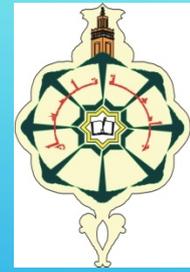


Université Abou Bekr Belkaid
Faculté SNV & STU
Département de biologie



Chapitre III

Récepteurs et effets biologiques

Mme A. SAIDI

amal.brikcinigassa@univ-tlemcen.dz

02/07/2020

Plan du cours

- Différents types de récepteurs de surface
 - Récepteurs couplés à la protéine G
 - Récepteurs à activité enzymatique
 - Récepteurs canaux ligands-dépendants
- Transduction du signal
- Effets biologiques
- Récepteurs nucléaires

Les différents types de récepteurs de surface

- Les récepteurs de surface sont des **protéines transmembranaires (TM)** qui traversent la bicouche lipidique par un ou plusieurs domaines TM. Ils peuvent être monomérique ou oligomérique.
- Ces récepteurs possèdent la double capacité:
 - de reconnaître spécifiquement le 1^{er} messenger (ligand).
 - d'induire des modifications à l'intérieur de la cellule.

Les récepteurs membranaires sont subdivisés en trois grandes familles.

1. Récepteurs couplés à la protéine G
2. Récepteurs à activité enzymatique
3. Canaux ioniques ligand-dépendants

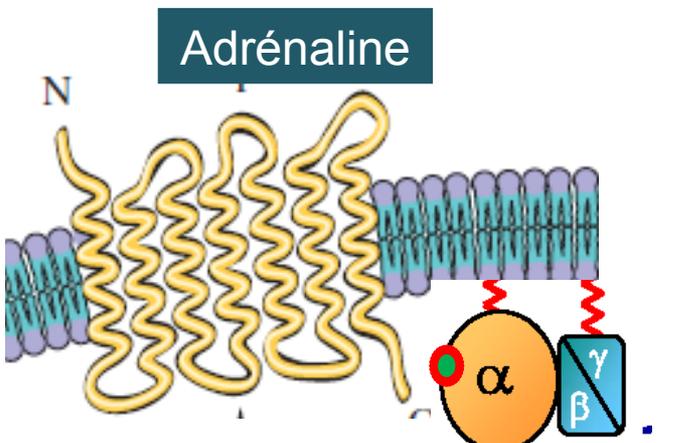
Superfamille des récepteurs membranaires

La plupart des 1^{er} messagers s'attachent à la surface de leurs cellules cibles.

Ligands Extracellulaires



1 Récepteur couplé à la protéine G



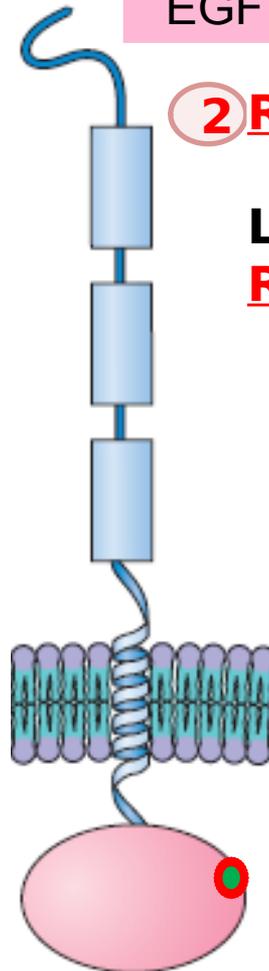
Activation de la protéines G

EGF

2 Récepteur à activité enzymatique

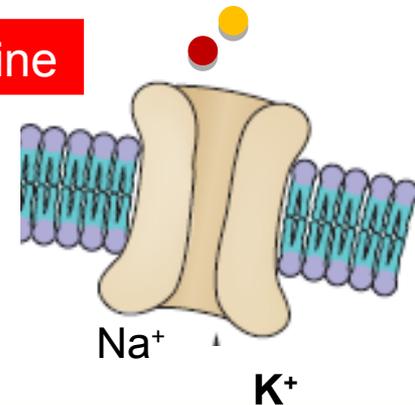
Les plus fréquent:
Récepteurs tyrosine kinase (RTK)

