

Correction **NON OFFICIELLE** de l'Epreuves de Biologie Cellulaire (UE BMCP) L2, session Décembre 2011

1) Récepteur de l'Adrénaline ($G_{\alpha s}$) : structure, mode de fonctionnement, transduction du signal et cibles cellulaires, sous-types et signification fonctionnelle. (15 pts)

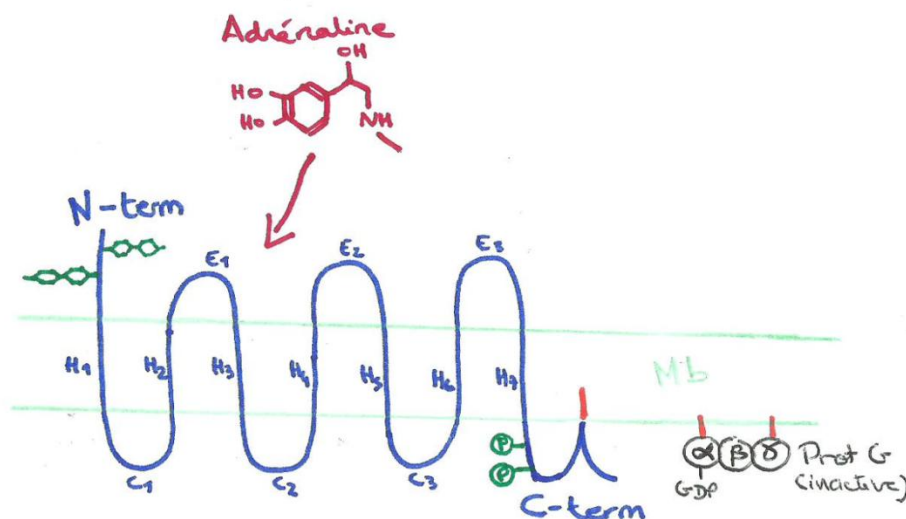
Introduction :

L'Adrénaline est une hormone hydrosoluble, elle est sécrétée par les neurones (en tant que neurotransmetteur) et par les cellules chromaffines de la Medullosurrénale.

Elle agit en se fixant sur des **récepteurs membranaires** de la famille des **Récepteurs couplés aux Protéines G hétérotrimériques (RCPG)**. Ils appartiennent à la famille des RCPG du groupe I. Il existe plusieurs isoformes de récepteurs adrénergiques : $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ qui diffèrent par leur expression tissulaire et la réponse biologique qu'ils induisent.

Conformément à l'énoncé, nous nous focaliseront sur les **Récepteurs β Adrénergiques**, capables d'activer une **protéine G de type αs** .

Description du Récepteur β -Adrénérique :



Les **Récepteurs β Adrénergiques** sont des protéines transmembranaires.

Sa structure est la suivant :

- présence de **7 domaines transmembranaires en hélice α**
- **6 boucles extramembranaires** (3 intracellulaires et 3 extracellulaires)
- une **extrémité N-Terminale extra-cellulaire**, très souvent glycosillée
- une **extrémité C-Terminale intra-cellulaire**, qui possède une ancrage lipidique qui la stabilise au niveau de la membrane. Elle peut aussi être phosphorylée.

→ Le ligand naturel est soit l'**Adrénaline** soit la **Noradrénaline**. L'affinité des récepteurs pour ces deux ligands est la même, mais il existe des **ligands synthétiques** comme les **β -bloquants** (Propranolol,...) dont l'affinité pour les récepteurs peut être supérieure.

Il se fixe au niveau de la **partie extracellulaire** du récepteur (extrémité N-Terminale + les 3 boucles extracellulaires). C'est cette partie qui porte la **spécificité de l'interaction ligand/récepteur**.

→ La **partie intracellulaire** (extrémité C-Terminale + les 3 boucles intracellulaires) est responsable de la **transduction du signal dans le cytosol** en interagissant avec une **protéine G hétérotrimérique**.

Description de la Protéine G Hétérotrimérique :

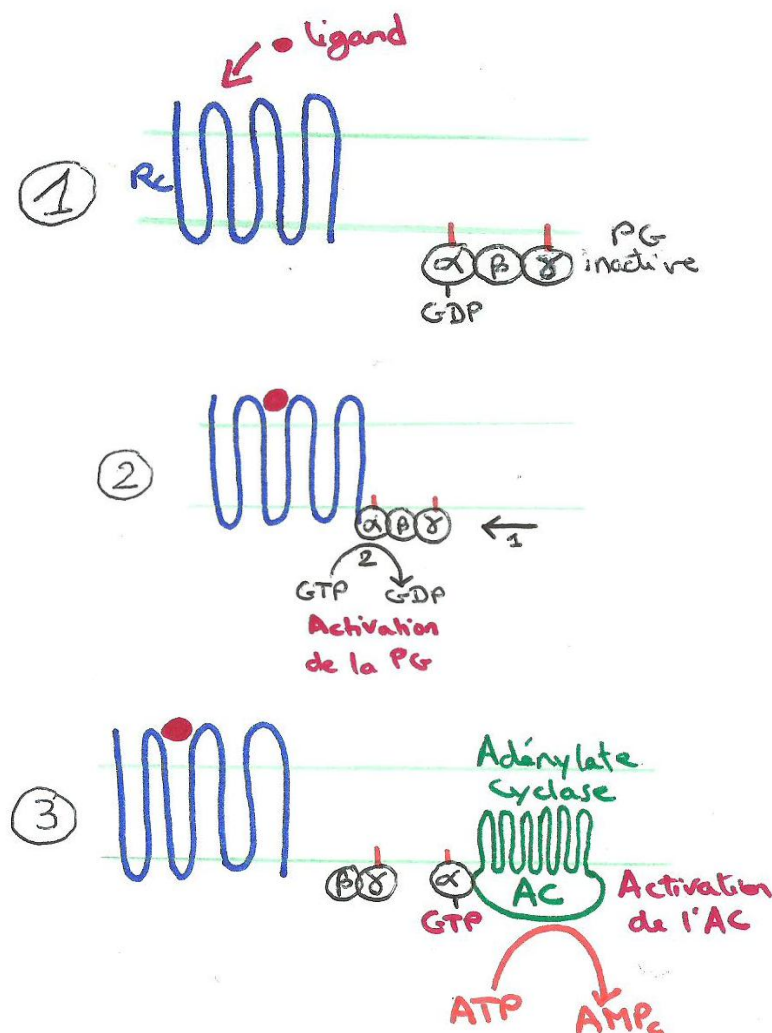
Les **protéines G hétérotrimériques** sont des protéines situées sous la membrane plasmique et constituées par la liaison non covalente entre 3 sous-unités : **α , β et γ** .

- **La sous-unité α** est responsable de la spécificité de la Protéine G. Celles associées aux RCPG sont de type **α_s** .
 - A l'état inactif, elle lie une molécule de **GDP** mais lorsqu'elle est activée par le récepteur, elle échange son GDP par un **GTP**. Lors de son inactivation elle exprime une **activité GTPase** pour **hydrolyser le GTP en GDP**.
 - Elle est ancrée à la membrane et peut **lier les sous-unités β et γ** (lorsqu'elle est inactive) ou le **récepteur** (quand elle est active).
- **Les sous-unités β et γ** forment un **hétérodimère** et sont très fortement liées. Elles lient la **forme inactive de la sous-unité α** (liée au GDP) et la sous-unité γ est ancrée à la membrane.
 - *Le complexe est capable d'activer des effecteurs indépendamment de la sous-unité α et est impliqué dans la désensibilisation du récepteur.*

Activation du Récepteur et de la Protéine G :

- 1) **Fixation du ligand** (=messenger primaire) sur la partie extra-cellulaire du récepteur
- 2) **Modification de la conformation du Récepteur** qui se propage jusqu'à la partie intracellulaire
- 3) L'affinité entre la partie intracellulaire du récepteur et la sous-unité α -GDP de la protéine G augmente \rightarrow **Liaison de la sous-unité α au récepteur**
- 4) L'affinité de la sous-unité α pour le GDP diminue mais augmente pour le GTP \rightarrow **Echange du GDP par le GTP**
- 5) **Activation de la sous-unité α -GTP** : son affinité pour le récepteur et le complexe $\beta\gamma$ diminue mais augmente pour l'**Effecteur Primaire** qui est une enzyme : l'**Adénylate Cyclase**.
- 6) **Dissociation de la sous-unité α du récepteur et du complexe $\beta\gamma$ et Fixation à l'Adénylate Cyclase.**

\rightarrow Il y a donc 3 entités : le récepteur+ligand, le complexe $\beta\gamma$ et l'Adénylate Cyclase+ α -GTP



Transduction du signal :

L'**Adénylate Cyclase** est une enzyme qui exprime son activité sur la face interne de la membrane plasmique. Elle comporte **12 segments transmembranaires**. Son rôle est la **conversion de l'ATP en AMP cyclique (AMPc)**.

