

LES RECEPTEURS

GENERALITES

I- Récepteur/Ligands

Récepteur

- ❖ Protéines douées de *capacités de reconnaissance* de signaux.
- ❖ Les récepteurs associés à un effecteur primaire *hydrophile* reconnaissent le ligand toujours à *l'extérieur de la cellule*. Ils sont associés à la membrane plasmique externe. Les récepteurs à *l'intérieur de la cellule* reconnaissent les effecteurs *hydrophobes* (stéroïdiens ou thyroïdiens).
- ❖ L'énergie du signal ou la liaison du ligand modifie sa structure.
- ❖ Ils sont *spécifiques* d'un signal et seules les cellules qui posséderont ces récepteurs y seront sensibles.
Ex : « insulino-sensibles » : c'est une cellule qui exprime le récepteur de l'insuline et adapte son activité biologique à l'information au ligand.

Ligand

- ❖ Substance qui s'associe au récepteur spécifique avec *une très haute affinité* et une *grande spécificité*.
- ❖ Cette interaction entre le ligand et le récepteur est *à la base de l'activation de la voie de signalisation* aboutissant à la réponse biologique.
- ❖ Peut être *endogène, exogène*.
- ❖ Peut être un *agoniste ou antagoniste*.

II- Les caractéristiques d'un récepteur

- Le ligand qui va se fixer est *endogène*. Si le ligand qui va activer une protéine est exogène (provient de l'alimentation, d'un toxique, de l'extérieur) la molécule ne sera pas appelée récepteur.
- L'interaction de ce ligand via cette protéine doit être une interaction de *très haute affinité* : Km est de l'ordre du nano-molaire (de l'ordre du milli-molaire pour une enzyme)
- L'interaction récepteur/ligand doit être *à la base de la réponse biologique*.
- Le récepteur doit être capable de *discriminer* seulement le ligand qui, une fois

associé va l'activer et permettre ensuite l'activation de la voie de signalisation.

- Il existe néanmoins *quelques exceptions* :

Ex 1 : si on prend le récepteur de l'IGF, son ligand est l'IGF. Mais ce récepteur de l'IGF a une possibilité d'activation par l'insuline car les deux ont des structures très proches. Cependant il faut qu'il y ait 100 fois plus d'insuline pour induire la réponse biologique qu'il ne faut d'IGF.

Ex 2 : L'albumine glyquée piège le récepteur de l'insuline qui au départ n'était pas pour de l'albumine glyquée. En effet ce récepteur est totalement indépendant de l'albumine non glyquée. C'est un cas pathologique qui augmente la résistance de la cellule à l'action de la cellule.

⚠ TOUTES les définitions doivent être appliquées pour la protéine puisse être définie comme un récepteur.

III- Les rôles du récepteur

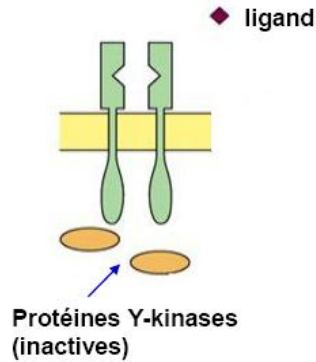
- Spécificité de la réponse biologique : au niveau de la cellule, *seules les cellules qui expriment le récepteur* sont susceptibles d'être modulée par le médiateur primaire.
- Initiation de la spécificité de la réponse biologique via *l'interaction de l'effecteur primaire au récepteur qui active* la voie de signalisation.

Récepteurs couplés à des Tyrosines Kinases (RcTK)

- ❖ Récepteur **non à activité enzymatique**.
- ❖ *Ligand* : hormone de croissance, EPO, leptine, cytokine inflammatoire (TNF α , IL-1, IL6) ...

I- La Théorie

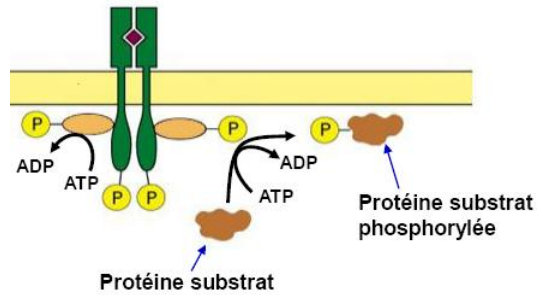
A l'état de repos (pas de fixation du ligand)



- le RcTK est **monocaténaire** (c'est-à-dire une seule protéine qui traverse une fois la membrane).

- On individualise : une partie cytosolique, une partie membranaire et une partie extracellulaire. Les récepteurs sont exprimés à la membrane ils ne bougent pas ils sont inactifs.

En présence du ligand



du ligand avec chacun des récepteurs.