3 Canaux ioniques oligomériques



Activation du domaine tyrosine kinase

Acétylcholine

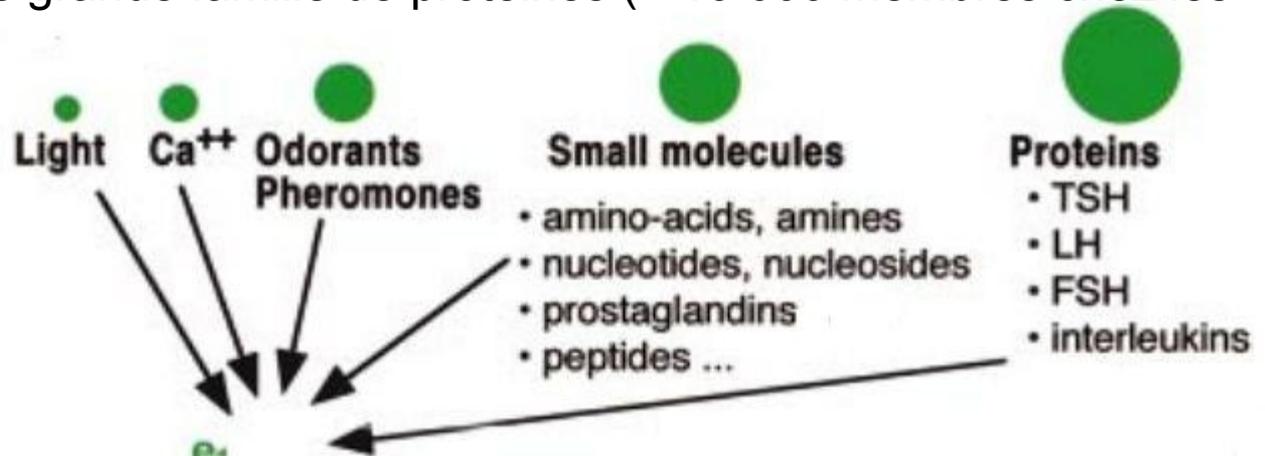


La canal s'ouvre en réponse à la liaison de l'acétylcholine

1. Récepteurs couplés à la protéine G

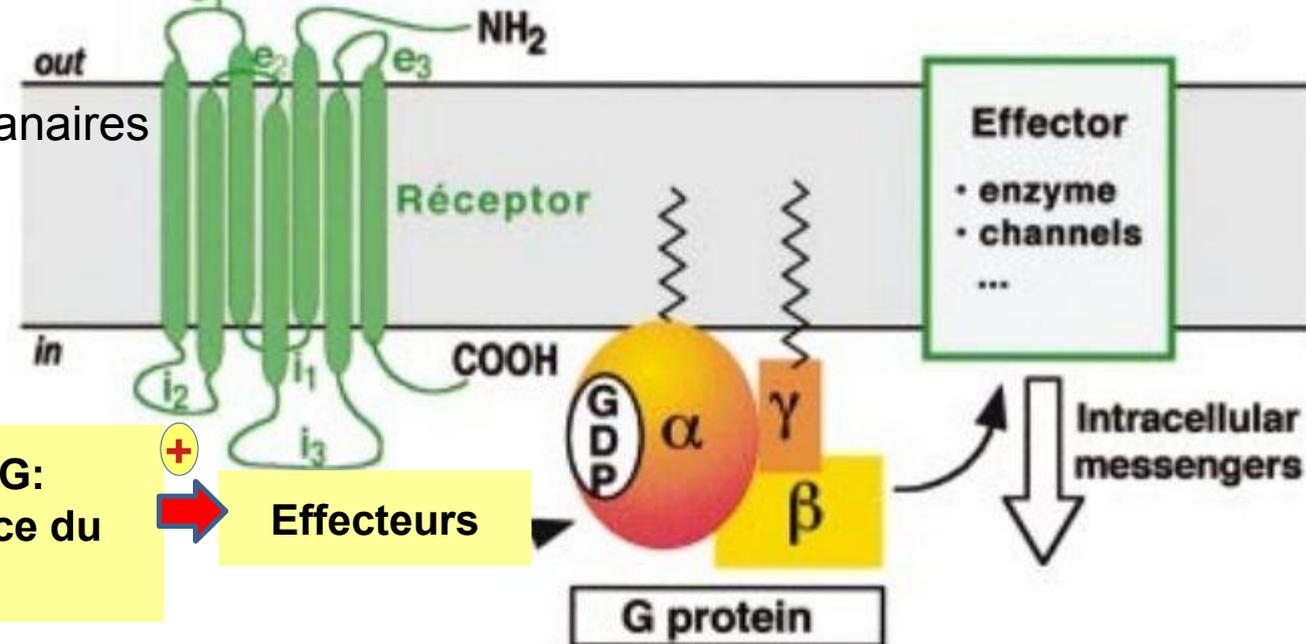
Ils constituent une des plus grande famille de protéines (> 10 000 membres chez les mammifères).

Ligands très diversifiés

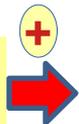


RCPG :

- 7 domaines transmembranaires
- boucles extra- et intracytoplasmiques.



RCPG



Protéine G:
Transductrice du
signal



Effecteurs

Principales classes de la famille des protéines G et 2nd messenger associé

Classe de protéine G	Effecteur associé	2nd Messenger
G _{sα}	Active Adénylate Cyclase (AC)	↑ AMPc
G _{iα}	Inhibe Adénylate Cyclase	↓ AMPc
G _{iα}	Ouverture des canaux potassiques qui permettent la sortie du K ⁺ des cellules musculaires du cœur	
G _{qα}	Active PhosphoLipase C_β (PLC_β)	↑ IP3 ; ↑ DAG
G _{tα} : transducine (Protéine G associée à la rhodopsine des cellules en bâtonnets de la rétine)	Active phosphodiesterase du GMPC	↓ GMPC

Fonctions des récepteurs couplés à la protéine G

Ces récepteurs assurent d'importantes fonctions

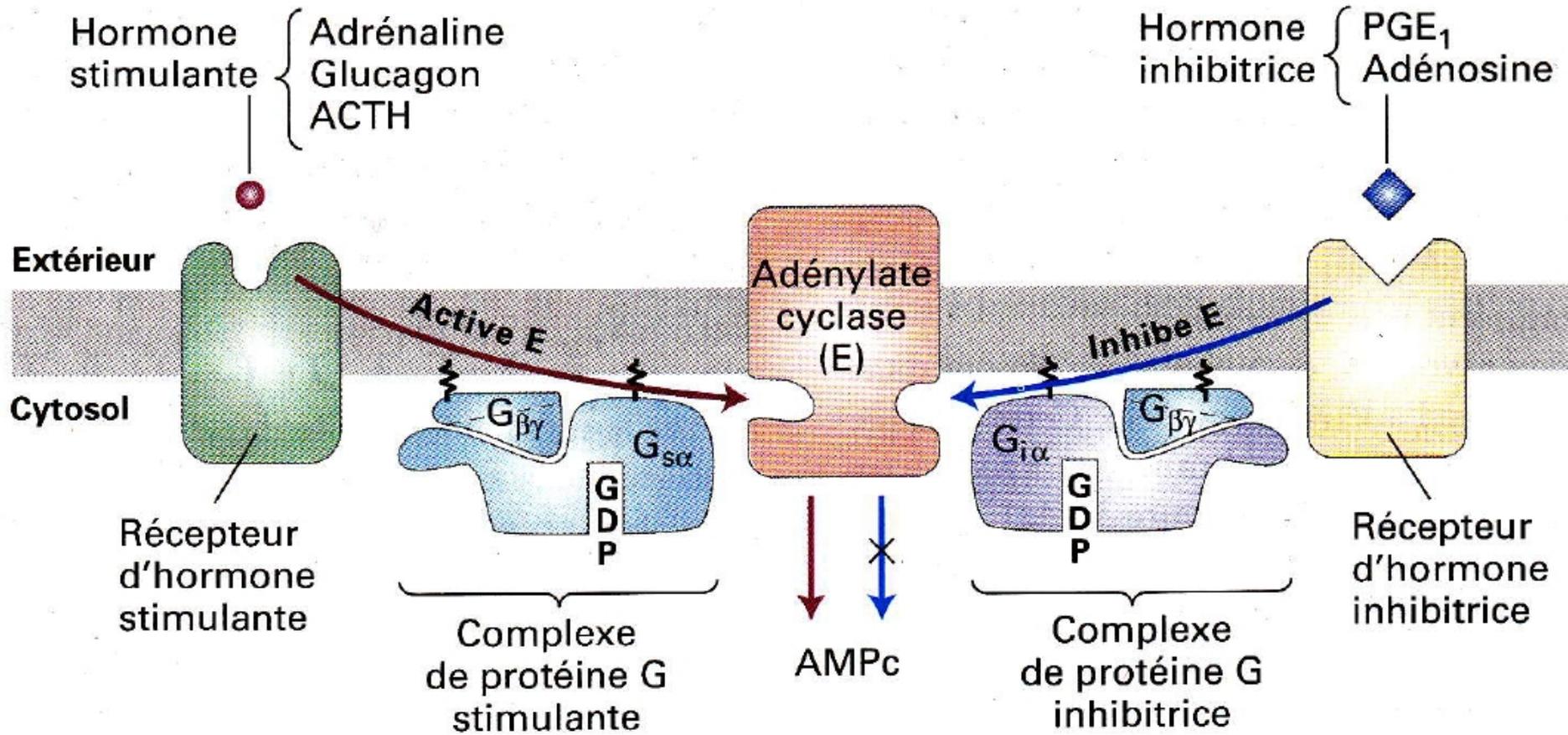
Métaboliques,

Sensorielles puisque cette famille de RCPG comprend les récepteurs

- Olfactifs dans le nez,
- Gustatifs dans la langue,
- **rhodopsine** dans la rétine.