Lorsque la sous-unité α -GTP se fixe, **elle passe de l'état inactif à l'état actif**. Elle va alors produire de l'**AMPc** à partir d'ATP. L'AMPc soluble diffuse dans le cytosol et constitue un **second messenger**.

L'**AMPc** va alors être capable d'activer des **Protéine Kinase AMPc dépendantes ou PKA** (Effecteurs Secondaires).

La **PKA** est une **enzyme hétérotétramérique** constituée de 2 sous-unités régulatrices et de 2 sous-unités catalytiques.

A l'état basal, les sous-unités régulatrices boquent l'activité des sous-unités catalytiques → l'enzyme est inactive

Lorsque 4 molécules d'AMPc se fixent sur les sous-unités régulatrices (2 par sous-unité), les sous-unités régulatrices se dissocient des sous-unités catalytiques qui peuvent alors exercer leur activité → l'enzyme est active

La **PKA** est une Sérine/Thréonine Kinase qui phosphoryle des Sérines ou des Thréonines situés dans des séquences d'acides aminés particulières appelées séquences consensus.

La PKA, en phosphorylant d'autres protéines, est à responsable de la **transduction du signal** qui aboutira à une **réponse biologique cellulaire**.

NB : La sous-unité α peut aussi stimuler l'ouverture de **Canaux Calciques**

Phénomène d'amplification :

Notons que l'Adénylate Cyclase produit plusieurs molécules d'AMPc (environ 40), qui vont être responsables de l'activation de plusieurs PKA, qui vont chacune phosphoryler plusieurs protéines (kinases surtout), qui vont-elles-même pouvoir interagir avec plusieurs autres protéines et ainsi de suite...

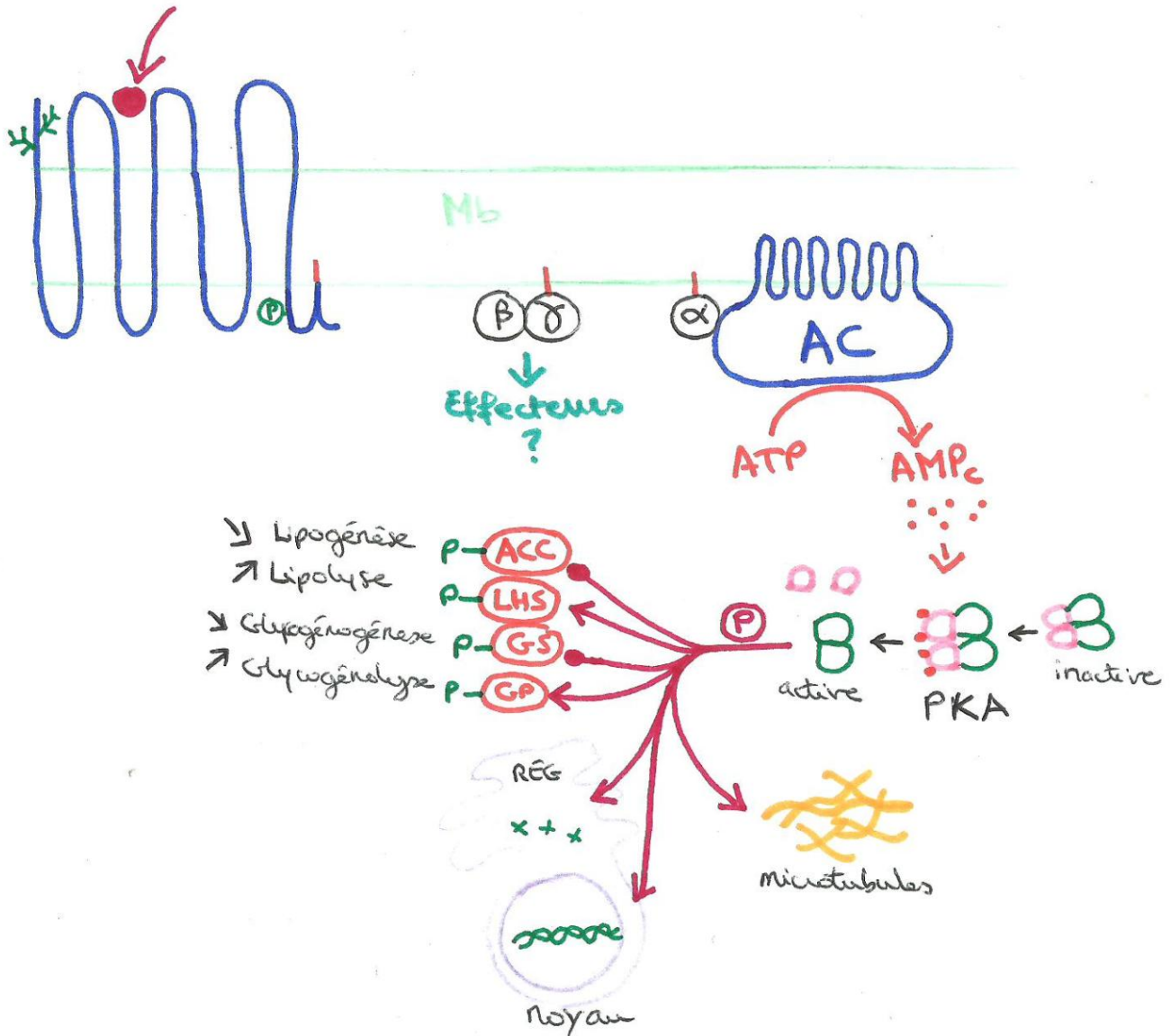
→ Amplification du signal : une ligand se fixant sur un récepteur active plusieurs milliers de protéines

Réponses Cellulaires :

- 1) **Action au niveau des microtubules du cytosquelette** (Assemblage / Désassemblage)
- 2) **Action au niveau du Noyau** : phosphorylation de facteurs de transcriptions → modulation de l'expression génique (↗ gènes de la Néoglucogénèse)
- 3) **Action au niveau du REG sur la synthèse protéique**

4) Action sur les enzymes cytosoliques = Action sur le Métabolisme :

- ↗ Glycogénolyse : par phosphorylation de la Glycogène Phosphorylase
- ↘ Glycogénogénèse : par phosphorylation de la Glycogène Synthase
- ↗ Lipolyse : par phosphorylation de la Lipase Hormono Sensible
- ↘ Lipogénèse : par phosphorylation de l'AcétylCoA Carboxylase



Arrêt du Signal :

L'AMPc est dégradé au bout de quelques minutes par l'enzyme **AMPc Phosphodiesterase** → Arrêt du signal

Les Protéines G sont des interrupteurs biologiques : au bout d'un certain temps, la sous-unité α exprime son **activité GTPase** et hydrolyse son GTP en GDP. L'affinité de la sous-unité α pour l'Adénylate cyclase diminue mais elle augmente de nouveau pour le complexe βγ. Aussitôt que **la sous-unité α se**

dissocie de l'Adénylate Cyclase, cette dernière retourne à l'état inactif et l'on reforme le complexe $\alpha\beta\gamma$ → **Retour à la situation initiale.**

Le récepteur et le ligand sont internalisés : le ligand est dégradé, le récepteur est recyclé.

