

CHAPITRE II : Les voies des récepteurs couplés aux protéines G

Introduction

1

Les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) constituent une immense classe de récepteurs membranaires pour de multiples hormones, neurotransmetteurs et facteurs divers. Une large partie de la pharmacologie cardio-vasculaire et neurologique repose sur la connaissance de ces récepteurs et sur la recherche de molécules d'intérêt thérapeutique susceptibles d'interférer avec eux, de façon agoniste ou antagoniste.

1. Structure et mécanisme d'action des récepteurs couplés aux protéines G

1.1 Les récepteurs RCPG

Les GPCR sont constitués d'une chaîne polypeptidique continue pourvue de sept domaines transmembranaires ; ces domaines contiennent une série de vingt-deux à vingt-cinq acides aminés hydrophobes qui permettent la formation d'une hélice alpha insérée entre les chaînes aliphatiques des phospholipides membranaires. La partie N-terminale des récepteurs est extracellulaire, leur partie C-terminale intracellulaire et trois boucles séparant les domaines transmembranaires sont présentes à l'intérieur comme à l'extérieur de la cellule. La chaîne polypeptidique « serpente » ainsi dans la membrane, d'où le nom de récepteurs serpentins (*serpentine receptors*) qui leur est parfois donné.

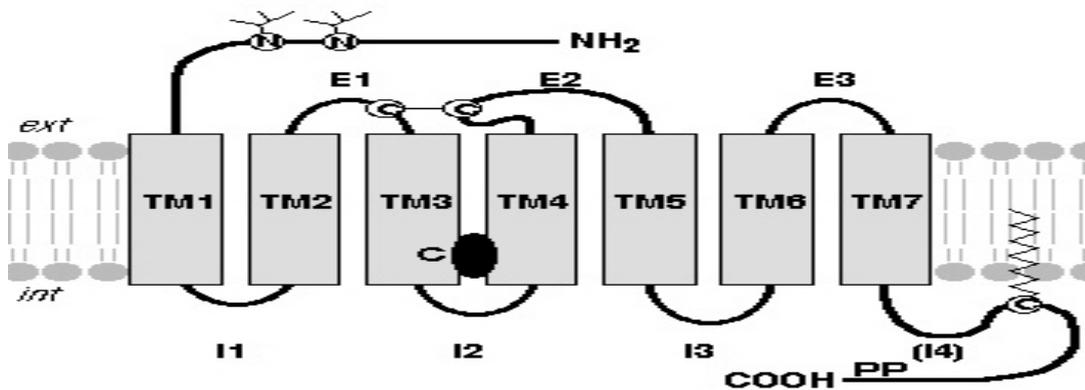


Figure 1: Structure de récepteur couple a une proteine G

Le nombre de ces récepteurs est considérable, **supérieur à huit cents**, ce qui représente une fraction importante du génome ; il en existe de nombreuses sous-familles en fonction de leur structure, de leurs ligands et du type de liaison qu'ils peuvent contracter avec eux. On peut ainsi distinguer, de façon simplificatrice :

1. la famille de la **rhodopsine**, la plus abondante (672 membres) ;
2. la famille des **récepteurs de la sécrétine** (quinze membres) ;
3. la famille des **récepteurs du glutamate** (vingt-deux membres) ;
4. la famille **Adhesion** (trente-trois membres) ;
5. la famille des **récepteurs Frizzled (FZL)**, qui comprend les onze récepteurs des protéines WNT.

1.2. Les protéines G

La voie finale commune de l'activation des GPCR est la mise en jeu de protéines G hétérotrimériques. Les protéines G sont des molécules capables de lier le GTP (Guanosine triphosphate) et de l'hydrolyser : ce sont donc des GTPases. On distingue les « protéines G hétérotrimériques », qui nous intéressent ici, et les « petites protéines G » comme RAS. Les protéines G hétérotrimériques sont faites de trois chaînes polypeptidiques associées, appelées α , β et γ . Les chaînes β et γ sont étroitement liées et forment une seule entité $\beta\gamma$. La sous-unité α contient un domaine de liaison des nucléotides guanyliques, qui est occupé par le GDP à l'état basal. Les protéines G hétérotrimériques sont associées de façon stable avec une enzyme effectrice et peuvent s'associer de façon transitoire avec un GPCR.