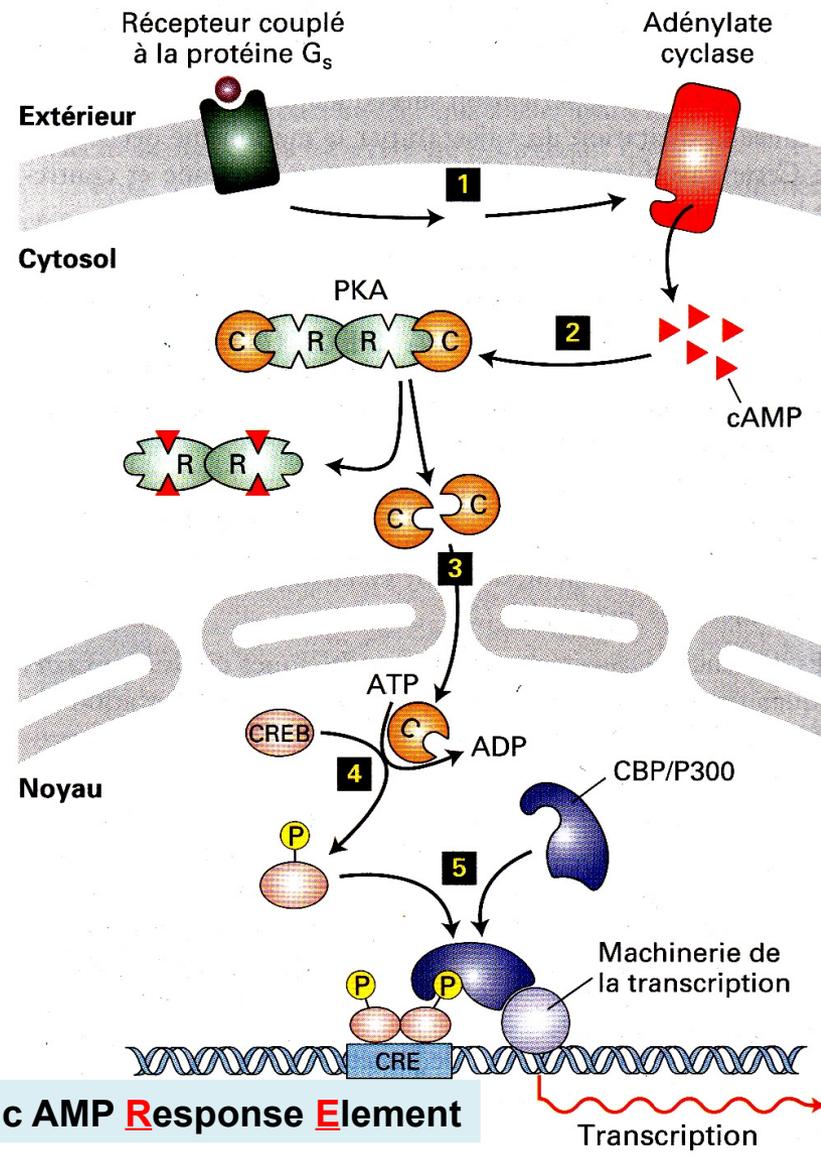
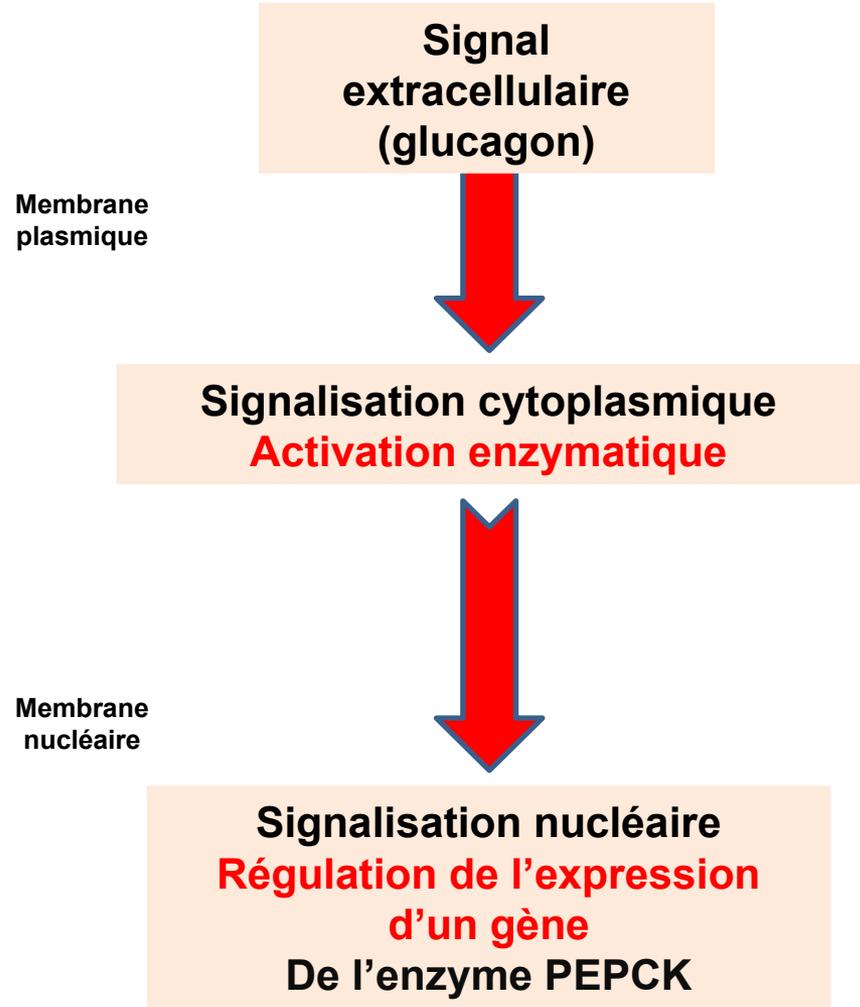
Régulations de l'expression des gènes

Activation et inhibition de l'adénylate cyclase induites dans les adipocytes par différents ligands



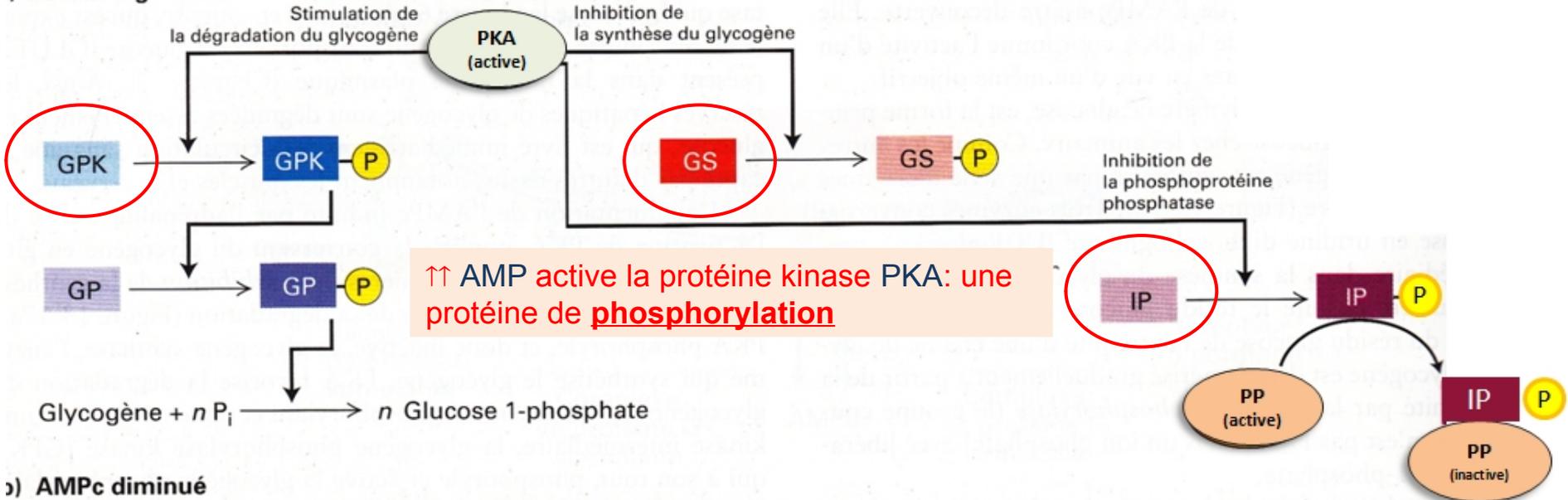
Deux classes de la famille des protéines $G\alpha$: $G_{s\alpha}$ et $G_{i\alpha}$