Isoformes des Récepteurs β -Adrénériques :

Il en existe **3 types** : β_1 , β_2 et β_3

- Les récepteurs β_1 : se trouvent dans le **cœur** (effets chronotrope et inotrope positifs), le **foie** et l'**adipocyte** (effets métaboliques cités précédemment)
- Les récepteurs β_2 : se trouvent dans les **artères** (vasodilatation), les **bronches** (bronchodilatation) et l'**utérus** (myorelaxation)
- Les récepteurs β_3 : se trouvent surtout dans le **Tissu Adipeux Brun** (effets métaboliques cités précédemment)

Pharmacologie :

Les **β -bloquant** sont des antagonistes des récepteurs β -adrénériques utilisés comme **anti-hypertenseurs**, *mais ils peuvent entraîner une bronchoconstriction*

Les β -mimétiques sont des agonistes des récepteurs β -adrénériques utilisés comme **bronchodilatateurs** et **myorelaxants utérins**, *mais ils peuvent entraîner une hypertension en agissant sur le cœur.*

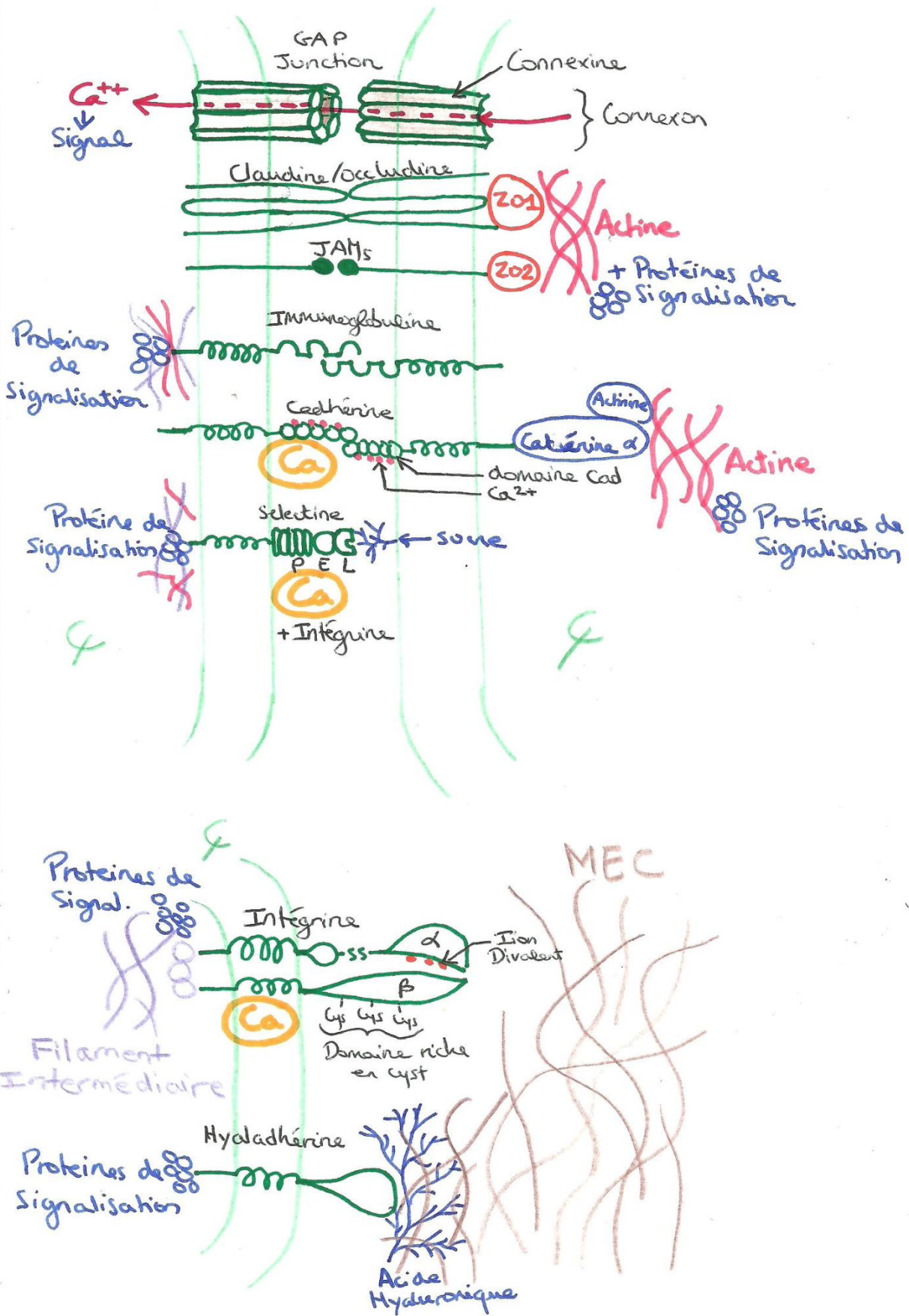
Ces deux classes sont plus ou moins sélectives d'un isoforme de récepteurs β -adrénériques **mais cette sélectivité est perdue en cas de forte dose administrée.**

2) Positionner sous forme de schéma et préciser les principales caractéristiques générales des molécules impliquées dans la signalisation par adhérence cellule-cellule et cellule-matrice (5 pts)

Les **cellules** sont en contact avec d'autres cellules mais aussi avec la Matrice Extra-Cellulaire (MEC). Ces contacts se font par l'intermédiaire de molécules spécifiques par des **mécanismes d'adhérence cellulaire**.

L'adhérence cellulaire est non seulement indispensable pour assurer la **cohésion des cellules au sein des tissus** mais aussi pour des fonctions comme la **migration cellulaire** (impliquée dans l'embryogénèse, la migration des métastases, l'immunité,...), la **différenciation** ou la **prolifération**.

Les **molécules de l'adhérence cellulaire** sont donc capables d'induire une signalisation aboutissant à des réponses biologiques :



1. **Les Connexines** : Elles sont les molécules de base des **GAP Junction = Jonctions Communicantes**

- Structure : **6 connexines** s'agencent pour former un **connexon** dans la membrane plasmique des cellules. **2 connexons** (*chacun étant porté par 2 cellules différentes*) s'agencent pour former un **canal**
- Rôle : **Contact intercytoplasmique entre 2 cellules** → **couplage électrique et métabolique des cellules**
- Signalisation : Canal permettant le passage de **molécule de poids moléculaire < 1000/1500 Da** → Activation de **voie de signalisation** (ex : *diffusion de Ca²⁺ entre cardiomyocytes* → *Signalisation* → *Contraction*)

2. **Occludines, Claudines, JAMs** : Elles sont les molécules de base des **Jonctions serrées** au *pôle latéro-apical des cellules épithéliales*

- Structure : **Protéines transmembranaires** dont la partie extracellulaire se lie de manière **homophile** (*avec une protéine de même type*) dans l'espace intercellulaire. La partie intracellulaire interagit avec les **filaments d'actine du cytosquelette** (*par l'intermédiaire de protéine ZO1 et ZO2*) et des **protéines impliquées dans la signalisation**
- Rôle : **Contact très étroit entre 2 cellules épithéliales** permettant **l'étanchéité des muqueuses** (*barrière de perméabilité sélective*).
- Signalisation : liaison intra-cytoplasmique avec des **protéines de la signalisation** pouvant modifier l'expression génique. *L'étanchéité des jonctions serrées est modulable sous l'effet des variations de concentration à l'intérieur de la cellule.*

3. **Les molécules de la superfamille des Immunoglobulines (CAM)** :

- Structure : **Glycoprotéine transmembranaire**. La partie extracellulaire a une *structure en boucle* pouvant interagir avec des protéines. La partie transmembranaire est une hélice α ou une ancre GPI. La partie intracellulaire interagit avec des **protéines intracellulaires** mais n'existe pas en cas de présence d'ancre GPI.
- Rôle : **Interactions cellule/cellule, homophiles** (avec d'autres Ig) ou **hétérophiles** (avec des Intégrines ou la MEC). *Rôle dans l'adhésion des leucocytes à l'endothélium.*
- Signalisation : La partie intracellulaire, lorsqu'elle existe, est capable d'interaction avec des **protéines de la signalisation comme des kinases**.

4. **Les Cadhérines (CAM)** : impliquées dans les jonctions de type **Ceinture Adhérente (Zonula Adherens)** et les **Desmosomes**

- **Structure** : Un domaine extracellulaire composé de **5 domaines Cad** séparés entre eux par des **ions Ca^{2+}** , le dernier domaine Cad s'associe de manière décalée avec le dernier domaine Cad d'une autre Cadhérine. La partie transmembranaire est unique. La partie intracellulaire interagit avec des **protéines du cytosquelette** surtout.
- **Rôle** : **Interaction homophiles**, de **type cellule/cellule** et **Calcium dépendante**. Rôle dans l'embryogénèse et la migration des métastases.
- **Signalisation** : La partie intracellulaire interagit aussi avec des **protéines de la signalisation** (facteurs de transcription,...).