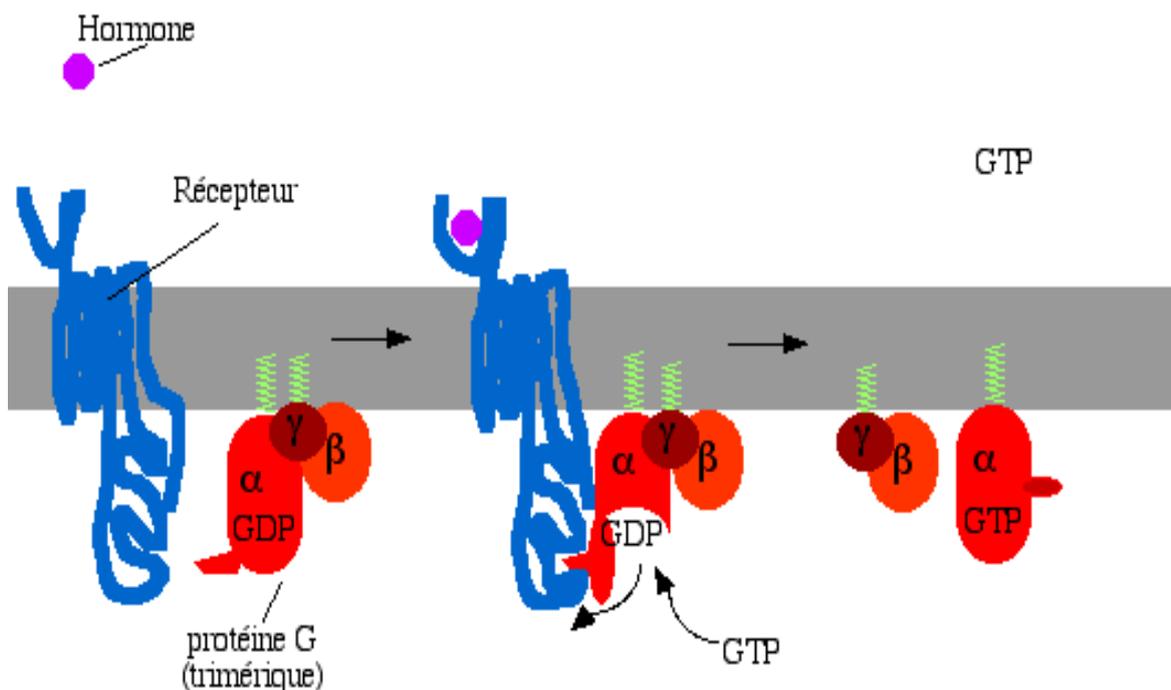


Figure 2: Regulation de la protéines G

2. Les seconds messagers de l'activation des GPCR

2.1. Adénylyl cyclases et AMP cyclique (cAMP)

Les adénylyl cyclases sont des enzymes membranaires de poids moléculaire élevé, faites de deux parties homologues contenant chacune un domaine fait de six hélices transmembranaires et un domaine intracellulaire C-terminal important (domaine C). Les deux domaines C sont associés et offrent un site de liaison à l'ATP et un site catalytique pour sa transformation en cAMP.

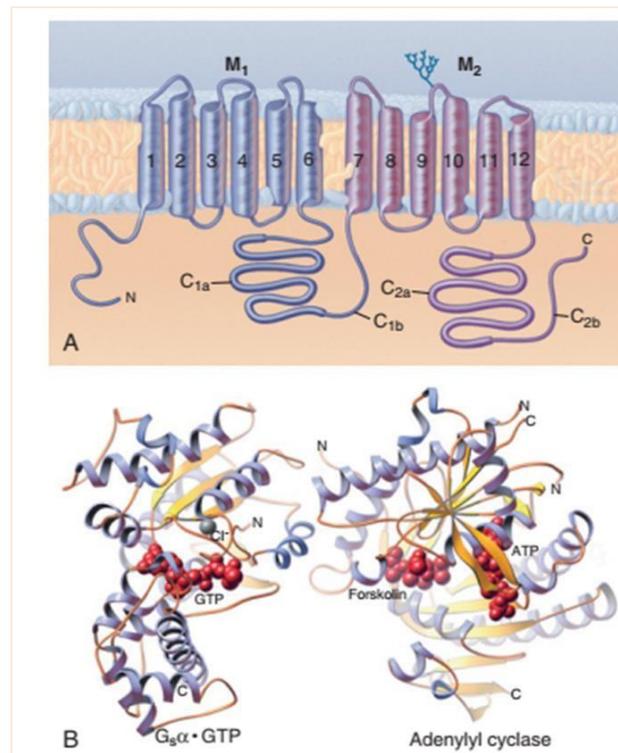


Figure 3: Structure de l'adénylyl cyclase

Ces enzymes sont sous le contrôle des protéines G hétérotrimériques : celles possédant une sous-unité α_s activent l'adénylyl cyclase lorsqu'elles sont liées au GTP, et celles possédant une sous-unité α_i inhibent l'adénylyl cyclase. Elles sont également sous le contrôle de multiples facteurs qu'elles intègrent : Ca^{2+} , phosphorylation par une protéine kinase C, etc.