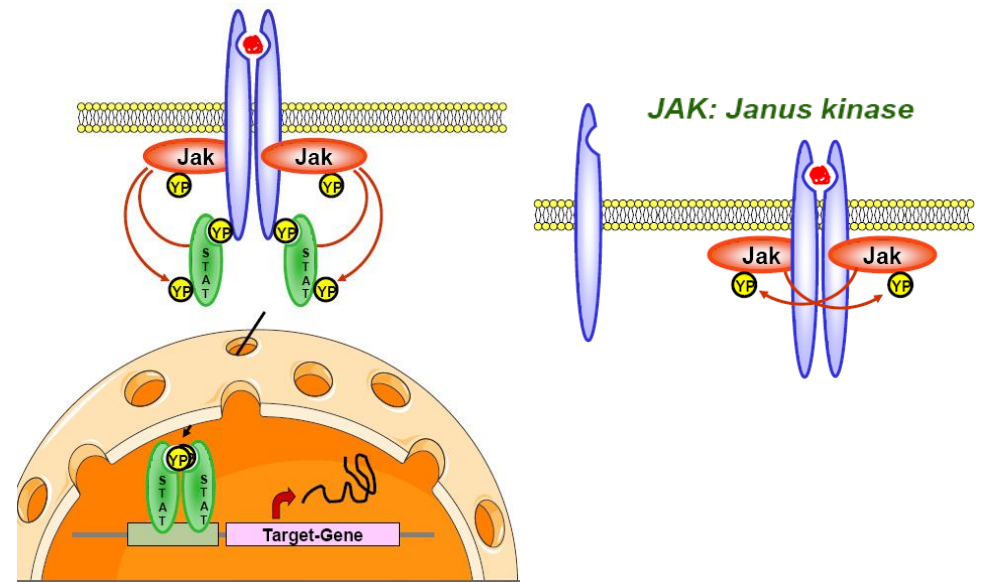
- La fixation du ligand et la dimérisation induisent des **modifications structurales** au niveau de la partie cytosolique des deux branches du récepteur. On démasque les sites d'association avec des **tyrosines kinases solubles** (A l'état soluble ces protéines kinases sont inactives).
- Une fois fixer la phosphorylase kinase phosphoryle le récepteur et la protéine kinase qui s'est accrochée sur le deuxième brin du RcTK. La protéine substrat se fixe sur les protéines kinases et se fait phosphoryler à son tour → Activation

1. Le ligand réquisitionne 2 récepteurs pour former un dimère. (**DIMERISATION**)
Le dimère est stabilisé par la double interaction

II- Exemple : les récepteurs aux cytokines

- Au repos : **structure monocaténaire**
- Fixation du ligand → **Homodimérisation** de la structure du récepteur
- On démasque des sites de fixation à des kinases (les JAKs)
- Autoactivation par autophosphorylation : **JAK** → **JAK-P** (voir les flèches)
- JAK-P** phosphoryle la partie C-terminale du récepteur qui va constituer des points d'ancrage à domaine SH2, SH3, PH etc où pourront se fixer des protéines **STAT**
- JAK-P** phosphoryle **STAT** ce qui induit la dissociation de **STAT-P** avec le récepteur
- Dimérisation de **STAT-P** qui devient un facteur de transcription (FT) → Translocation dans le noyau + stimulation de la transcription spécifique de gènes. Il existe 5 isoformes de **STAT**. Ce sont les principaux FT associés à la synthèse des cytokines.
On retrouve ce système chez les obèses : Plus grande ingestion de lipo-saccharides qui se fixent sur les RcTKs → Expression de molécules pro-inflammatoires.

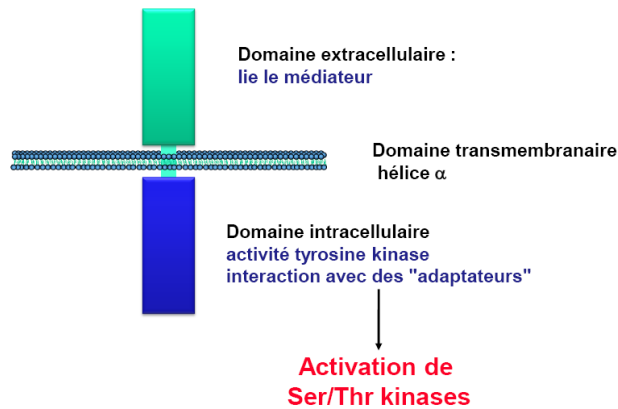
⚠ Les RcTKs n'utilisent pas de messager secondaire



Les Récepteurs à activité Tyrosine Kinase intrinsèque (RTK)

I- Structure

Récepteurs qui traversent la membrane plasmique :



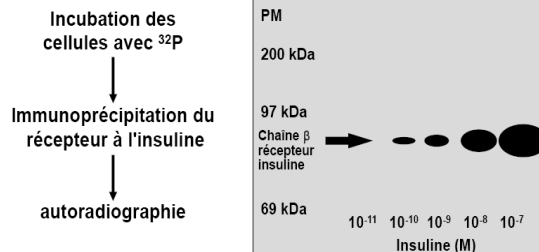
❖ Partie extracellulaire : responsable de la spécificité d'initiation de la réponse par liaison avec le médiateur (= ligand)

❖ Partie intracellulaire : expression d'une activité **Tyrosine** ou **Sérine/Thréonine kinase** seulement quand le ligand aura fixé la partie extracellulaire du récepteur

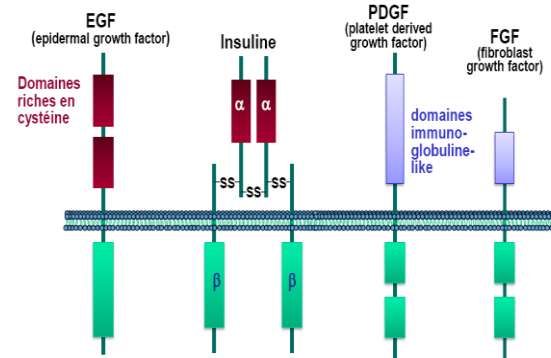
II- Mise en évidence des RTKs

On prend des cellules, on les incube avec du ^{32}P qui va s'insérer dans l'ATP. On met ces cellules en présence d'insuline, on précipite le récepteur et on recherche la radioactivité. (Le récepteur aura utilisé de l'AT ^{32}P pour s'autophosphoryler). Plus on augmente la dose d'insuline, plus la tâche radioactive qui correspond à une protéine de 97kDa (= partie cytosolique du récepteur) sera importante.