5. **Les Sélectines (CAM)** :

- **Structure** : **Glycoprotéines transmembranaires** existant sous 3 formes différentes (E, P, L) selon les cellules. La partie extracellulaire est composée d'un domaine C (motifs répétitifs), un domaine L (domaine lectine liant des glucides), un domaine E (EGF-like). La partie intracellulaire lie surtout des **protéines du cytosquelette**.
- **Rôle** : **Interaction hétérophile** avec des **résidus oligosaccharidiques** portés par une autre cellule (cellule/cellule). L'interaction est **calcium dépendante**. Rôle important dans l'adhésion endothélium/leucocytes.
- **Signalisation** : interaction avec des **protéines cytosoliques** de la signalisation et le cytosquelette

6. **Les Intégrines (CAM/SAM)** : Impliquées dans les jonctions de type **hémidesmosomes** et **contacts focaux**

- **Structure** : **hétérodimères** composées d'un monomère α (2 sous-unités régulatrices reliées par un pont disulfure liant des cations divalents) et β (contenant un domaine riche en cystéines, interagissant avec le milieu). Les deux monomères sont **transmembranaires** et sont liés par des liaisons non covalentes. La partie extracellulaire interagit avec le milieu (par la sous-unité β surtout). La partie intracellulaire interagit avec des **protéines intracellulaires en rapport avec le cytosquelette**.
- **Rôle** : Interaction **hétérophiles** avec des *molécules de la superfamille des Immunoglobulines (surtout)* présentes à la **surface de cellules** (interaction cellule/cellule) ou des **protéines de la MEC** (interaction cellule/MEC). L'interaction est **Calcium dépendante**.

- Signalisation : La partie intracellulaire peut activer de **nombreuses voies de signalisation** (Protéines G, Kinases,...)

7. Les Hyaladhérines = CD44 (SAM)

- Structures : **Protéines transmembranaires**
- Rôle : Interactions **Hétérophiles Cellule/MEC** (voire MEC/MEC) par liaison à des **Glycosaminoglycanes = GAG (Acide Hyaluronique,...)**.
Très nombreux dans le cartilage.
- Signalisation : La partie intracellulaire interagit avec le **cytosquelette** et des **protéines de la signalisation** (kinases,...)

Correction **NON OFFICIELLE** de l'Epreuve de Biologie Cellulaire PCEM2, session Juin 2011

1) Parmi les protéines d'adhérences intracellulaires, décrivez les différents types de molécules d'adhésion cellulaires (CAM), leur structure et leurs spécificités de fonction (5 pts)

→ Quasiment la même question que le « 2) » de l'exam de Décembre 2011...
Décrire un peu plus la structure des molécules d'adhésion (voire la fiche de Tayma mais il y a presque tout dans la réponse à la question question de Décembre 2011), décrire plus leur protéines de liaison intra-cellulaires et leurs fonctions +++

2) A l'aide d'un schéma simple illustrer les 2 voies de transmission du signal du récepteur EPO (récepteur de type TK).

Euuuh... Avec le cours de cette année, c'est un peu dur d'y répondre...

Le **récepteur à l'EPO** n'est pas vraiment un RTK (Récepteur Tyrosine Kinase) car il n'a pas d'activité enzymatique de type Tyrosine Kinase intrinsèque (à l'inverse du récepteur le récepteur à l'Insuline ou à l'EGF par exemple).

C'est un **Récepteur couplé à un Tyrosine Kinase (RcTK) = Récepteur au Cytokines**. C'est-à-dire que, quand le ligand se fixe, il y a **dimérisation** du Récepteur mais il n'y pas d'expression de l'activité Tyrosine Kinase ni d'autophosphorylation (car le Récepteur en est incapable). A la place, des domaines de liaison pour des **Tyrosine Kinases solubles et inactives** apparaissent. Ces Tyrosines Kinases se fixent sur le **récepteur dimérisé** et ce sont elles qui **s'autophosphorylent** (elles se phosphorylent mutuellement) et qui **phosphorylent ensuite le récepteur** sur ses Tyrosines.

Au final le résultat est quasiment le même qu'avec les RTK à proprement parlé

→ On a un Récepteur dont la queue cytoplasmique est phosphorylé sur Tyrosine et des molécules adaptatrices vont pouvoir s'y fixé et déclencher les voies de signalisation habituelles.

Problème : Dans la partie du cours qui parle de l'EPO, le prof ne mentionne pas du tout les voies impliquées... Il parle juste de l'activation du facteur de Transcription STAT ☹

Solution : Je pense qu'il faut décrire la voie du facteur de transcription STAT + une des voies classiques activées par les RTK/RcTK (même c'est pas clairement montré dans le cours) càd :

- La voie des **MAP Kinases ++++++**
- La voie de la **Phospholipase Cγ ++**
- La voie de la PI3Kinase (peu abordé, voir Rc à l'Insuline plus loin)
- La voie de la Tyrosine Kinase Src (très peu abordé)

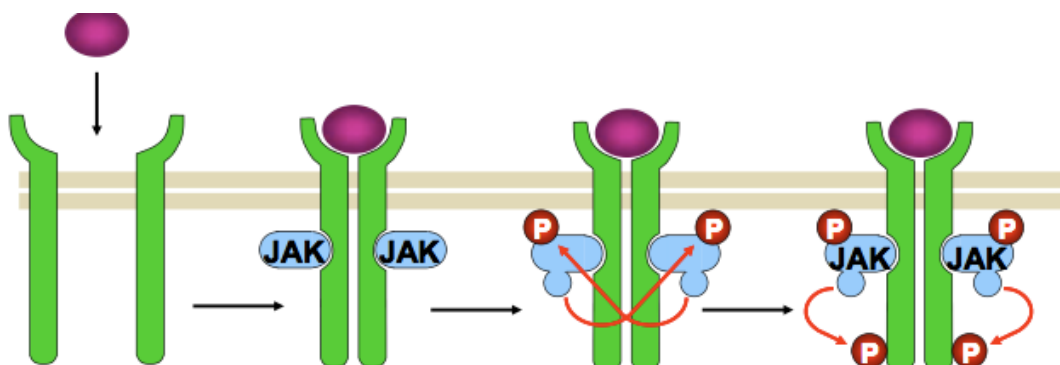
Description du Récepteur à l'EPO :

L'EPO = **Erythropoïétine** est une hormone sécrétée par le Rein dont le rôle est de stimuler la synthèse des Globules Rouges au niveau des progéniteurs de la moelle osseuse.

Le récepteur à l'EPO est un **RcTK (Récepteur couplé à une Tyrosine Kinase)**. C'est une **protéine monocaténaire**, à un seul domaine transmembranaire et comporte un domaine extracellulaire (en N-Term, pour la fixation du ligand) et un domaine intracellulaire (en C-Term, pour la transduction du signal).

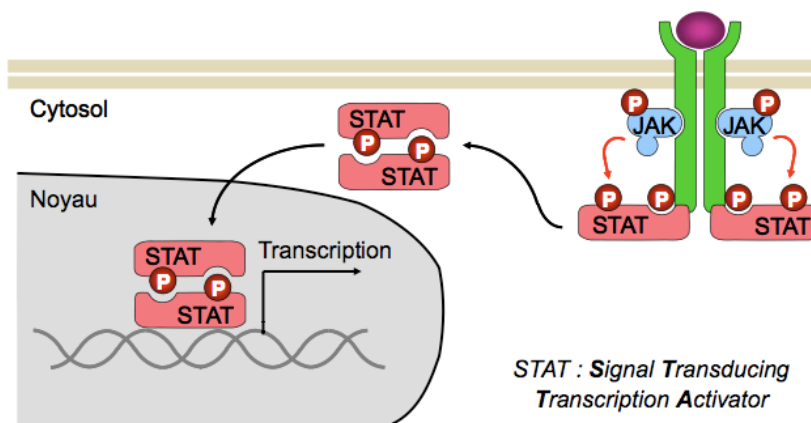
Activation du Récepteur à l'EPO :

1. Le ligand **EPO** arrive
2. La fixation de l'EPO nécessite la **réquisition de 2 récepteurs** : une molécule d'EPO interagit avec 2 récepteurs → **Dimérisation du Rc**
3. **Modification de sa conformation** jusqu'à la queue cytosolique
4. Les **sites de fixation pour des Tyrosine Kinases** au niveau de la queue cytosolique sont démasqués
5. Une Tyrosine kinase **JAK (Just Another Kinase) soluble et inactive** se fixe sur la queue cytosolique de chaque Rc et devient active. *Il y a donc 2 JAK sur le Rc dimérisé (un sur chaque monomère)*
6. Un des JAK phosphoryle l'autre JAK et vice versa sur des résidus Tyrosines = **Autophosphorylation des JAK**
7. Les **JAK phosphorylés phosphorylent la partie C-Terminale** de la queue cytosolique du Rc sur Tyrosines → **Le Rc est phosphorylé**