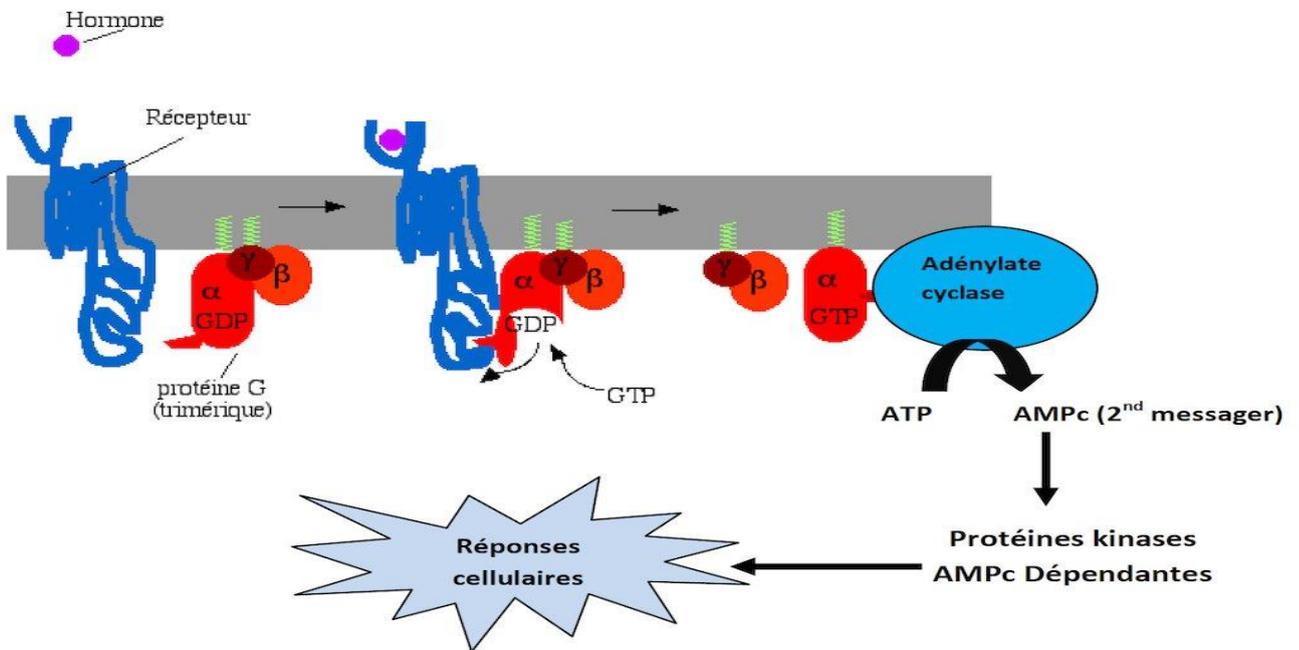


Figure 4. Activation hormonale de l'adenylyl cyclase

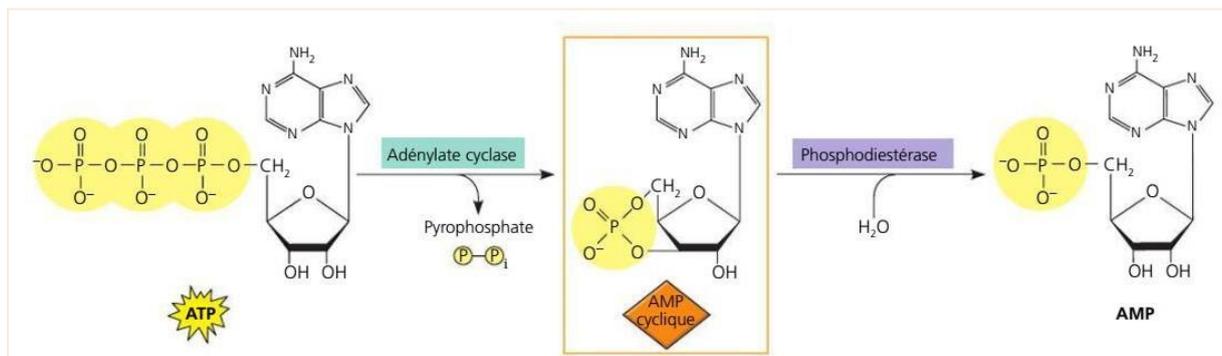


Figure 5: Synthèse et dégradation de AMPc.