Régulation de la transcription du gène de l'enzyme **PEPCK** par le glucagon (ligand) (**P**hospho**E**nol**P**yruvate**C**arboxy**K**inase) qui catalyse la 1^{ère} réaction de la néoglucogénèse

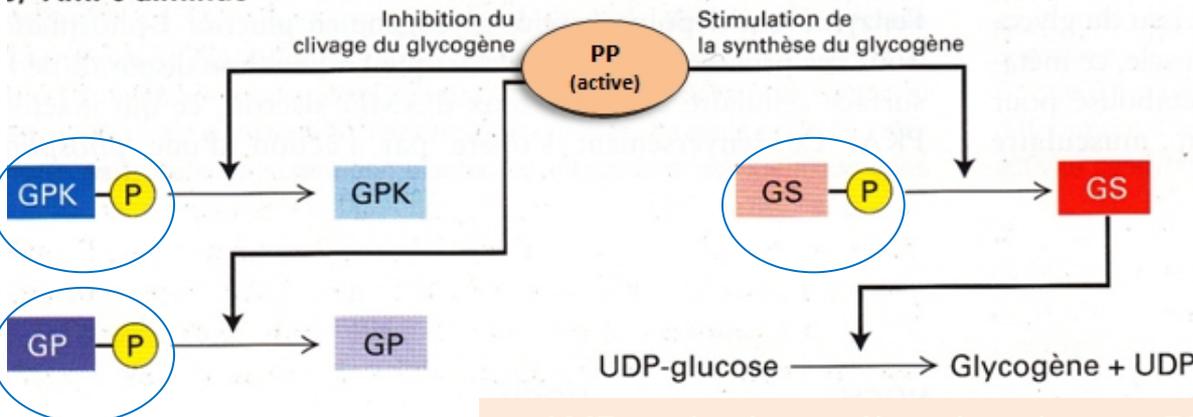


Régulation du métabolisme du glycogène par l'AMPc dans le foie et les cellules musculaires

a) AMPc augmenté



b) AMPc diminué



Abréviations:

- PKA:** Protéine kinase A
- PP:** Phosphoprotéine phosphatase
- GPK:** Glycogène phosphorylase kinase
- GP:** Glycogène phosphorylase
- GS:** Glycogène synthase
- IP:** Inhibiteur de la phosphoprotéine phosphatase

↓↓ AMPc active la protéine phosphatase PP: une protéine de **déphosphorylation**

Transduction du signal

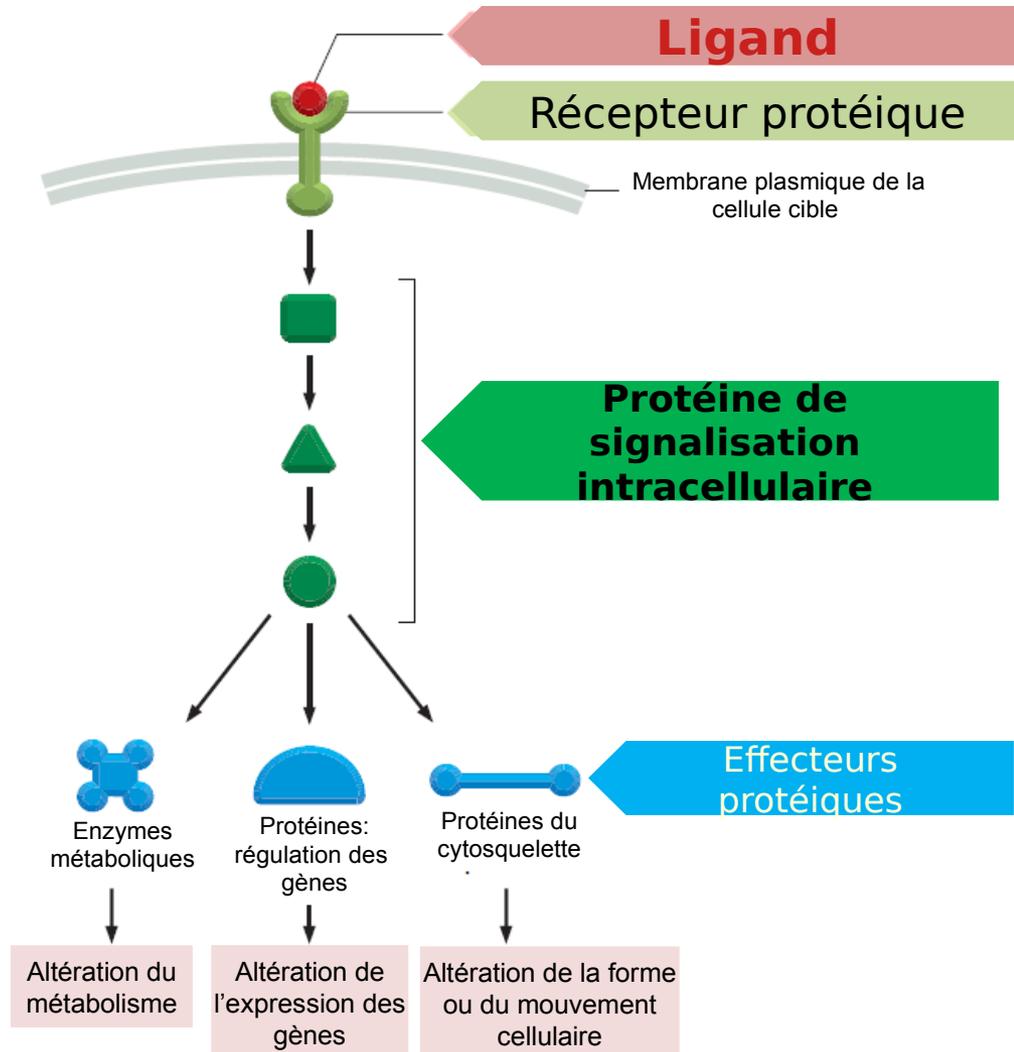
La transduction de signal est un processus par lequel une cellule convertit un type de signal en un autre