La première réponse initiée par la fixation de l'insuline sur le récepteur est l'expression de l'activité enzymatique du RTK (autophosphorylation).



III- Exemples de structure



Tous les RTKs sont des monomères à l'état de repos (EGFR, PDGFR, FGFR...), et se dimérisent quand le ligand se fixe

SAUF
Le récepteur à l'insuline et à l'IGF : ce sont des dimères même à l'état de repos.

liaison du ligand \rightarrow dimérisation (sauf récepteur à l'insuline)
dimérisation \rightarrow transphosphorylation (coté cytoplasmique)
Seules certaines tyrosines entourées de résidus acides sont phosphorylées

Le récepteur à l'insuline, une structure particulière :

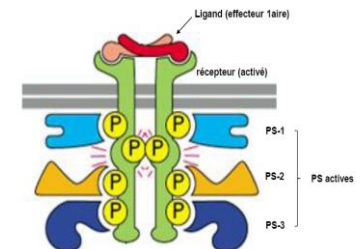
Hétérodimère : 2 structures constitués d'une su α et β (pour moi c'est plus un homodimère du coup mais le prof dit hétérodimère). Les su α sont extracellulaires, ne sont pas en interaction avec la membrane et sont stabilisées de façon définitive aux 2 su β intracellulaires, transmembranaires et cytosoliques par des ponts disulfures. La su α porte le site de fixation à l'insuline ; la su β est responsable de l'activité **tyrosine kinase**. Le transfert de l'information du ligand d' α vers β se fait au niveau de la partie **juxta-membranaire** (forte interaction protéique).

IV- Mécanisme d'action et voies de signalisation du RTK

Les 2 RTKs au repos lient 2 ligands et s'unissent \rightarrow **Dimérisation**

Expression de l'activité Tyrosine Kinase. On a quelques phosphorylations responsables de l'activité **tyrosine kinase** et d'autres phosphorylation qui seront des **points d'ancrages** pour d'autres protéines à domaines SH2 indiquées dans la voie de signalisation.

Les tyrosines phosphorylées servent de point d'ancrage pour des protéines possédant un ou plusieurs domaine(s) SH2

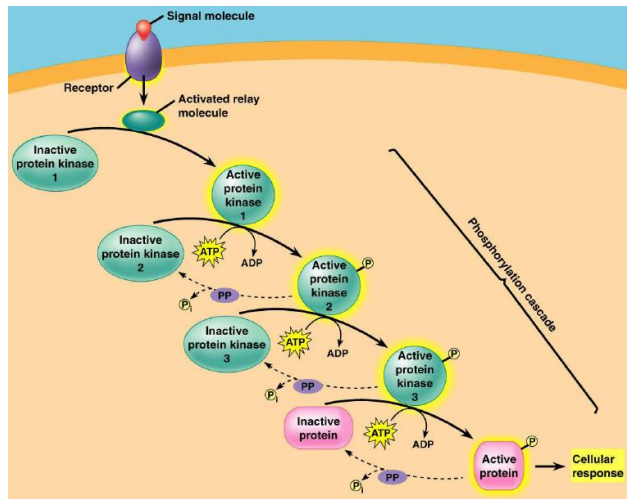
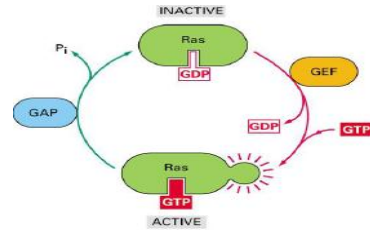
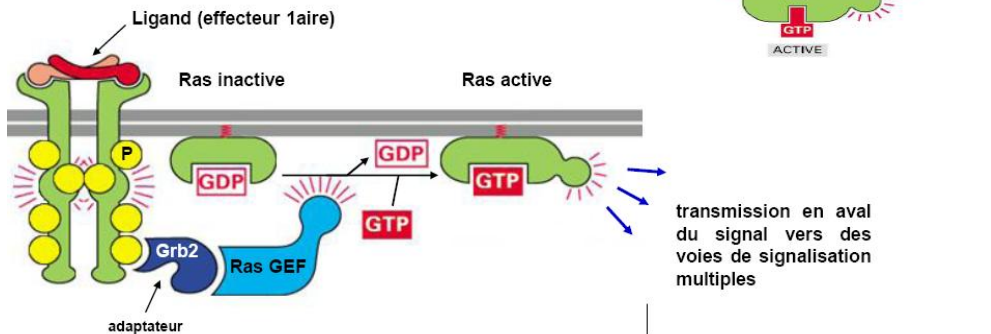


1- La voie des MAP-Kinases

Suite à la transphosphorylation du récepteur par fixation du ligand :

- Grb2 se fixe sur un point d'ancrage du RTK
- Cette fixation permet de réquisitionner Ras GEF
- Ras GEF active la protéine Ras par échange du GDP par du GTP

Pathologie : Dans certains cancers (ex : Kc du sein), Ras est constitutivement actif et devient pro-oncogène.