Le AMPc est le second messenger de l'action d'un grand nombre de signaux reçus par les GPCR : hormones, neurotransmetteurs, etc. Il intervient dans la régulation de nombreuses enzymes, en particulier dans le cadre du métabolisme intermédiaire. La cible du cAMP est la protéine kinase A (PKA), une sérine/thréonine kinase tétramérique, faite de deux sous-unités catalytiques et de deux sous-unités régulatrices. L'activation de la PKA par le cAMP est coopérative, ce qui permet un effet rapide et ample, rapidement terminé par le fait que la PKA phosphoryle et active la cAMP-phosphodiesterase qui hydrolyse le cAMP. La PKA a pour cibles de nombreuses protéines dont les mieux identifiées sont la glycogène phosphorylase kinase, qu'elle active, et la glycogène synthase, qu'elle désactive. La PKA exerce également un effet majeur sur la transcription des gènes, en phosphorylant et en activant un facteur de transcription nommé CREB (*cAMP responsive element binding protein*) qui migre dans le noyau et reconnaît des séquences nucléotidiques dans le promoteur de gènes cibles, séquences appelées CRE (*cAMP responsive element*). Le cAMP est également capable

d'activer directement la protéine EPAC (*Exchange protein directly activated by cAMP*), un facteur d'échange GDP-GTP d'une petite protéine G, RAP, à l'origine d'autres voies de signalisation intracellulaire.