Voie du facteur de Transcription STAT :

1. **STAT** est un facteur de transcription inactif et soluble dans le cytosol
2. Quand le RcTK est phosphorylé sur Tyrosine, il se fixe sur des résidus Phospho-Tyrosines spécifiques en C-Term de la queue cytosolique du Rc (dans une séquence consensus). *Il y en a un par monomère donc 2 en tout.*
3. **STAT** est phosphorylé par **JAK**
4. **STAT phosphorylé** se détache du **RcTK** et redevient soluble
5. **2 STATs phosphorylés se dimérisent** dans le cytosol → **Activation de STAT**
6. **Migration dans le noyau**
7. **Modulation de l'expression génique**

**Voie des MAPK :**

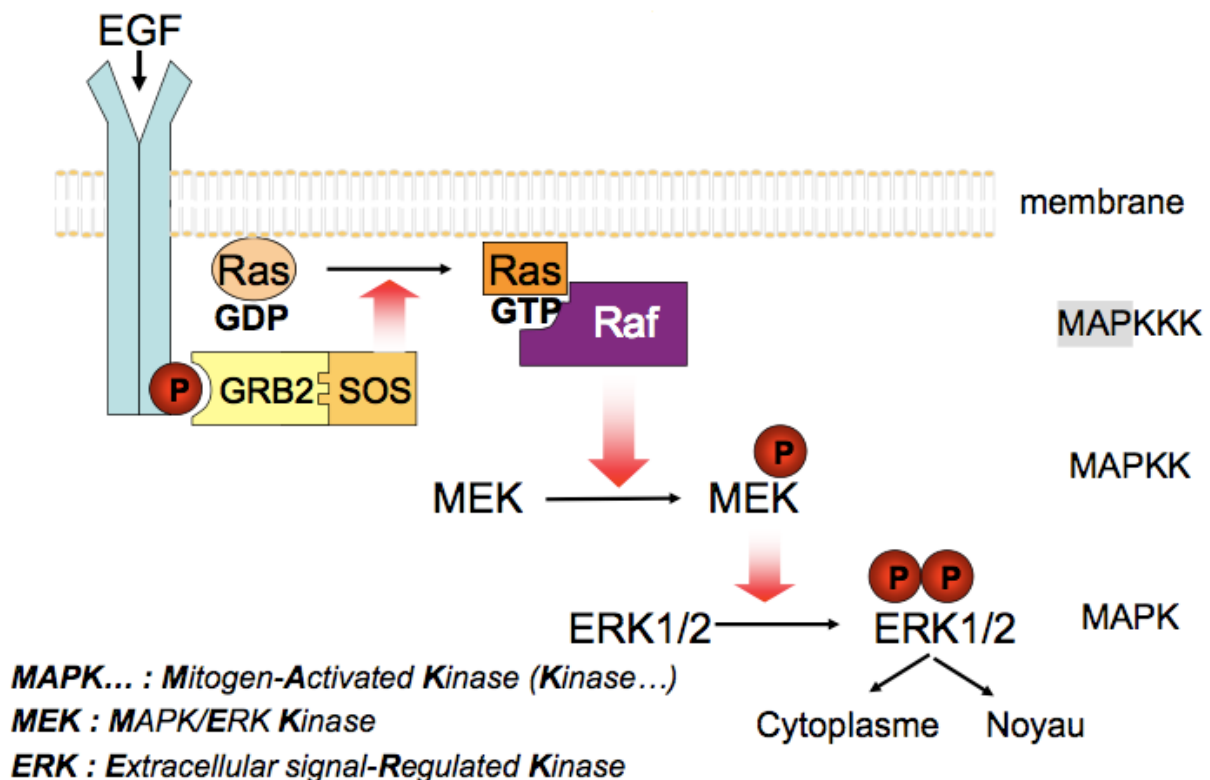
1. **Grb2** se fixe sur une tyrosine phosphorylée spécifique du RcTK *via son domaine SH2*
2. Recrutement de **SOS (= Ras GEF)** qui se fixe à Grb2
3. SOS va agir sur **Ras**
NB : Ras est une protéine G monomérique lié à la face interne de la membrane. Quand elle est inactive, elle fixe une molécule de GDP. Quand elle est active, elle fixe une molécule de GTP.
4. SOS permet le passage de **Ras-GDP** à **Ras-GTP** → **Ras est activé**
5. Ras recrute et fixe une Sér/Thr Kinase nommée **Raf (ou MAP Kinase Kinase Kinase = MAPKKK)**
6. Raf est active, elle phosphoryle/active une Ser/Thr Kinase nommée **MEK (ou MAP Kinase Kinase = MAPKK)**
7. Raf est active, elle phosphoryle/active une Ser/Thr Kinase nommée **Erk (ou MAP Kinase = MAPK)**
8. Erk est active :
- **Phosphorylation de protéines dans le cytosol**

- Pénétration dans le noyau → elle phosphoryle une protéine Elk-1 → Elk-1 forme un complexe avec une protéine SRF (fixée à l'ADN) → Modulation transcriptionnelle.

Notons que pour mettre un terme au signal, une GTPase nommé **GAP** hydrolyse Ras-GTP en Ras-GDP et la rend de nouveau inactive

Interaction avec d'autres voies :

- SOS est aussi activé par le Calcium (=Interaction avec la voie de la PLC γ)
- Raf est inhibé par la PKA (=Interaction avec la voie de l'Adénylate Cyclase)



Voie de la Phospholipase Cy:

1. Le RcTK phosphorylé permet l'activation par phosphorylation d'une **Phospholipase Cy = PLC γ** (par opposition à la Phospholipase C β qui est activée par les RCPG α **mais l'action est la même**)
2. La PLC agit sur un phospholipide membranaire **PIP2 (phosphatidyl Inositol 4,5 DiPhosphate)** → Libération de **DAG** (reste accolé à la membrane) et d'**IP3** (soluble) = **Seconds Messagers**

L'IP3 est soluble, il diffuse dans le cytosol :

1. Fixation de l'IP3 à un **Rc Canal Ionique à Calcium du REG**
2. Libération de **Calcium** dans le Cytosol = **Second Messenger**

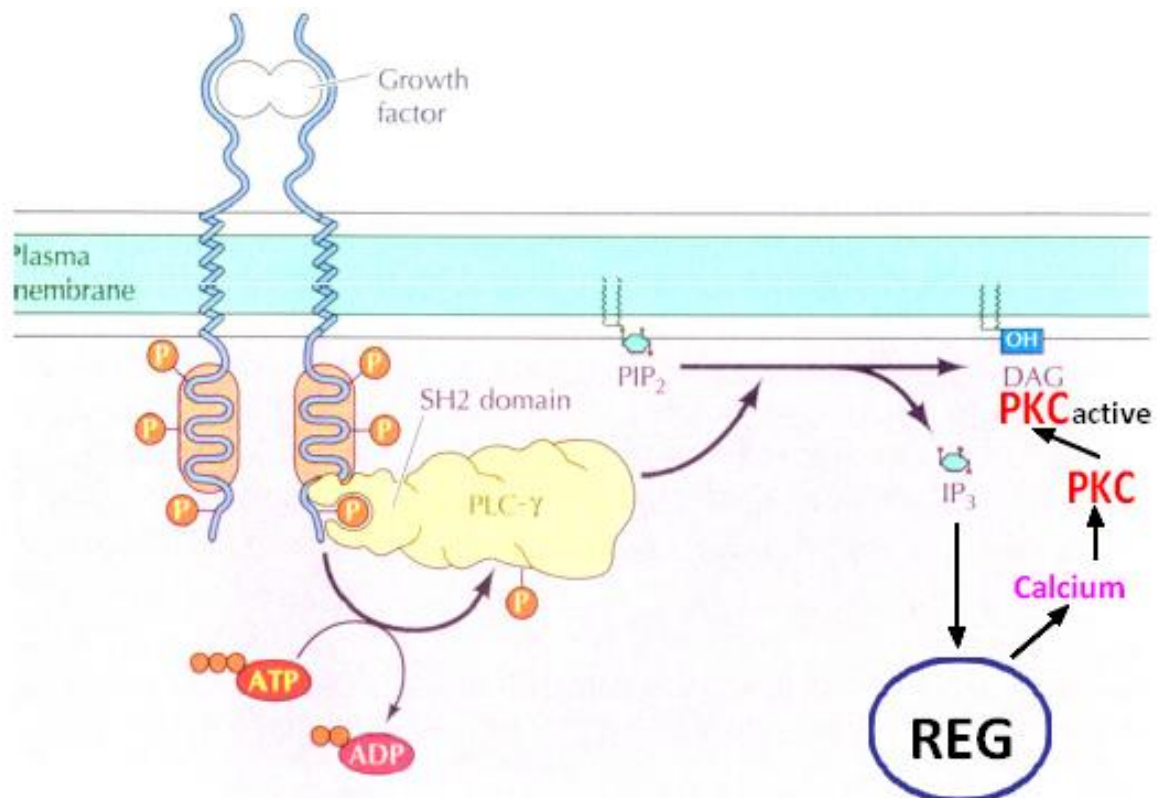
3. Le Calcium va activer toutes les voies Calcium-Dépendantes. Il va notamment se lier à la **Calmoduline** (4 ions Calcium nécessaires) pour former un **complexe Calcium/Calmoduline** qui va modifier l'activité de Kinases appelées CAM-Kinases (CAM = Calmoduline), d'une **NO Synthase**, et d'autres enzymes,...