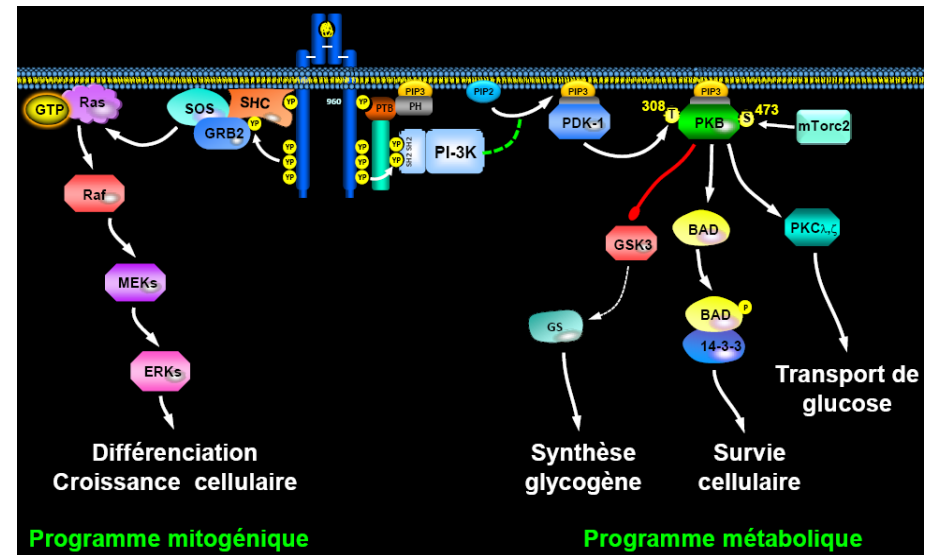
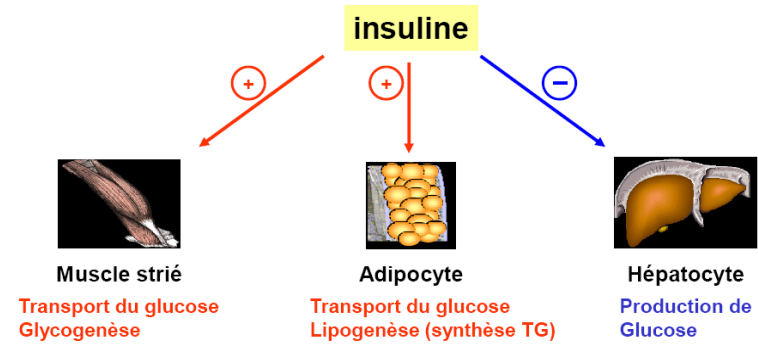
L'activation de Ras permet la phosphorylation de S/T kinases incluant les MAP-Kinases (cascade de phosphorylations)

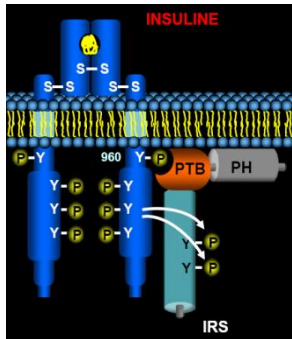
Les voies de signalisation du récepteur à l'insuline

L'insuline : Hormone hypoglycémisante impliquée dans la croissance cellulaire, la survie cellulaire (mécanisme anti-apoptotique), la régulation de l'expression de gènes et la synthèse protéique.

Donc en fonction du type cellulaire, le messager primaire (ici l'insuline) va avoir une action différente, exemples :

- Hépatocyte : effet hypoglycémiant
- Cellule RPE (cellule épithéliale rétinienne de pigment) : rôle trophique de l'insuline





L'insuline induit différentes réponses car le récepteur à l'insuline à le choix entre différentes voies de signalisation. Ce sera l'environnement et le conditionnement qui décidera de la voie à privilégier.

1 messenger primaire (Insuline)



Plusieurs voies de signanlisations
(En fonction de la disponibilité des protéines adaptatrices)

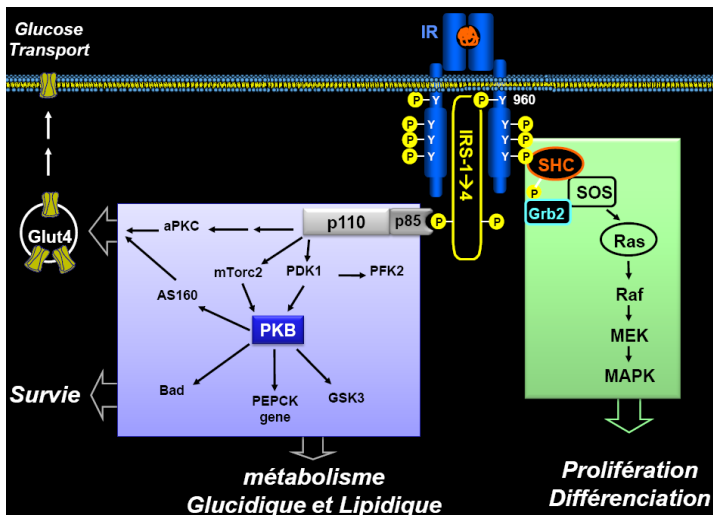
Voie métabolique ou programme métabolique :