permet de faire passer
un message à travers
une cascade de
signalisation



Pour aboutir à différents
effets biologiques



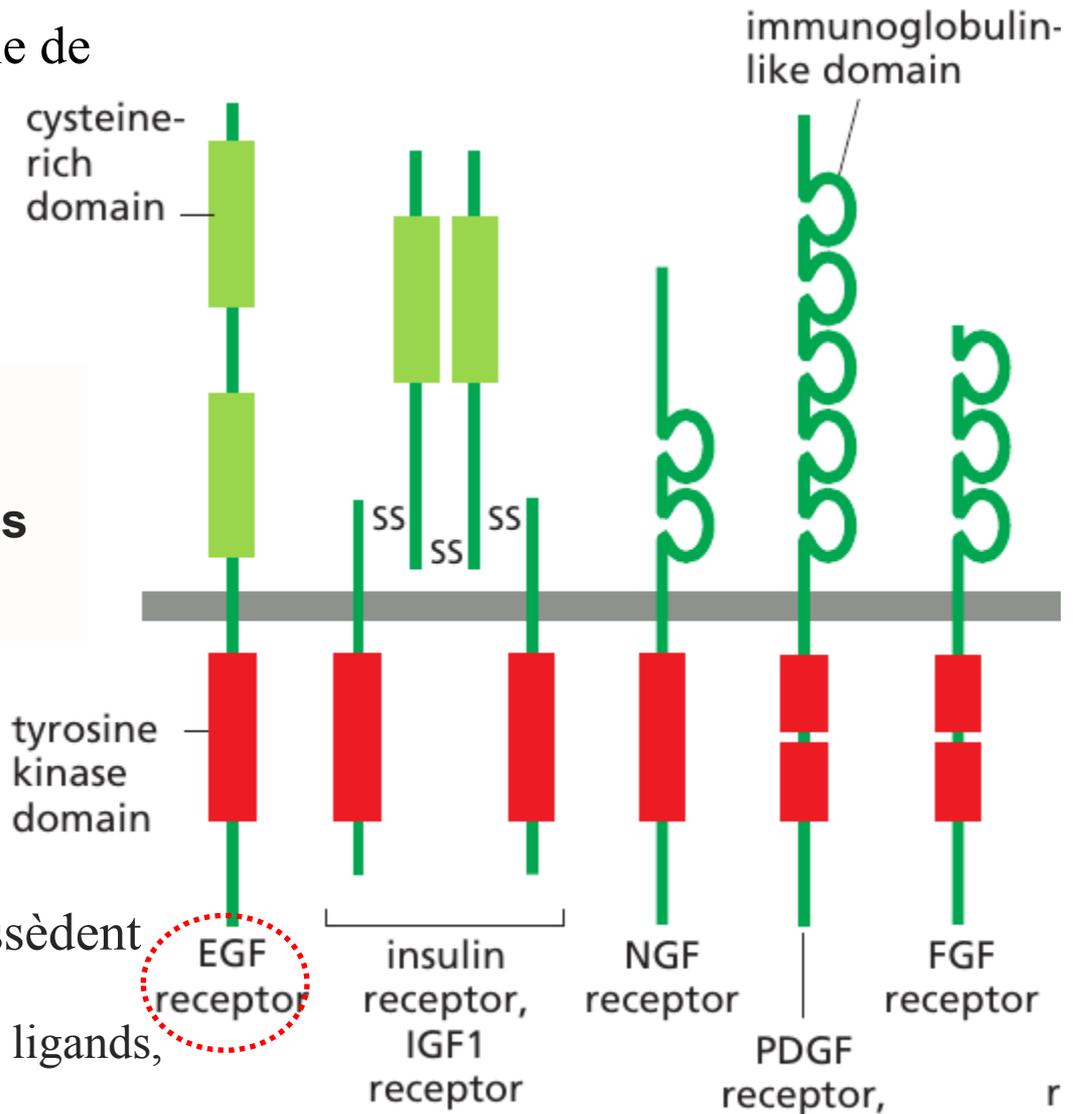
2. Récepteur à activité tyrosine-kinase (RTK)

Les RTK constituent une superfamille de protéine kinase.

Ligands facteurs de croissance et l'insuline.

EGF: Epiderme **NGF**: Nerfs

PDGF: Plaquettes **FGF**: Fibroblastes



La plupart sont des monomères et possèdent

Une partie extracellulaire de liaison à ces ligands,

un segment transmembranaire

Une partie intracellulaire : **domaine tyrosine-kinase**.

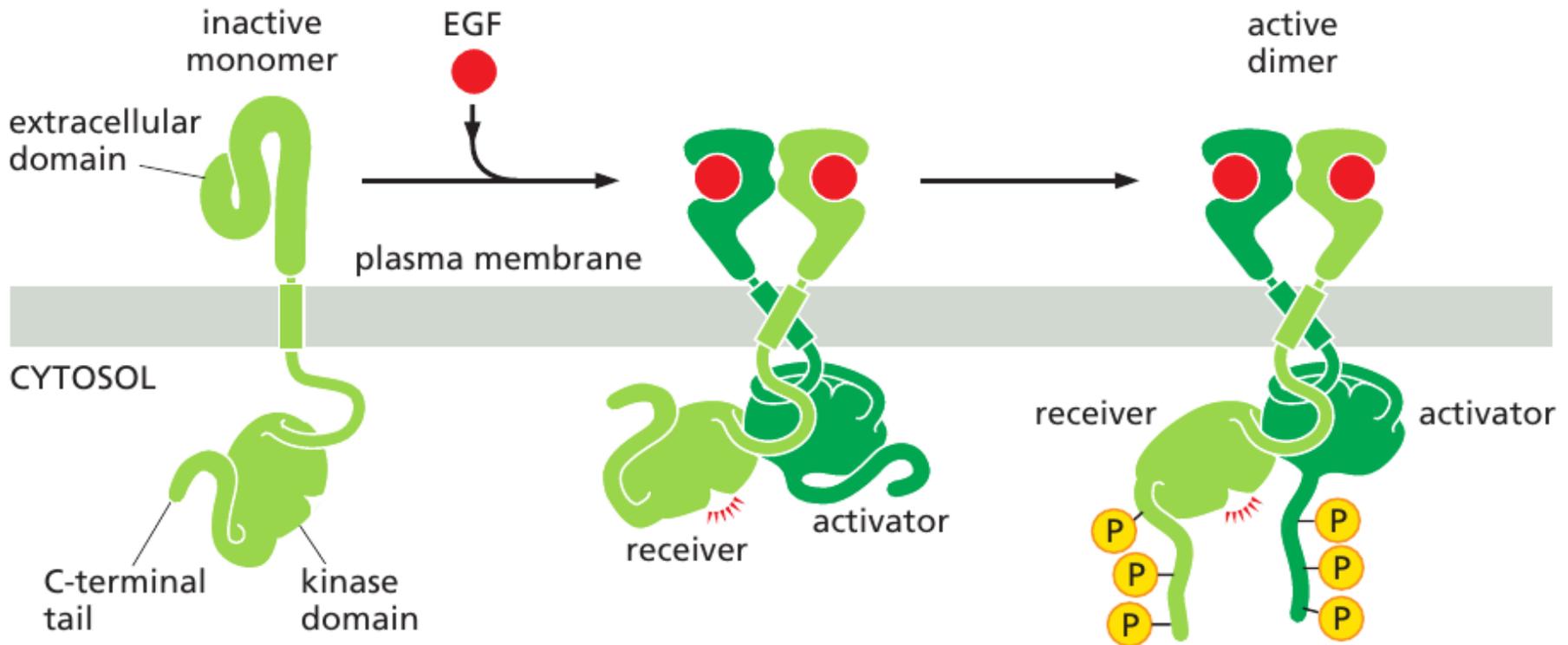
Domaine tyrosine-kinase du récepteur

Fonctionnement des RTK

Récepteur de l'EGF
Monomère inactif

Récepteur de l'EGF
Dimère actif

Phosphorylation « tyrosyl :
Y-P



Activation du récepteurs à activité tyrosine kinase par le facteur de croissance épidermique (EGF)

Récepteurs du PDGF et de l'EGF activés

Les tyrosyl phosphorylés (Y-P) fixe le domaine SH2 permet de **fixer** certaines protéines au récepteurs ==> **Activation de ces protéines**

Src: tyrosine kinase.