Le DAG est accolé à la membrane :

1. Le DAG va rencontrer une Sérine/Thréonine Kinase appelée **Protéine Kinase Calcium Dépendante = PKC**

NB : PKC est un hétérotétramère soluble et inactive car elle est constituée de 2 domaines catalytiques et 2 domaines régulateurs qui bloquent l'action des domaines catalytiques.

2. Quand le DAG fixe la PKC, elle se libère de ses 2 domaines régulateurs et devient active. Son activation nécessite aussi la **présence de Calcium**.
3. PKC active va phosphoryler des **protéines dans le cytosol** (interaction avec la voie des MAP Kinases et la voie NFκB), des **facteurs de transcription** dans le noyau,...



Correction **NON OFFICIELLE** de l'Epreuve de Biologie Cellulaire PCEM2, session Juin 2010

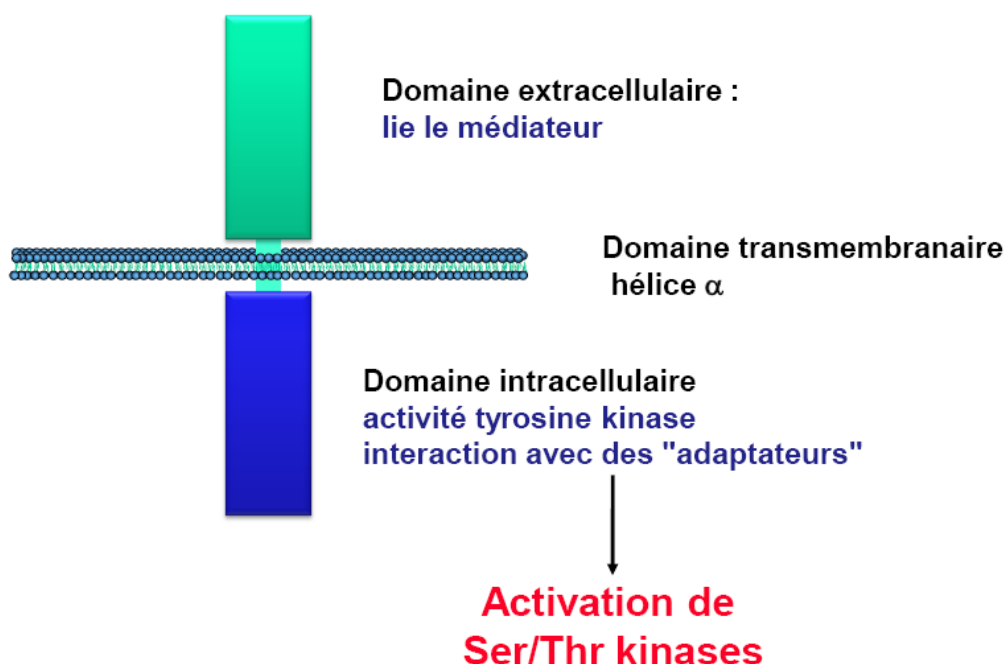
1) Récepteurs Tyrosine Kinase : Structure, Activation, transduction du signal.

Illustrer schématiquement à l'aide du Récepteur à l'Insuline (10 pts)

Structure des Récepteurs Tyrosine Kinase (RTK) classiques :

Les Récepteurs Tyrosine Kinase (RTK) sont des récepteurs à activité enzymatique. Ce sont des **protéines transmembranaires** comportant :

- **un seul domaine transmembranaire** (hélice α)
- **un domaine extracellulaire en N-Term** capable de lier un ligand hydrosoluble.
Ce domaine est glycosylé, et la partie qui lie le ligand possède soit une structure de type riche en Cystéine soit une structure de type Immunoglobuline
- **un domaine intracellulaire** capable de transduire un signal à l'intérieur de la cellule. Quand le ligand est fixé, ce domaine exprime une **activité Tyrosine Kinase**.



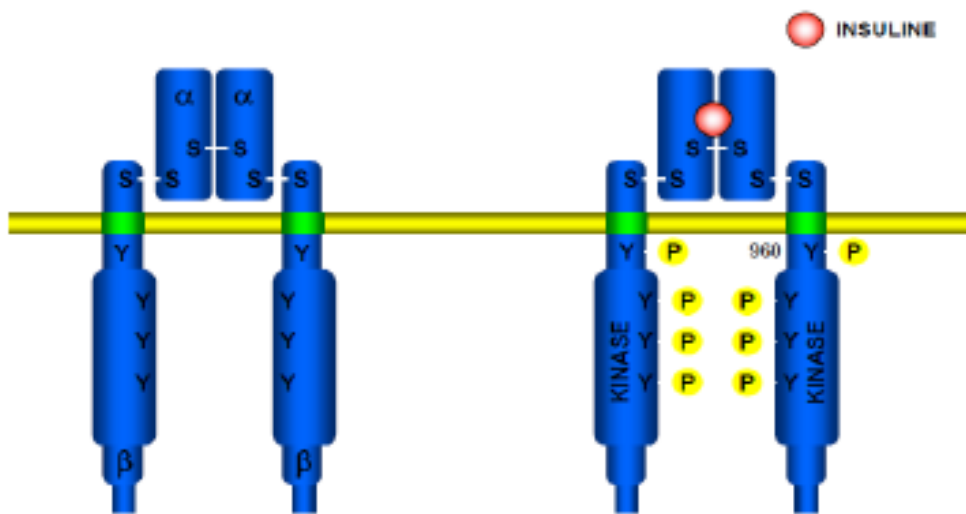
Structure du Récepteur à l'Insuline et à l'IGF-1 (RTK particuliers) :

Les Récepteurs à l'Insuline et à l'IGF-1 sont des doubles dimères ou hétérotétramères.

Chacun des 2 dimères possède :

- **une sous-unité alpha** : totalement extra-cellulaire, qui fixe le ligand
- **une sous-unité bêta** : transmembranaire et dont la partie cytoplasmique possède une **activité Tyrosine Kinase** lorsque le ligand est fixé.

Les **2 unités alpha** de chacun des deux dimères sont reliées par des **ponts disulfure**. C'est aussi le cas concernant la liaison entre la **sous-unité alpha** et la **sous-unité bêta** d'un même récepteur.