- Cascades réactionnelles qui aboutissent à l'activation de la glycogène synthase (GS), l'exocytose de GLUT4 → Meilleure captation de glucose ce qui favorise son stockage sous forme de glycogène = **Voie métabolique hypoglycémiante**
- Protection contre une agression (stress oxydant, stress de type UV...) grâce au pouvoir anti-apoptotique de l'insuline = **Voie métabolique de survie cellulaire**

Programme mitogénique :

- Multiplication cellulaire /Différenciation

On remarque que les protéines adaptatrices (SHC, IRS...) définissent la voie privilégiée.



Pathologie

Le diabète de type II définit comme une résistance à l'insuline (la cellule ne répond pas normalement à la quantité d'insuline à laquelle elle est soumise) est la conséquence des altérations de ces différentes voies soit au niveau des protéines adaptatrices soit au

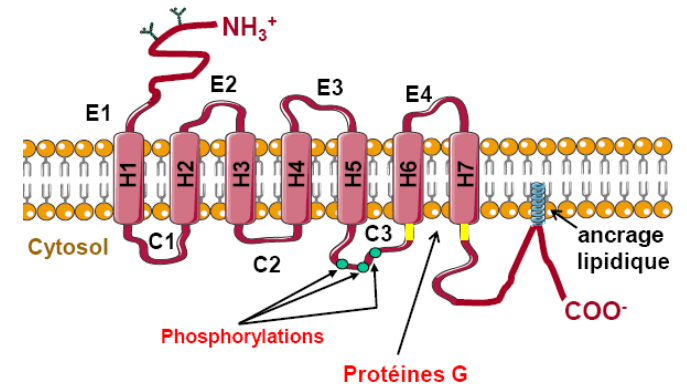
niveau des protéines qui régulent ces voies de transduction du signal.

Les Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG ou R7)

I- Le Récepteur

1- Structure

Récepteurs qui traversent **7 fois la membrane plasmique :**



- Extrémité **Nter** à l'extérieur impliquée dans la fixation du ligand
- Extrémité **Cter** côté cytosolique : site de phosphorylation et d'ancrage à la membrane
- Structures transmembranaires = **7 hélices α** reliées entre elles par des structures intertransmembranaires :
 - **E2, E3, E4** : extracellulaires + le terminal **E1**
 - **C1, C2, C3** : cytosoliques + le terminal **COOH** qui possède une ancre lipidique qui va arrimer le récepteur à la membrane pour mieux le stabiliser.

Spécificité : présence de **résidus glycosylés** sur la partie **Nter** qui interviennent dans la spécificité d'interaction avec le ligand.

Côté cytosolique : les **protéines G** se logent dans la zone délimitée par **C3, Cter et entre H6 et H7**. C3 est aussi une zone de phosphorylations. Les différents RCPGs se différencient entre eux par :

- **E1, E2, E3, E4** : dans la reconnaissance du ligand
- **C3 et Cter** : dans l'ancrage de la protéine G et du niveau de phosphorylation de C3

2- Ligands divers : Sérotonine, **Catécholamines**, Prostaglandines, **Glucagon**, ACTH, PTH

Ils interagissent avec divers composants membranaires conduisant à la biosynthèse de **messagers secondaires** (comme l'AMPc)

3- Exemples

- Récepteurs aux hormones (glucagon, adrénaline)
- Récepteurs pour les diverses perceptions sensorielles (odeur, lumière, goût, ions) (Culture G : pour les récepteurs du goût les messagers primaires sont des AG)

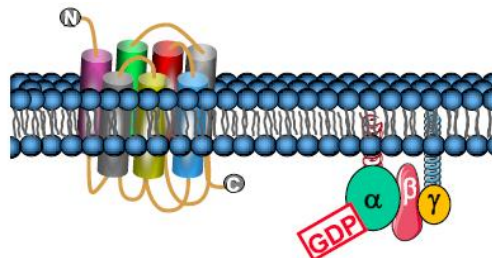
II- Les autres Intervenants

Intervenant immédiatement en aval du récepteur ce sont les **protéines G trimériques**. Dans la cellule il existe 2 populations de protéine G (PG) :

- **PG monomérique** : protéines **nombreuses**, de **petite taille, soluble** ou **accrochée à la membrane**, qui intervient dans le trafic cellulaire de vésicules membranaires dans la synthèse de protéines, dans la régulation du cycle cellulaire. (Elle régule par exemple l'exocytose de GLUT 4 à la membrane) exemple : protéine Ras. **Indépendante des RCPGs**
- **PG hétérotrimérique** : Complexe constitué de **3 protéines distinctes (αβγ)** accrochées à la membrane essentiellement par **γ**. Elle est sous-membranaire du côté cytosolique et impliquée dans la transduction du message hormonal. **αβγ** sont associées entre elles de manière **non covalente** quand **α** est liée à une molécule de **GDP**.

⚠ cette protéine G n'est pas transmembranaire mais positionnée sous la membrane par des chaînes lipidiques reliées à γ.