PI3 kinase: phosphatidylinositol-3 kinase

RasGAP: *GTPase-activating protein* qui lie

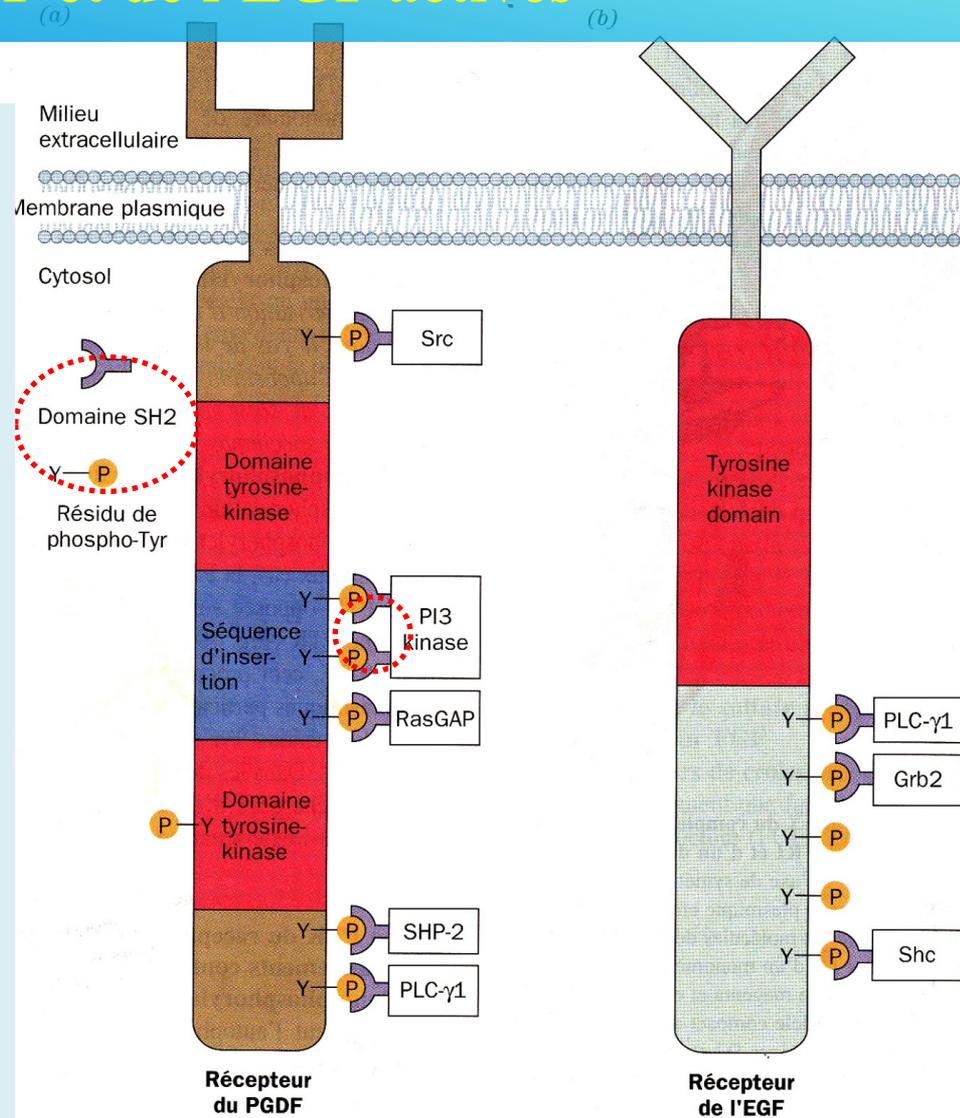
Ras-GTP

SHP-2: tyrosine phosphatase

PLC- γ 1: isoforme γ de la phospholipase C

Grb2: *Growth factor receptor-bound protein 2*

Shc: protéine adaptatrice (SH2 et PTB)



Récepteur du PDGF : facteur de croissance plaquettaire

Récepteur de l'EGF : facteur de croissance épidermique

2. Récepteur à activité sérine/thréonine kinase

Le Facteur de croissance transformant bêta (TGF- β)

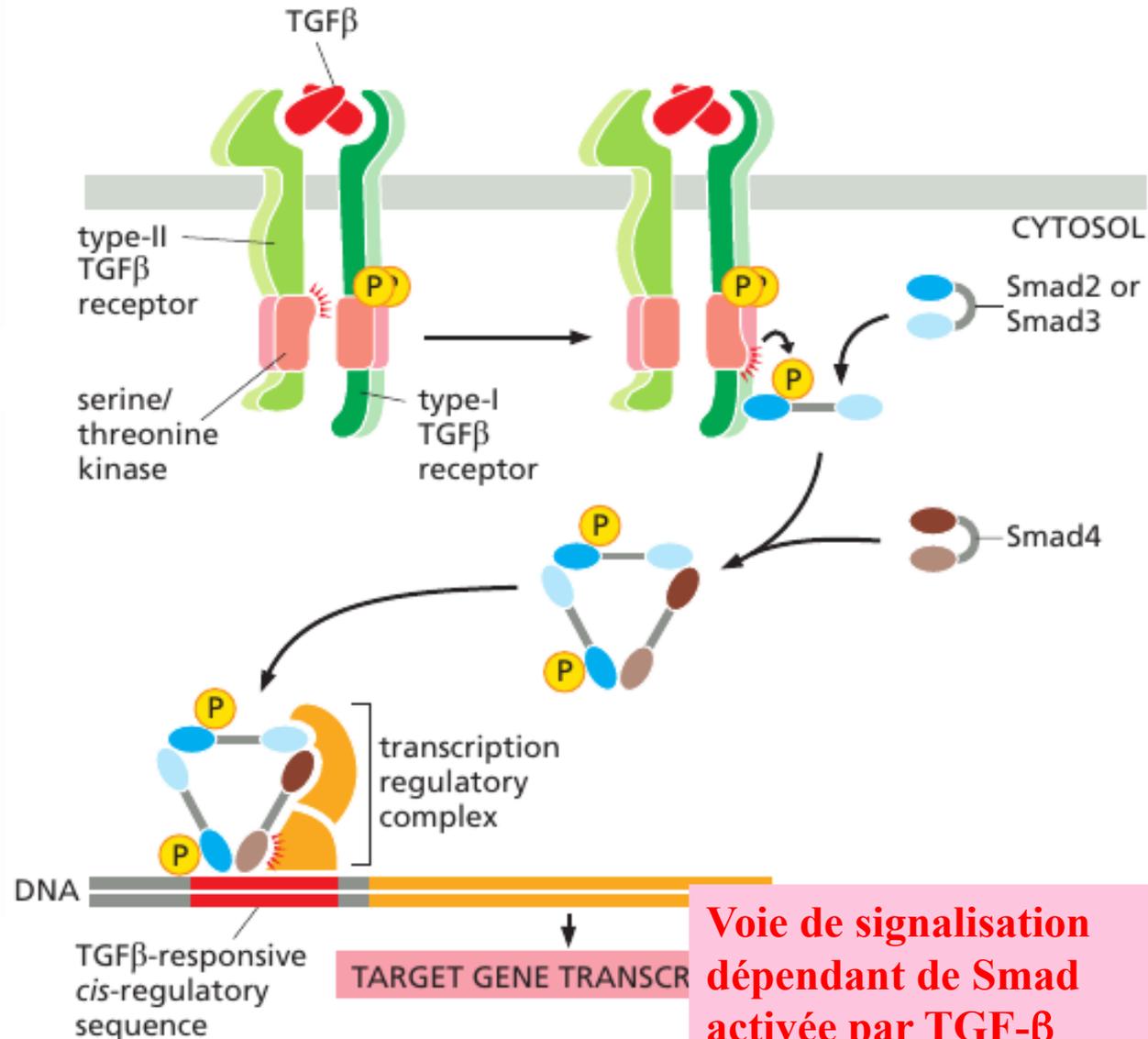
contrôle la prolifération, la différenciation cellulaire, et d'autres fonctions dans la plupart des cellules.

