





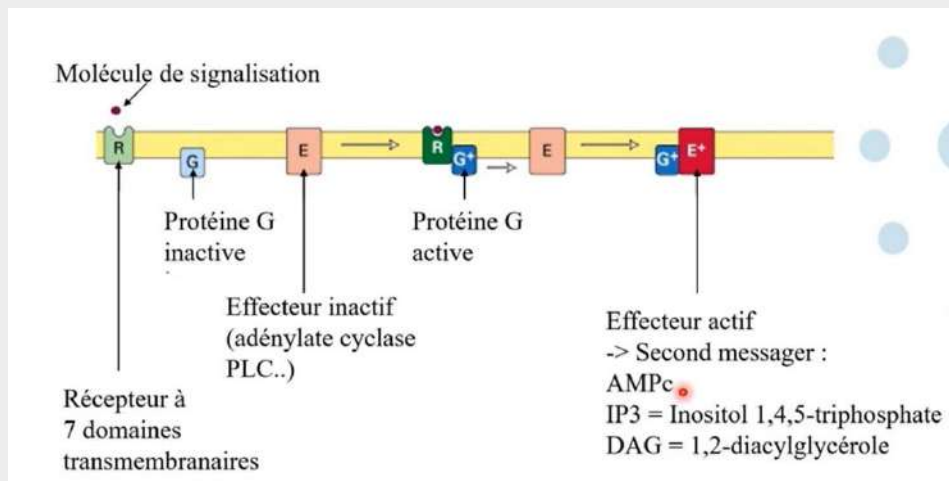
## Signalisation cellulaire

### III. Exemple des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Ces récepteurs sont couplés à et contrôlent des **protéines G hétérotrimérique**  associée à la membrane (**différentes** des petites protéines G).

Ce récepteur n'est pas un single-path mais un multi-path possédant 7 domaines transmembranaires.

On a un effecteur inactif membranaire **enzymatique** (adénylate cyclase, PLC) qui synthétisent un **effecteur** (respectivement AMPc  ou IP3 et DAG).



## Les récepteurs couplés aux protéines G

- \* Un grand nombre de récepteurs différents (homme >> 1000 récepteurs)
- \* Un même ligand peut activer plusieurs membres de la famille des récepteurs (> 9 récepteurs pour l'adrénaline, et > 5 pour l'acétylcholine).
- \* Premier messager = ligand extracellulaire, ion calcium, photons :
  - acide aminé ou dérivé (noradrénaline, dopamine histamine...)
  - glycoprotéines ou peptides (FSH, TSH, LH...)
  - Lipide hydrosoluble (prostaglandines, cannabinoïdes..)
  - .....

Regardons les choses plus en détail

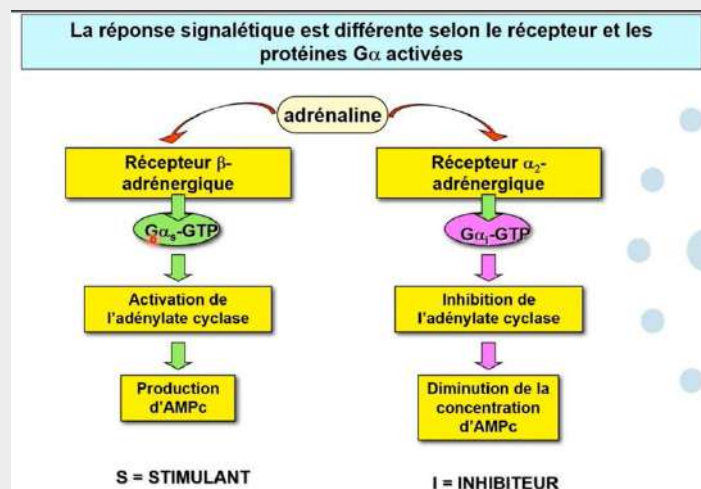
Le récepteur a **7 domaines transmembranaires**. La protéine G est hétérotrimérique ce qui signifie qu'elle est constituée de 3 sous-unités :  $\alpha$   $\beta$  et  $\gamma$ .

La sous-unités  $\alpha$  est associée au **GDP**. L'interaction entre le premier messenger et le RCPG va induire l'activation de  $G\alpha$  qui par un échange va se retrouver associée au **GTP**. La conséquence de cette activation est de dissocier l'hétérotrimère en une sous-unité  **$G\alpha$ -GTP** associée et un **hétérodimère  $\beta\gamma$** .

$G\alpha$ -GTP peut retourner à une forme inactive en étant associé à des signaux de régulation ayant une activité **GTPase** (Regulator of G-protein signaling).

On peut aussi inhiber le premier messenger par une protéine bloquant l'accès cytosolique du récepteur aux protéines G hétérotrimérique et donc bloquant leur activation.