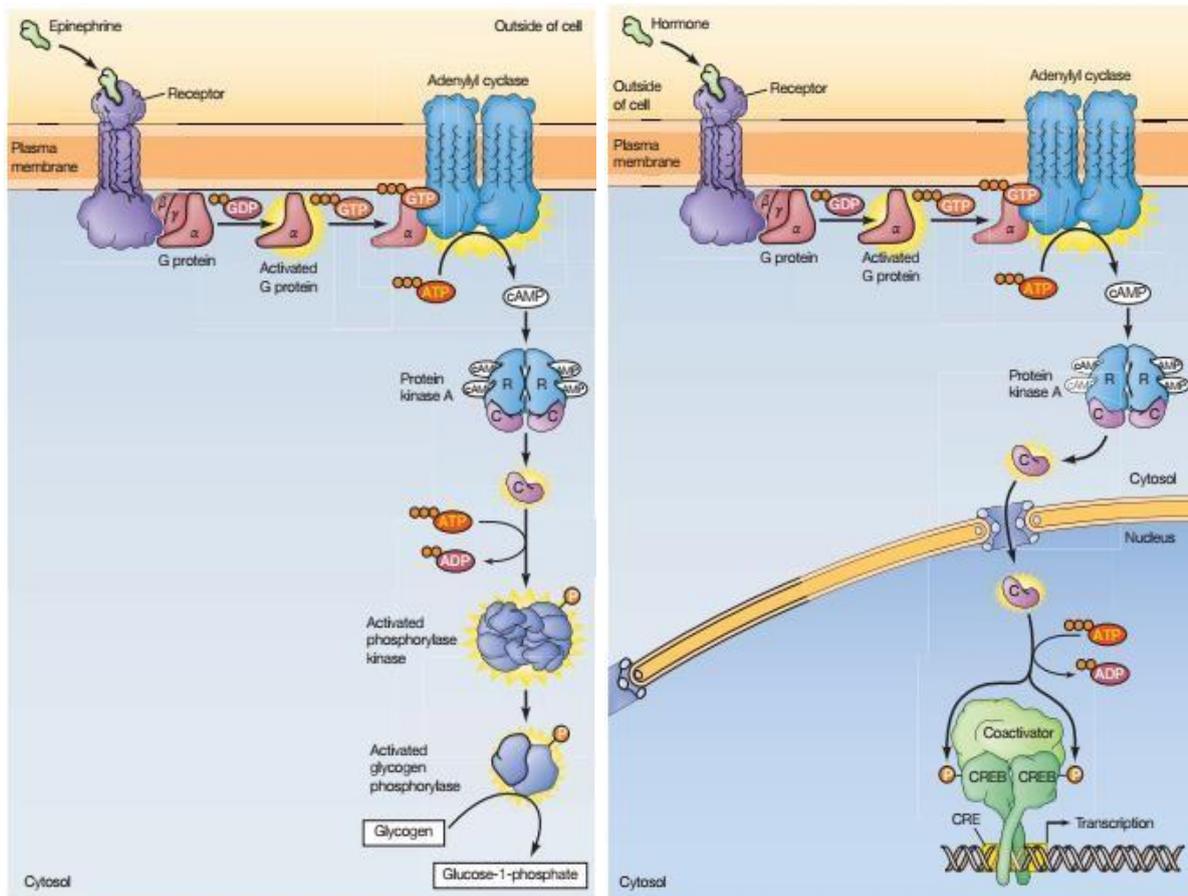


Figure 6: Régulation du métabolisme du glycogène par l'épinéphrine

2.2. Phospholipases C, diacylglycérol et inositol triphosphate

Les phospholipases C sont des enzymes membranaires possédant un domaine PH (*Plekstrin homology domain*) qui leur permet de reconnaître les phosphoinositides. Elles agissent sur le phosphatidylinositol-4,5-diphosphate et génèrent une molécule lipidique, le diacylglycérol (DAG) et une molécule hydrosoluble, l'inositol- 1,4,5-triphosphate (IP3). Ces deux molécules sont les seconds messagers de l'action de nombreux ligands des GPCR. Le DAG est le principal activateur physiologique des protéines kinases C (PKC). Cette famille de douze sérine/thréonine kinases, d'expression variable selon les tissus, possède de nombreux substrats que les isoformes traitent avec assez peu de spécificité, et exerce de nombreux effets intracellulaires.

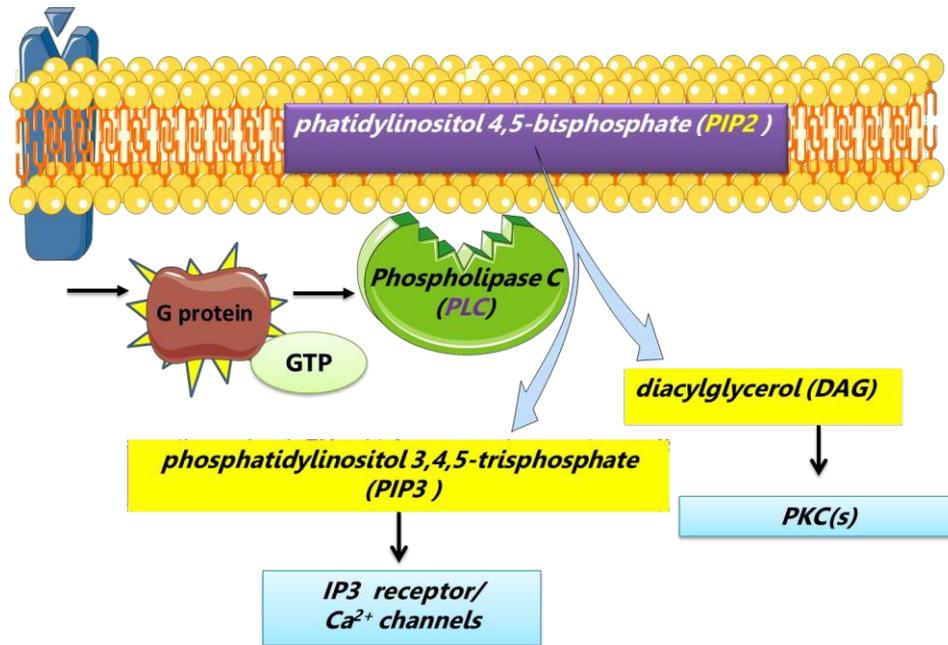


Figure 7. Activation de la phospholipase C.

L'IP3 est un des principaux responsables de la mobilisation du Ca^{2+} à partir de compartiments de stockage intracellulaire vers le cytosol. La concentration du Ca^{2+} dans le cytosol est très faible (de 0,05 à 0,1 μM) et des pompes ATPasiques Ca^{2+} -dépendantes le chassent continuellement vers le milieu extracellulaire ou le réticulum endoplasmique. L'IP3 permet sa mobilisation rapide, grâce à la mise en jeu de récepteurs de l'IP3 (IP3R ou ITPR) présents à la surface des membranes du réticulum endoplasmique. Ces récepteurs sont des canaux calciques tétramériques dont chaque composant est une protéine à six domaines transmembranaires, dont les deux extrémités sont cytosoliques. La partie N-terminale possède le site de liaison de l'IP3 ainsi que de nombreux sites de régulation. Ces récepteurs sont activés par l'augmentation de la concentration locale en Ca^{2+} , ce qui réalise un rétrocontrôle positif appelé CICR (*Ca²⁺-induced Ca²⁺ release*), mais leur sensibilité au Ca^{2+} diminue progressivement et ils sont rapidement désactivés.