Les RCPGs utilisent uniquement les **PG hétérotrimériques**



RCPG

Protéine G

ce schéma montre que α est accroché à la membrane (c'est selon les bouquins). Mais le prof considère que seul γ est accroché à la membrane plasmique.

Chaîne α (αs)

- Membranaire 39 à 46 kDa
- **Fixation et hydrolyse du GTP**
- Liaison au récepteur
- Liaison aux effecteurs (adénylate cyclase...)
- Liaison aux chaînes β et γ

Chaîne β

37 kDa

Chaîne γ

8 kDa, membranaire

Les **PG** sont des **interrupteurs moléculaires** des voies de signalisation dont les états actifs/inactifs dépendant de la liaison du **GTP**.

α porte la fonction dans la **transmission du signal**.
γ sert d'**ancrage à la membrane**.

Derniers travaux : βγ joueraient un rôle dans l'arrêt de la signalisation

Grande diversité de PG grâce à la multitude d'isoformes **α**. En fonction de l'isoforme considéré, on aura une réponse différente.

PG	Effecteur primaire	Second messager	Effecteurs secondaires	Effets biologiques
Gαs	AC (activation)	AMPc	PKA	Phosphorylations ↑
Gαi	AC (inhibition)			Phosphorylations ↓
Gαq	PLCβ (activation)	IP3	Ouverture canaux Ca ⁺⁺ du RE	Activation PKC phosphorylations ↑
Gαq	PLCβ (activation)	DAG	Activation PKC Ca ⁺⁺ /dépendantes	Phosphorylations Activation PKC ↑

AC = Adénylate cyclase

PLCβ = Phospholipase Cβ

Remarque : Avec **αq** on a 2 messagers secondaires : **DAG** (attaché à la membrane plasmique) et **IP3** (soluble)

La su **α** permet le transfert de l'information reçue par le récepteur à l'effecteur.

III- Implication médicale des PG

Choléra : Inhibition de l'activité GTPasique des **αs** → ↑[AMPc] → Diarrhées par inversion des transports d'eau et de chlore

Coqueluche : Pas de fixation de **αi** au récepteur → ↑ [AMPc] → Sécrétion massive de liquide responsable de la toux

Mutations de α :

αs → Tumeurs de l'hypophyse

αi → Tumeurs ovariennes / Tumeurs cortico-surréaliennes

IV- Le messenger secondaire

L'activation **RCPG + PG hétérotrimérique + effecteur primaire** entraîne la production de **messagers secondaires**.

Un messenger secondaire est une structure :

- **Non protéique** qui porte l'information du messenger primaire dans la cellule
- Elle a une **durée de vie courte**
- La modulation du signal passe par **la variation en concentration en effecteur secondaire**. Il existe une diversité chimique de messagers secondaires :
 - Lipides hydrophobes confinés aux bicouches membranaires (DAG/PiP3)
 - Ions inorganiques (Ca²⁺)
 - Nucléotides (AMPc, GMPc)
 - Gaz (NO)

Exemples

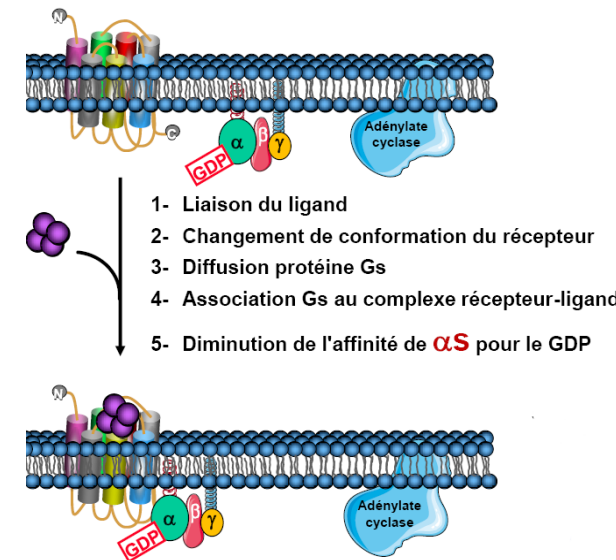
Produits en réponse à l'activation de **RCPGs** et **RTKs**.

AMPc (+++)	<p>Généré par l'AC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas directement produit par les voies impliquant des RTKs - Active des PKAs (Protéines Kinases AMPc-dépendantes) <p>AMPc → est à la base d'une grande variété de réponses biologiques dépendantes du type de cellule, de l'activation des PKAs et d'autres kinases en aval :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adipocyte : AMPc active une PKA qui stimule la production d'acides gras - Cellules ovariennes : PKA, en réponse à l'AMPc, induit une augmentation de la synthèse d'œstrogène <p>Amplification du signal extracellulaire : 1 molécule d'adrénaline permet la synthèse de plusieurs AMPc qui pourront activer plusieurs PKAs</p>
	<p>IP3 et DAG</p> <p>Produits de dégradation du lipide phosphatidyl inositol (PI) en réponse à l'activation de récepteurs de type RCPG et RTK</p>

Calcium	<ul style="list-style-type: none"> - Conséquence d'une augmentation intracellulaire d'IP3 La fixation d'IP3 sur son récepteur de la membrane du RE → Ouverture des canaux calciques → Libération de calcium dans le cytosol - Une hausse de la concentration de calcium dans le cytosol : <ul style="list-style-type: none"> • Est à la base de la sécrétion de l'insuline dans les cellules β du pancréas • Est à la base de la contraction des cellules musculaires - De nombreuses études ont montré l'association du calcium à la calmoduline et l'effet de ce complexe sur l'expression génique.
----------------	--

V- Activation des PG (exemple avec *as*)

Etape 1



Au repos : RCPG d'un côté et PG hétérotrimérique de l'autre → **Pas de communication** / pas de transduction du signal.