Réponse:

Type de ligand: facteur de croissance.

Type de récepteur: récepteurs à activité sérine/thréonine kinase.

Effet biologique: régulation de l'expression des gènes.



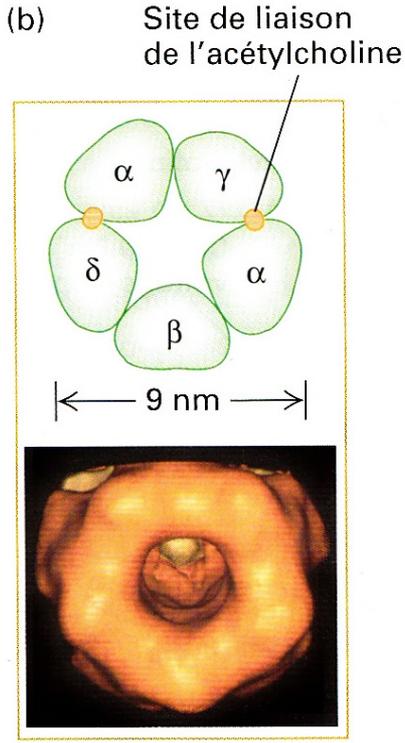
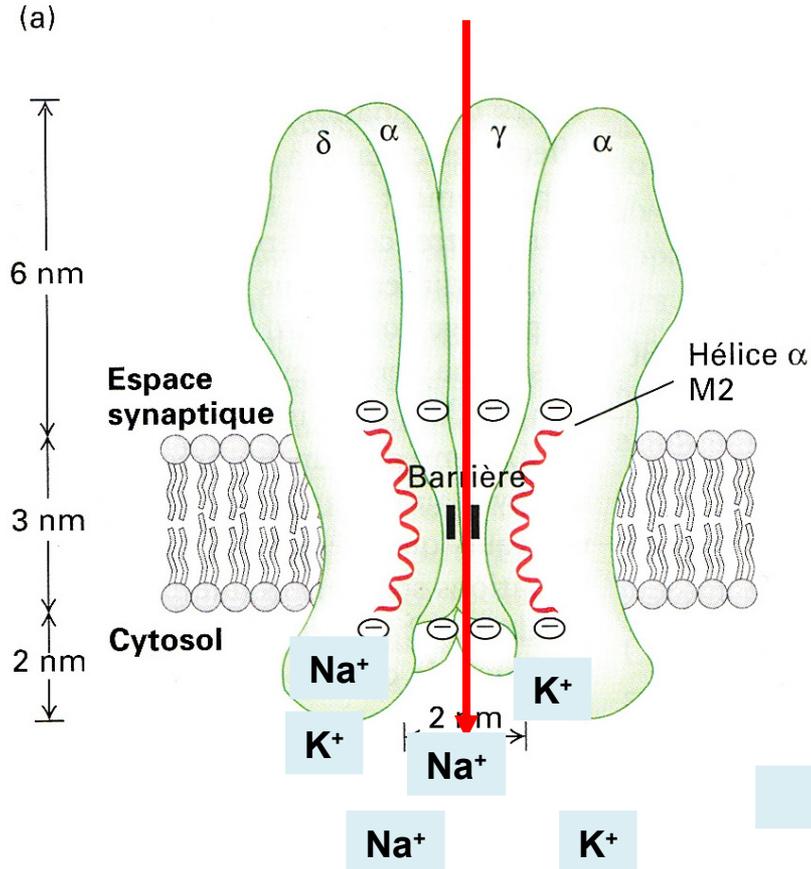
Voie de signalisation dépendant de Smad activée par TGF- β

3. Canal ionique ligand-dépendant ou récepteur canaux

Les canaux ioniques ligand-dépendant constituent une famille de protéine membranaire qui permettent le transport des ions à travers la membrane. Ces protéines sont de structure oligomérique.

Chaque sous-unité comporte un domaine extracellulaire contenant les sites de fixation du ligand et d'autres effecteurs, et un domaine transmembranaire qui définit les caractéristiques du pore

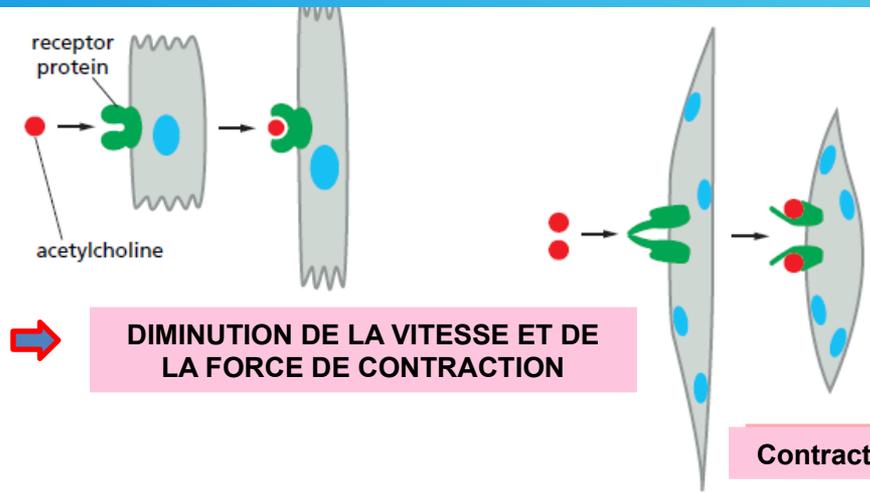
Deux exemples de canaux de structure pentamérique: **récepteur du neurotransmetteur GABA_A : canal à Cl⁻**
récepteur nicotinique de l'acétylcholine: canal à Na⁺ et à K⁺



Récepteur nicotinique de l'acétylcholine

Effets biologiques de l'acétylcholine

La liaison de l'acétylcholine à son récepteur muscarinique dans une cellule du muscle cardiaque



