inositol triphosphate (IP₃), - diacylglycérol (DAG)

Effecteur:

IP₃ => se lie aux canaux Ca²⁺ du RE => libération du Ca²⁺

DAG et Ca²⁺ => Protéine kinase C (PKC) activée



8. ROLE DE CA²⁺ COMME MESSAGER INTRACELLULAIRE

• **Augmentation du Ca²⁺ intracellulaire par ouverture des canaux Ca²⁺ dans:**

- la membrane plasmique (gradient)
- le réticulum endoplasmique (stockage intracellulaire)
- les calciosomes (stockage)

• **Diminution du Ca²⁺: par pompe (ATPase) ou échangeur de Ca²⁺ :**

Cible du Ca²⁺: PKC

Calmoduline (=> CaM kinases)

Exemples: - cellule musculaire : contraction

- neurone : exocytose de neurotransmetteur
- fertilisation d'un ovule par un spermatozoïde

9. PROTEINE G ET ENZYMES MEMBRANAIRES : PHOSPHODIESTERASE

Cascade : (bâtonnet)

'Ligand' (Stimulus: Lumière)

Récepteur (7-TM): Rhodopsine

Cis-rétinal=>Trans-rétinal

Amplification :

1 photon

1 photon absorbé

Protéine G: transducine (Gt)
 Protéine cible: Phosphodiesterase
 2nd messenger: GMPc (baisse du taux)
 hydrolysé
 Effecteur: canaux Na⁺ 2
 Ions Na⁺

500 molécules activés
 500 molécules activés
 1:200=>105 GMPc
 50 canaux fermés
 10⁶-10⁷ entrées d'ions inhibées



Temps de réaction: 20 ms

- ⇒ Hyperpolarisation de 1 mV
- ⇒ Diminution de l'exocytose du NM

10. ADAPTATION DE LA CELLULE CIBLE

Régulation négative

Mécanismes d'adaptation :

- Contrôle de la quantité de ligand : par endocytose ou destruction
 Ex. Acétylcholinestérase (AChE)

- Contrôle de la quantité fonctionnelle de récepteur :

a) Synthèse de récepteur => Régulation positive (« up regulation »).

b) Désensibilisation, Régulation négative (« down regulation »)

Ex. Régulation négative d'un récepteur membranaire : Phosphorylation, endocytose, destruction lysosomale.

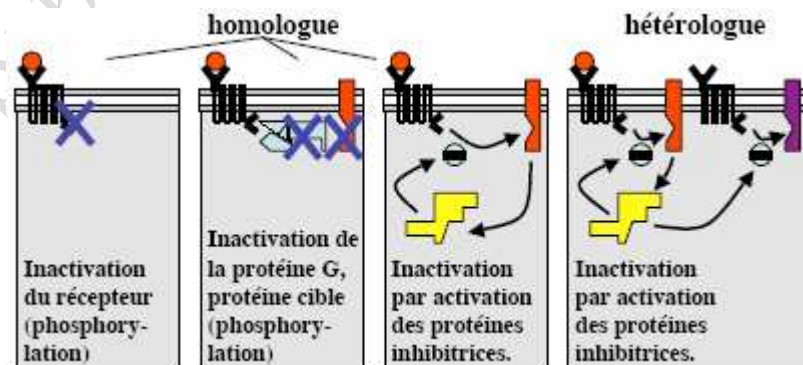
Désensibilisation

Désensibilisation (adaptation) => processus réversible de diminution de l'amplification (par inhibition du « récepteur » après une stimulation).

Elle est peut être

Homologue : seul sur le récepteur stimulé ou

Hétérologue : sur plusieurs récepteurs de la cellule (stimulés ou non).



VI. RECEPTEURS MEMBRANAIRES COUPLES A UNE ENZYME

Signalisation par l'intermédiaire d'une réaction catalytique.

Médiateur extracellulaire → activité enzymatique → protéines cibles

1. PRINCIPE

Le récepteur agit comme une enzyme ou forme un complexe avec une enzyme.

Quatre classes :

Récepteurs à activité tyrosine kinase (ex. facteur de croissance)
 Récepteurs associés à une sérine / thréonine kinase
 Récepteurs associés à une phosphatase
 Récepteurs à activité guanylate cyclase

Typiquement :

- Médiateurs locaux de très faible concentration, action lente (h), avec modification génique.
- Impliqués dans la croissance, prolifération, différenciation et la survie cellulaire.

2. STRUCTURE

- Protéine (monomère) avec un seul domaine transmembranaires
- Un site de liaison extracellulaire (extrémité NH₂): ligand
- Un site intracellulaire catalytique (extrémité COOH)

3. CASCADE

1. Liaison du ligand => récepteur se dimérise (association de 2 molécules de récepteur)
2. Phosphorylation des tyrosines
3. Activation des protéines de signalisation
4. Cascade de phosphorylation (3 kinases) jusqu'à la transcription du gène.