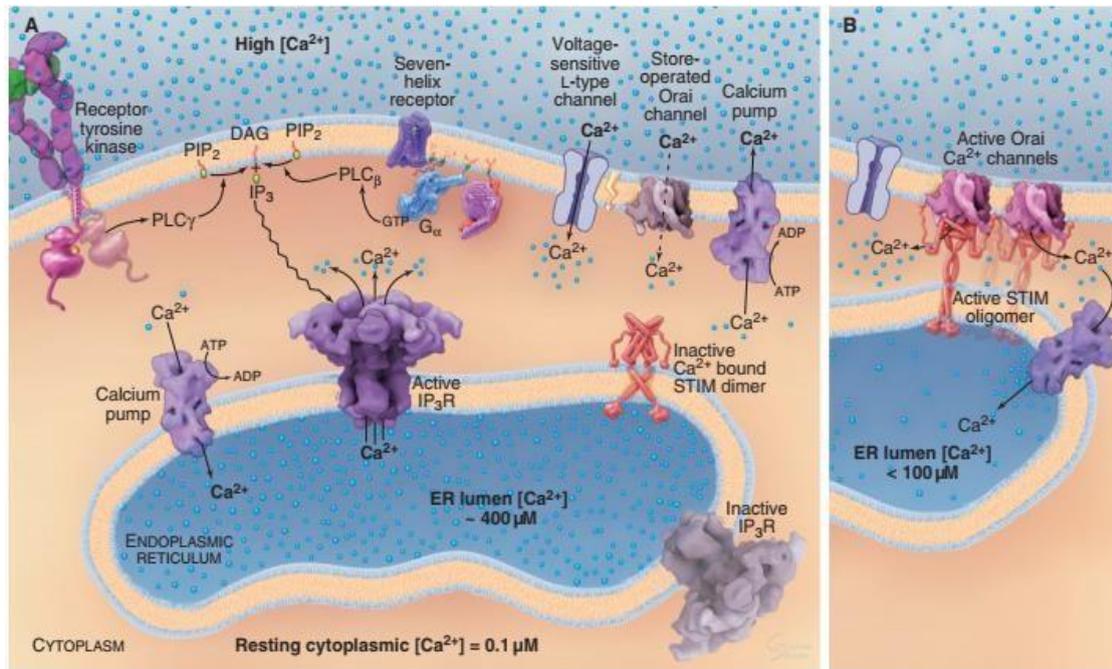


Figure 8: Voies de libération et d'absorption de Ca^{2+}

Le Ca^{2+} intervient dans de nombreux processus cellulaires. Le fait qu'il soit un cation divalent explique pourquoi il est capable de se lier à deux charges négatives portées par des protéines ou d'autres macromolécules. La plupart des effets du Ca^{2+} découlent de l'association entre Ca^{2+} et une petite protéine, la calmoduline. L'activité de nombreuses protéines est modulée par le complexe Ca^{2+} -calmoduline (et par conséquent par la disponibilité en Ca^{2+}), en particulier des protéines impliquées dans la signalisation, comme les PKC, les PLC, l'adénylyl cyclase, la phosphodiesterase, la NO synthase, etc. D'autres protéines possèdent des sites de liaison du Ca^{2+} et peuvent être directement activées par cet ion : ce sont en particulier des protéines du cytosquelette impliquées dans le maintien de la forme et dans la motilité cellulaires.

En conclusion, les récepteurs couplés aux protéines G représentent un domaine de recherche dynamique et en expansion, avec des implications profondes pour la biologie fondamentale et la médecine translationnelle. Alors que nous continuons à déchiffrer les mystères de la signalisation cellulaire médiée par les RCPG, nous nous rapprochons de la capacité à intervenir de manière plus précise et efficace dans une multitude de maladies, ouvrant ainsi la voie à une nouvelle ère de thérapies ciblées. Les connaissances acquises dans ce cours constituent une base solide pour les étudiants et les chercheurs désireux de contribuer à ces avancées passionnantes dans les années à venir.