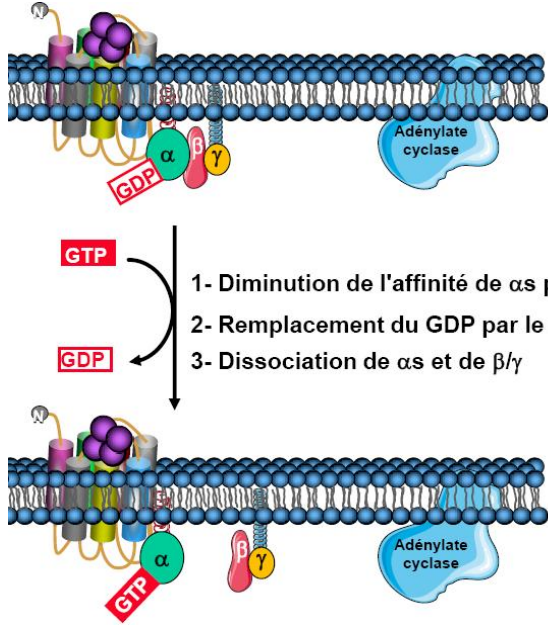
Sous unité **α** est associée à un **GDP**

Association Hormone-Récepteur avec PG :

- Affaiblit considérablement K_a du GDP pour la sous unité **α**
- Augmente la valeur du K_a ou de l'affinité du **GTP** pour la su **α**

K_a = constante d'association

Etape 2

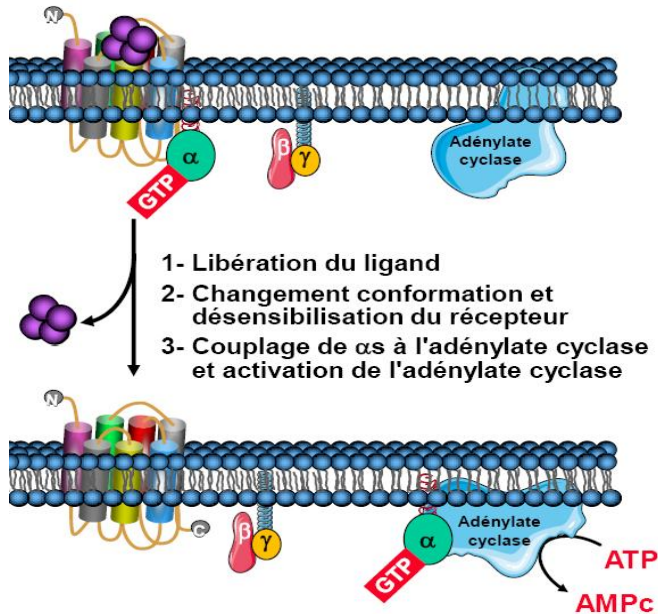


- 1- Diminution de l'affinité de α s pour le GDP
- 2- Remplacement du GDP par le GTP sur α s
- 3- Dissociation de α s et de β/γ

Echange du **GDP** en **GTP** sur la su α s
 → entraîne la **désagrégation** de l'ensemble en **trois entités** :

- La su α -GTP qui se dissocie de $\beta\gamma$
- L'hétérodimère $\beta\gamma$
- Le **complexe Hormone-Récepteur**

Etape 3

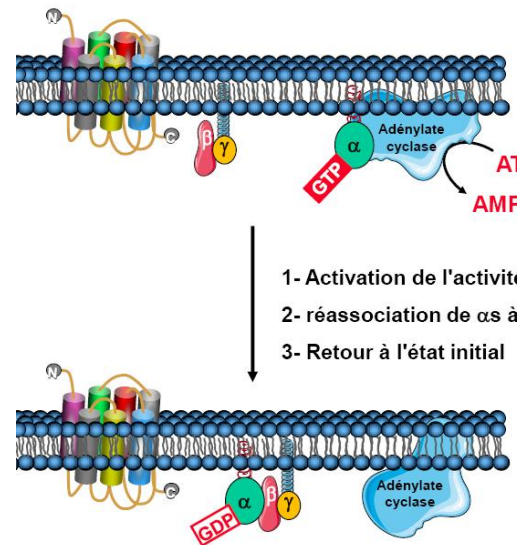


- 1- Libération du ligand
- 2- Changement conformation et désensibilisation du récepteur
- 3- Couplage de α s à l'adenylyl cyclase et activation de l'adenylyl cyclase

α -GTP n'a plus d'affinité avec le récepteur. Elle interagit avec l'**AC** (l'effecteur primaire) et active la synthèse **AMPc** → C'est la molécule clé de la transduction.

On produira d'autant plus d'AMPc que l' α -GTP sera lié à l'**AC** que le **ligand** sera lié au **RCPG**.