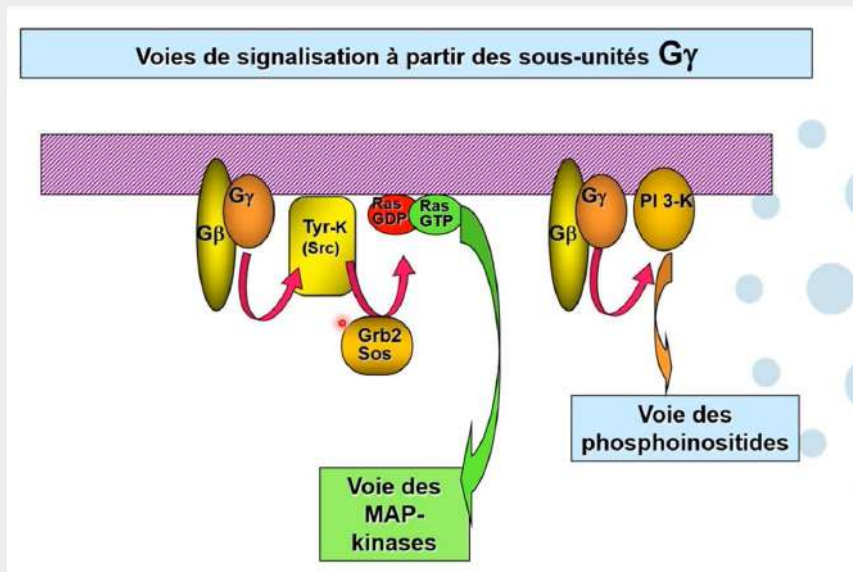
Le même RCPG peut interagir avec **plusieurs protéines G différentes**. 📖 La sous-unités  $\alpha$  donne son identité à la protéine G. Il y'a différentes protéines  $G\alpha$ .



On retrouve par exemple dans les cellules du tissu nodal du cœur les récepteurs  $\beta$ -adrénergique. On voit qu'en fonction du contexte cellulaire la même adrénaline peut avoir des effets stimulants ou inhibiteurs.

Rôle des sous-unités  $G\beta$  et  $G\gamma$  :

Ces sous-unités vont activer d'autres voies de signalisation notamment celle des **phosphoinositides (PI3-K)**.



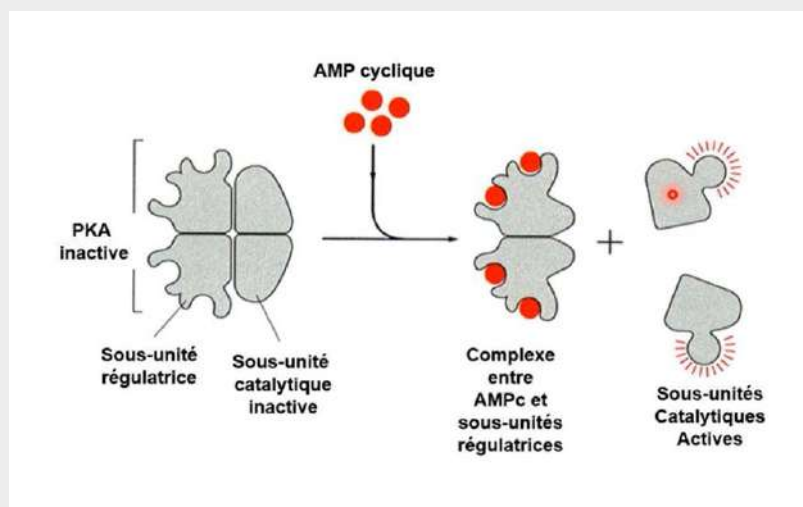
Elles vont aussi agir sur la voie des **MAP-kinases** à travers l'activation d'une autre tyrosine kinase, Src, associée à la phase cytosolique mais pas à un récepteur. Src va à travers Grb2/SOS activer la voie des MAP-kinases. *Revoyez vite fait signalisation cellulaire 2 si ce n'est pas clair pour vous. On retrouve certains acteurs en commun.*

On peut ainsi activer les mêmes voies à travers des protéines différentes.

#### Point sur l'AMP cyclique

Le G $\alpha$  va réguler des enzymes membranaires notamment l'**adénylate cyclase**. Cette enzyme synthétise l'**AMPc**. On libère ainsi l'AMPc dans le cytosol et va interagir avec une autre enzyme : la PKA (protéine kinase A).

Cette enzyme a deux sous-unités régulatrices et deux sous-unités catalytiques inactives à l'état de base. Lorsque l'AMPc se fixe aux sous-unités régulatrices, les sous-unités catalytiques sont libérées et activées.



Ces dernières sont ensuite transloquées dans le noyau.

## Signalisation cellulaire : exemple des récepteurs couplés aux protéines G

Une des cibles de ces sous-unités est la protéine CREB qui phosphorylée est activée sous forme de facteur de transcription et comme souvent, on a un effet sur l'expression de gènes cibles porteurs dans leurs promoteurs de site CRE (CREB Responsive Element).

On aura une modification locale la chromatine car CREB phosphorylée va permettre la fixation de protéines de type HAT (histone acétyltransférase) avec comme exemple CBP/P300 qui vont donc permettre l'accès et la stabilisation de l'ARN polymérase et de la transcription des gènes cibles.

Dédi à Seth le plus beau