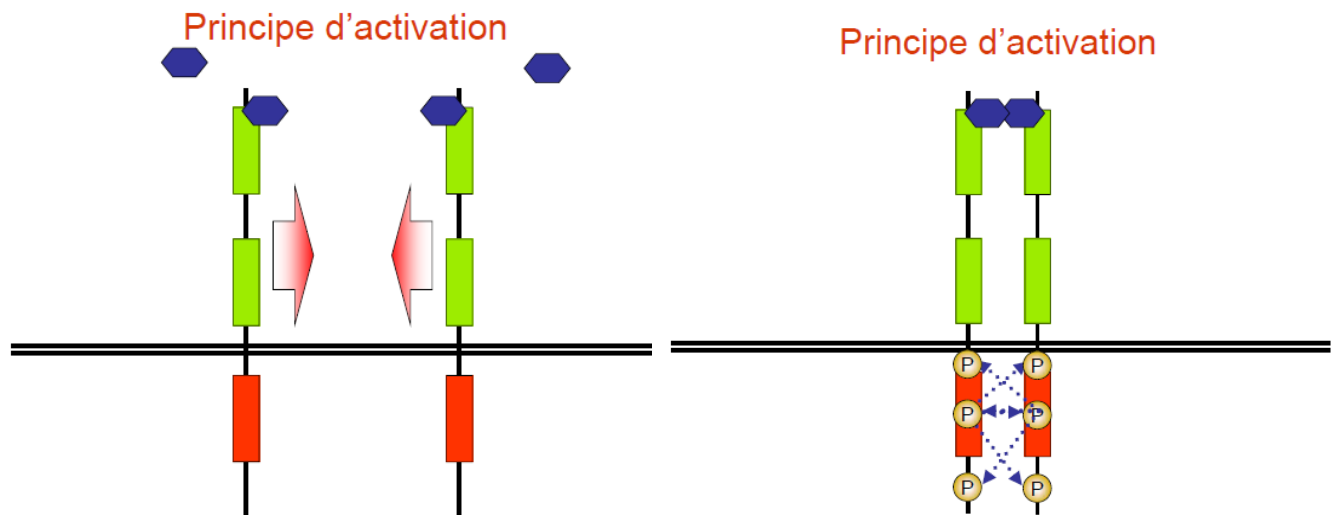
Ligands des RTK :

Il y a l'**Insuline** et l'**IGF-1** qui se fixent des RTK particuliers décrits plus hauts. Les RTK sont des récepteurs pour la plupart des **facteurs de croissance** comme l'EGF, le FGF, le VEGF ou le PDGF.

Activation des RTK :

1. Le ligand arrive et se lie à un récepteur
2. Dimérisation de 2 récepteurs ayant fixé le ligand
NB : Les récepteurs à l'Insuline et à l'IGF-1 sont déjà dimérisés, le dimère lie une molécule d'Insuline
3. Modification de la conformation du récepteur et **expression de l'activité Tyrosine Kinase** au niveau de l'extrémité cytosolique du récepteur (*sous-unité β dans le cas du Récepteur à l'Insuline*)
4. **Autophosphorylation du Récepteur sur des Tyrosines spécifiques**

5. **Activation totale de l'activité Tyrosine Kinase du RTK**
6. Des **Tyrosines Phosphorylées spécifiques** constituent des **points d'ancrage** pour des **protéines intracellulaires dites adaptatrices** qui sont responsables de la **transduction du message** dans à l'intérieur de la cellule. Ces protéines intracellulaires possèdent des **domaines SH2** capables de reconnaître spécifiquement des **résidus Tyrosine Phosphorylées** placée dans une séquence consensus.



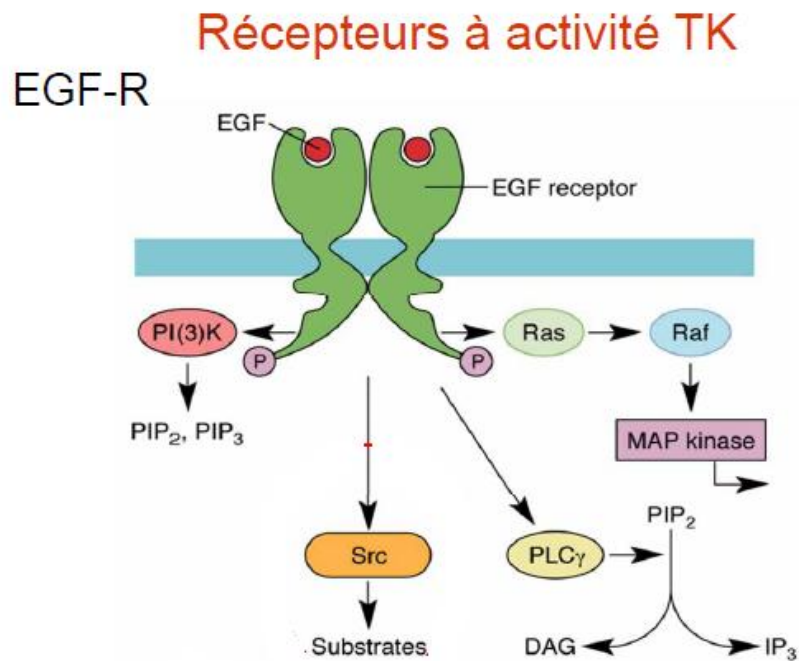
Transduction du Signal par les RTK en général :

Comme pour les RcTK (Récepteurs aux Cytokines et à l'EPO), L'activation des RTK va déclencher 4 voies principales :

- **La voie de la Kinase Src** : *Src est activé par le RTK phosphorylé → Phosphorylation de protéines → Réponse Biologique (très peu abordé)*
- **La voie de la Phospholipase Cy** : voir « 2 » du sujet de juin 2011 sur le Rc à l'EPO
- **La voie des MAP Kinases** : voir « 2 » du sujet de juin 2011 sur le Rc à l'EPO
- **La voie de la PI3K**

Le **récepteur à l'Insuline** est un peu particulier, il va surtout activer 2 grandes voies de signalisation :

- **La voie des MAP Kinases**
- **La voie de la PI3 Kinase (PI3K)**



Voie de Signalisation du Récepteur à l'Insuline (IR) :

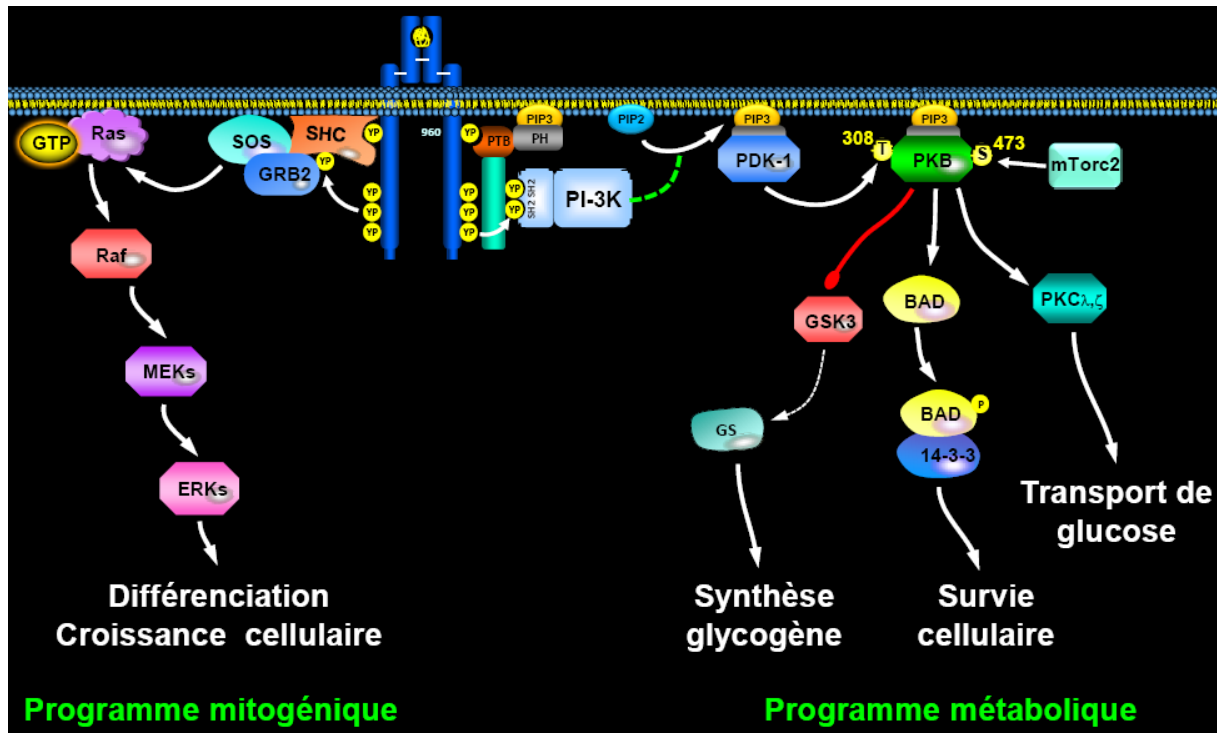
Une fois que l'IR s'est autophosphorylé, son affinité pour certaines molécules adaptatrices intracellulaire augmente → Les **protéines adaptatrices IRS et SHC** se fixent sur des **Tyrosines Phosphorylées spécifiques** → Ces protéines sont alors **phosphorylées** par le récepteur sur des résidus Tyrosine.