Etape 4

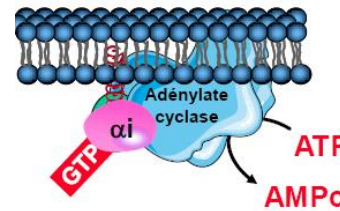


- 1- Activation de l'activité GTPase de α s
- 2- réassociation de α s à β/γ
- 3- Retour à l'état initial

GTP hydrolysé en **GDP** par le biais d'une **GTPase**. α s se réassocie à $\beta\gamma$. On revient à l'état de repos.

Ce qui compte c'est le temps de liaison de **GTP- α s** à l'**AC**.

VI- L'Effecteur Primaire (exemple avec l'**Adénylate Cyclase**)



- **12 segments transmembranaires**
- **2 domaines cytoplasmiques catalytiques**

Catalyse la réaction : **ATP** → **AMPc** + **PPi**

Enzyme **activée** par α s-GTP

Enzyme **inhibée** par α i-GTP durant toute la durée de la liaison

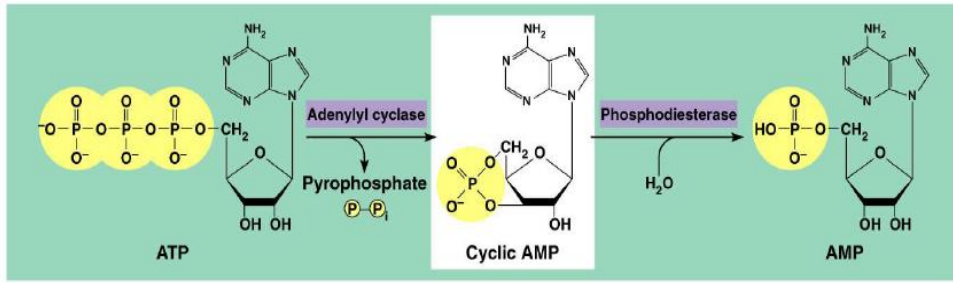
Mécanisme de transduction de l'information entre α i et α s est le même.

Lien entre le messager primaire et secondaire

Le contrôle de la concentration [AMPc] :

→ **Synthèse** : **AC**

→ **Dégradation** en 5'AMP par **phosphodiesterase (PDE)**



REACTIONS IRRÉVERSIBLES

La PDE est extrêmement active :

[AMPc] n'augmente que si la vitesse de synthèse par AC est supérieure à la vitesse de dégradation par PDE

Par conséquent la [AMPc] est corrélée aux **variations de la [Hormone]**. AMPc disparaît lorsque l'hormone ne stimule plus l'activité de l'AC.

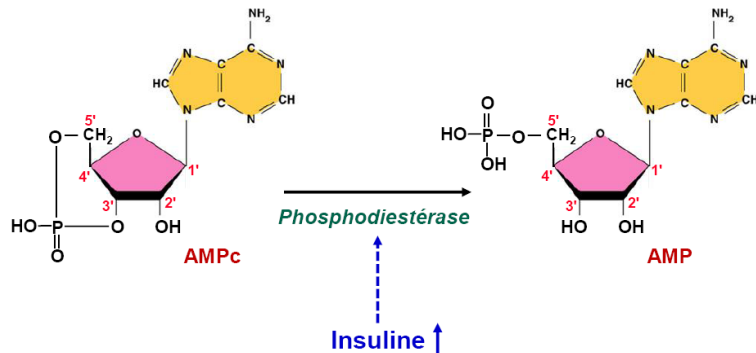
Culture G : la caféine est un inhibiteur de PDE et donc potentialise l'effet de l'Hormone

VII- Régulation de l'homéostasie

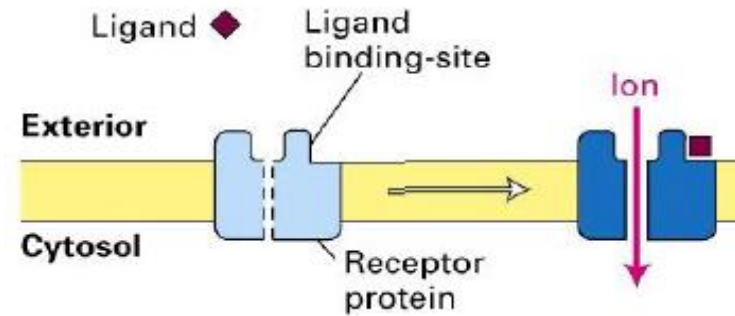
Hypoglycémie → ↑ Glucagon → ↑ AMPc → ↑ Glycémie → ↑ Insuline → ↑ activité de la PDE → on stoppe l'effet du glucagon.

Pathologie

Le diabète de type II → résistance à l'insuline → on freine l'action sur la PDE → On maintient plus longtemps que nécessaire l'action de l'AMPc



Les Récepteurs Ionotropiques



Structure

La molécule est à la fois **un récepteur pour un ligand** et **un canal ionique**. Ces Récepteurs n'entrent pas dans la réponse des voies de signalisation

Mécanisme d'action

- 1- La liaison du ligand modifie **la conformation du récepteur**
- 2- Des ions traversent spécifiquement la membrane

Ce mouvement d'ions modifie **le potentiel électrique** de part et d'autre de la membrane plasmique

Les ligands qui utilisent ce type de récepteurs

Histamine / Sérotonine / ACH

Systèmes associés aux notions de **chaleur** et de **froid**

Systèmes associés aux **déformations mécaniques de la membrane**