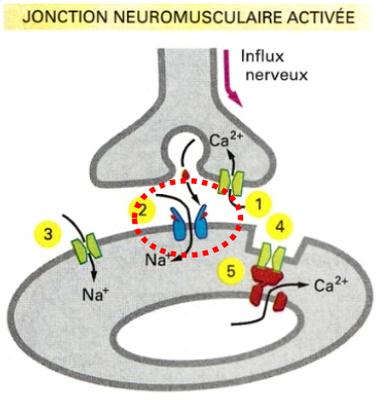
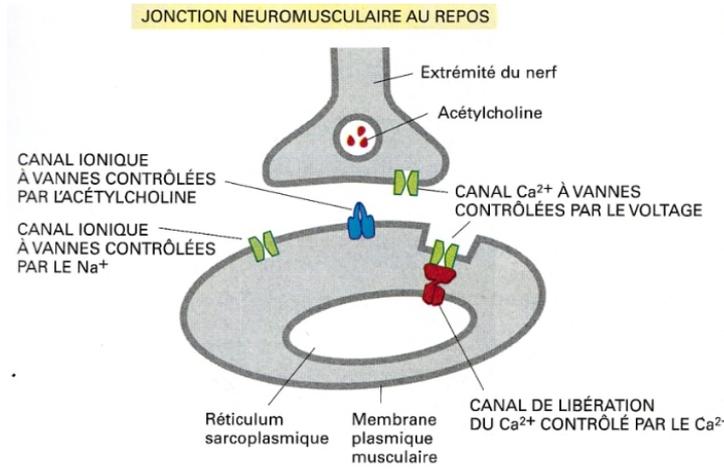
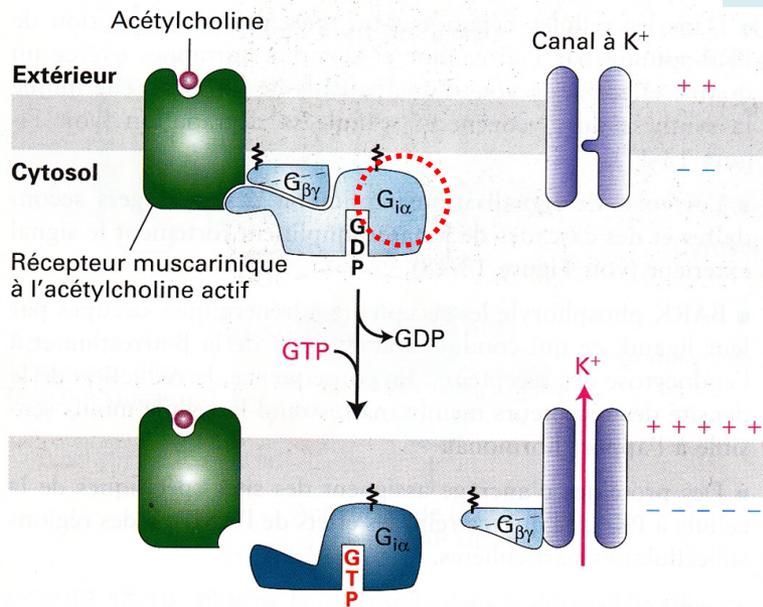
DIMINUTION DE LA VITESSE ET DE LA FORCE DE CONTRACTION

La liaison de l'acétylcholine à son récepteur nicotinique dans une cellule du muscle squelettique

Contraction

Déterminez le type récepteur (1), de protéine G (2) et d'effecteur(3)?

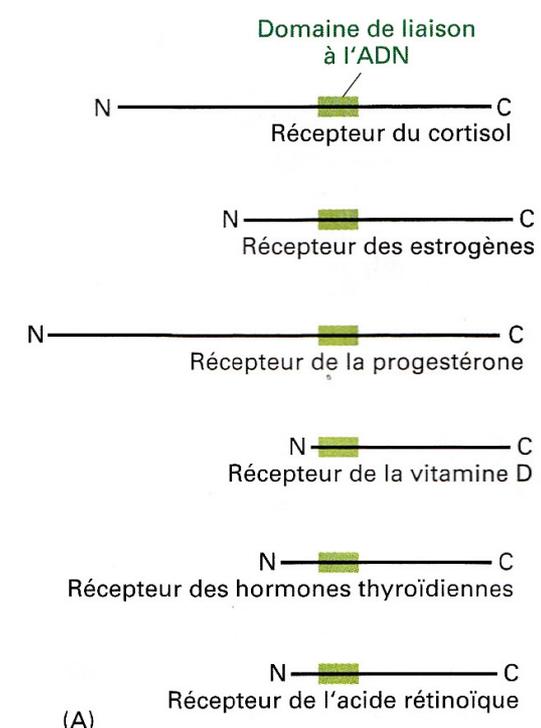
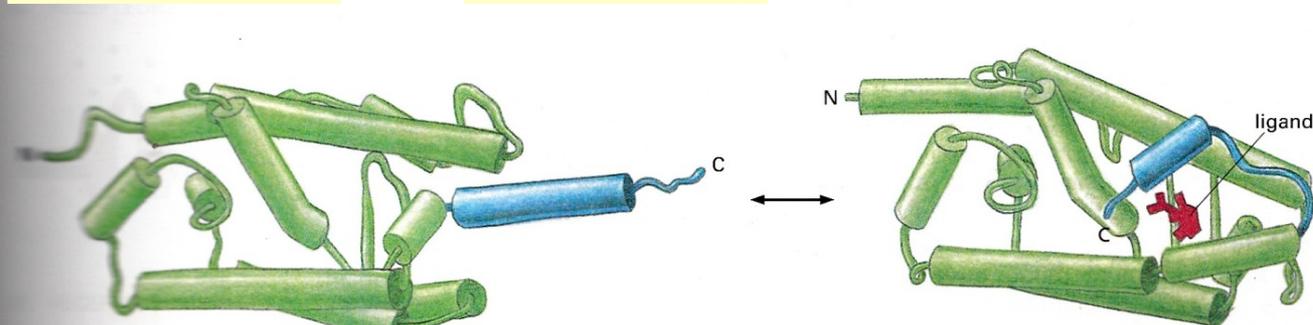
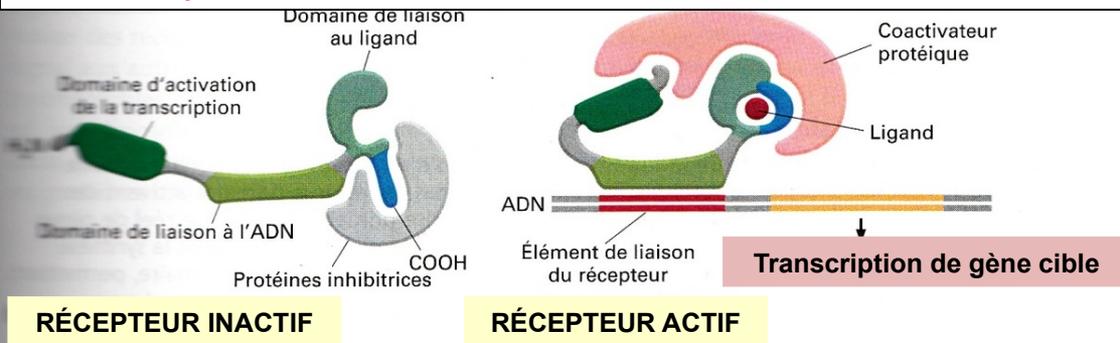
1. Récepteur couplé à la protéine G
2. Protéine G inhibitrice
3. Canal à K⁺



Récepteurs intracytoplasmiques

Récepteur intracytoplasmique sont des récepteurs cytosoliques (cortisol et œstrogène) ou nucléaires (H. thyroïdiennes et rétinoïdes) qui reconnaissent différents ligands.

Ces récepteurs possèdent une structure apparentée et contiennent un **domaine de liaison à l'ADN**, un **domaine de liaison au ligand** et un **domaine qui active la transcription**.



Structure tridimensionnelle du domaine de liaison au ligand

Les différents ligands de ces récepteurs

Les récepteurs de ces différents ligands agissent comme des activateur ou répresseur de la transcription des gènes

Références bibliographiques

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2017). Molecular Biology of the Cell. *Lavoisier, Médecine sciences*,
- Bockaert, J., & Pin, J. P. (1999). Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. *The EMBO journal*, 18(7), 1723-1729.
- Garrett, R. H., & Grisham, C. M. (2010). *Biochemistry*, Brooks. Cole, Cengage learning, 321-323.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger M., Bretscher A., Ploegh H., Amon A., & Martin K. C. (2016). *Molecular Cell Biology: 8e Edition*. W. H. Freeman and Company.
- Voet, D. & Voet, J. G. (2011). *Biochemistry*, John Willey & Sons.

Note: La majorité des figures des diapositives se trouvent dans le livre de référence de ce cours : “**Biologie moléculaire de la cellule**” de **Alberts et al., (2017)**.

Pour les quelques figures qui ne proviennent pas de ce livre, les références sont mentionnées.