4. RECEPTEURS COUPLES A LA TYROSINE KINASE: EX. EGF

EGF cascade :

Ligand: EGF (facteur de croissance épidermique) => Récepteur à l'EGF (1-TM):
 Dimérisation et Phosphorylation des tyrosines

Liaison du adaptateur Grb2 ('growth receptor binding 2')
 Liaison de la protéine (Sos) activant Ras
 Activation de Ras (GDP => GTP) et dissociation du Sos

Ras déclenche une cascade de phosphorylation:

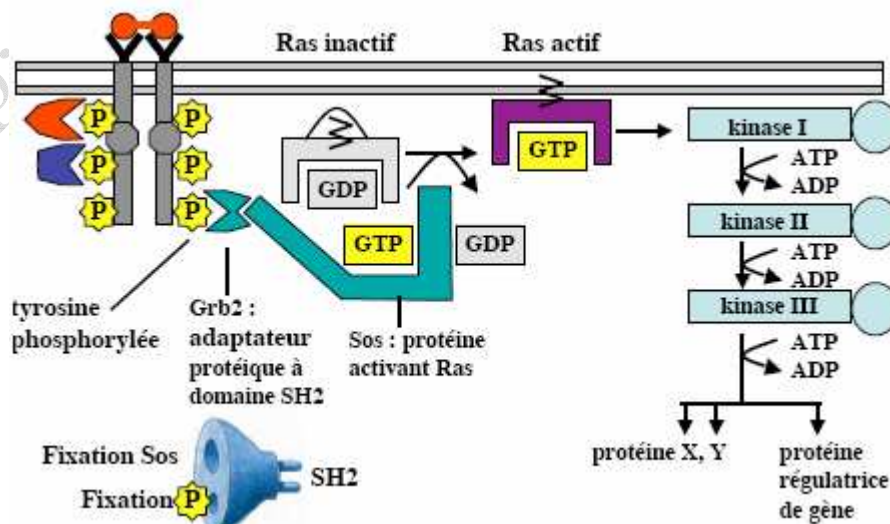
protéine kinase I: sérine/thréonine-kinase (Raf)

protéine kinase II: MEK

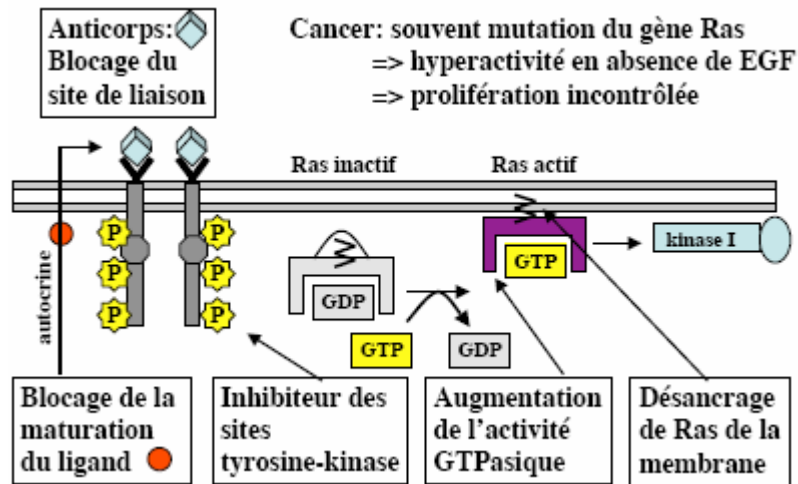
protéine kinase III: MAP-kinases, ...

=> Modification dans l'activité des protéines cibles

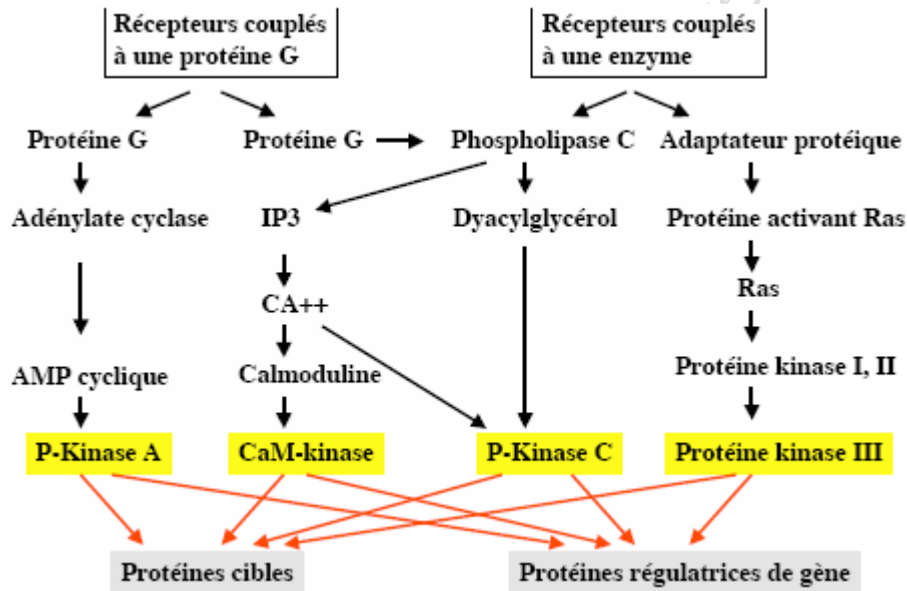
=> Modification dans l'expression du gène



5. EGF, RAS ET CANCER - INTERVENTION PHARMACOLOGIQUE



VII. RESUME



Ce document, ainsi que l'intégralité des cours d'ancien P1, sont disponibles gratuitement à l'adresse suivante : <http://coursplbichat-larib.weebly.com/>