Voie des MAP Kinases :

La **protéine Grb2** se fixe sur **IRS ou SHC phosphorylé**, et la **voie des MAPK** est enclenchée (*voir « 2 » du sujet de juin 2011 sur le Rc à l'EPO*)

Voie de la PI3K :

1. **IRS phosphorylé** fixe une kinase appelée **Phosphatidyl Inositol 3 Kinase = PI3K**. Elle contient un domaine p110 catalytique et un domaine p85 régulateur par lequel se fixe IRS.
2. La **PI3K** a la capacité de phosphoryler en position 3 un phospholipide membranaire nommé **PIP₂ (Phosphatidyl Inositol 4,5 DiPhosphate)** en **PIP₃ (Phosphatidyl Inositol 3,4,5 Tri Phosphate)**.
3. PIP₃ est un point de fixation pour 2 Sérine/Thréonine Kinases en particulier :
 - PKB = AKT
 - PDK
4. **PDK phosphoryle PKB=AKT**
5. **PKB phosphorylée est active** et phosphoryle de nombreuses protéines cytosoliques et nucléaires



NB :

Sur la droite on voit le complexe mTorc2 qui phosphoryle PKB (car en vrai PKB doit être phosphorylé par PDK ET par mTorc2 pour être activé) mais ce n'est pas du tout dit dans le cours donc → à oublier

On peut aussi oublier toutes les protéines activées/inhibées par PKB.

Réponse Biologique :

Voie MAPK : Différenciation, Prolifération, Croissance,... (effets au niveau nucléaire +++)

Voie PI3K : ↗ du transporteur du glucose Glut 4 à la membrane, ↗ Lipogénèse, ↘ Lipolyse, ↗ Glycogénogénèse, ↘ Glycogénolyse, ↗ Glycolyse, ↘ Néogluco-génèse

2) A l'aide d'un exemple de stress cellulaire de votre choix, décrire un mécanisme de régulation de l'homéostasie cellulaire

→ Hors programme

Correction **NON OFFICIELLE** de l'Épreuve de Biologie Cellulaire PCEM2, session Juin 2010

1) Récepteur de surface de type protéine G : décrire leur structure et les différentes voies du signal intracellulaire

Description du Récepteur Couplé aux Protéines G (RCPG) :

Voir « 1) » du sujet de Décembre 2011 sur les récepteurs adrénergiques

Principaux ligands : Glucagon (Foie et TA), Adrénaline, Vasopressine, LH et FSH, ACTH, TSH,...

Classification des RCPG :

On peut classer les Protéines G par rapport à leurs **ligands** :

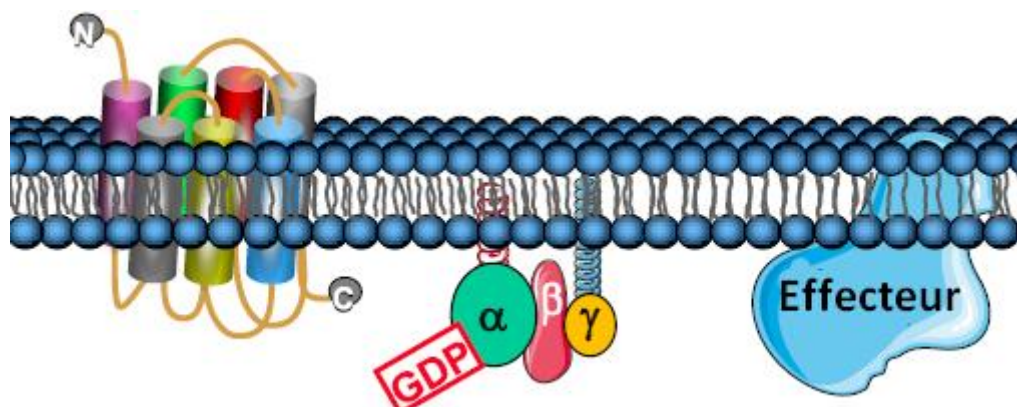
- **Groupe I** : lient des hormones surtout (Adrénaline, Noradrénaline, TSH, LH, FSH, bcp d'autres...), des neurotransmetteurs (Dopamine, GABA, AcétylCholine,...), et d'autres substances,...
- **Groupe II** : lient des hormones comme la Calcitonine, la Parathormone,...
- **Groupe III** : lient le Glutamate et le Calcium

On peut aussi classer les RCPG par rapport à la **boucle intracellulaire** liant la protéine G : soit C1, soit C2, soit C3.

Il existe aussi des RCPG de type **PAR (Protease Activated Receptor)** : une **protéase** clive la partie N-Term du RCPG → Libération d'une **séquence d'Acides Aminés** en N-Term du RCPG clivé → Cette **séquence endogène** en N-Term du RCPG fait office de ligand et active le RCPG

Description de la Protéine G :

Voir « 1) » du sujet de Décembre 2011 sur les récepteurs adrénergiques



Principales classes de Protéines G :

Il existe plusieurs types de Protéines G. Cette diversité est due à la **sous-unité α** qui existe sous plusieurs formes, dont les principales sont les formes :

- α_s : **active** l'Adénylate Cyclase et des canaux Calcium
- α_i : **inhibe** l'Adénylate Cyclase et active des canaux Potassium
- α_q : **active** la Phospholipase C β
- α_o : **active** la Phospholipase C β et active des canaux Calcium et Potassium
- α_t : **active** la GMPc Phosphodiesterase des cellules à bâtonnet de la rétine
- α_{olf} : **active** l'Adénylate Cyclase des neurones sensoriels olfactifs

Activation du RCPG :

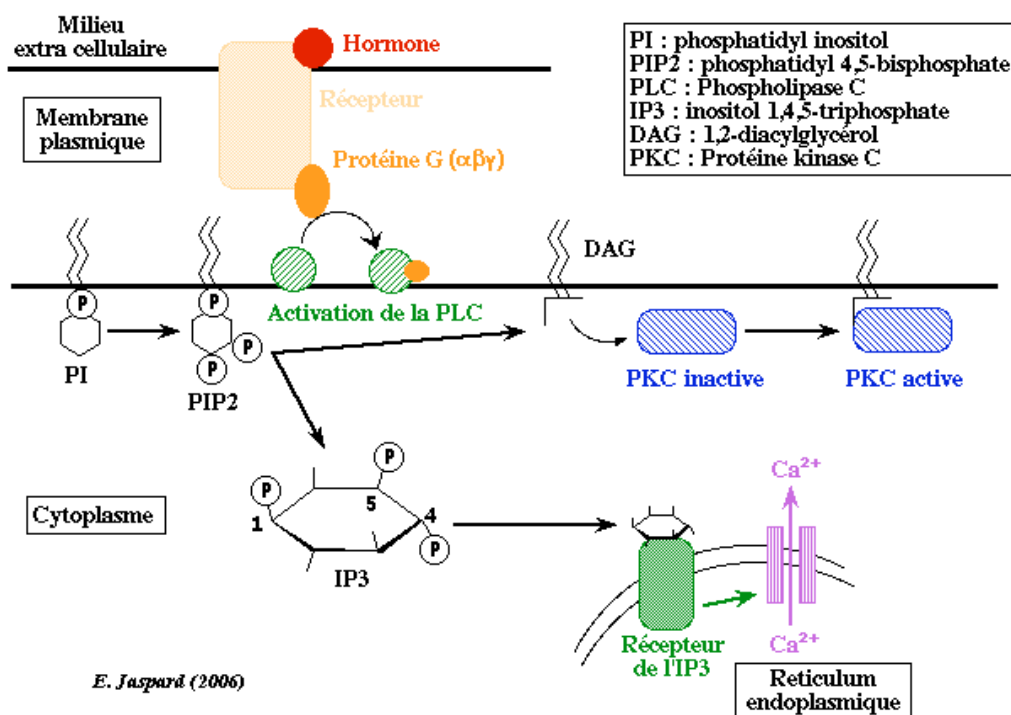
Voir « 1) » du sujet de Décembre 2011 sur les récepteurs adrénergiques

L'Effecteur Primaire activé par la protéine G peut être :

- L'Adénylate Cyclase qui est soit activée par α_s (ou α_{olf} dans les neurones sensoriels de l'olfaction), soit inhibée par α_i
- La Phospholipase C β qui est activée par α_q (ou α_o)
- La GMPc Phosphodiesterase qui est activée par α_t dans les cellules en bâtonnets de la rétine
- D'autres...

La **sous-unité α** agit aussi sur des canaux ioniques différents selon leur nature.

Transduction du Signal :



1. Voie de l'Adénylate Cyclase → AMPc → PKA

Voir « 1) » du sujet de Décembre 2011 sur les récepteurs adrénérgiques

2. Voie de la Phospholipase C β → IP3/Calcium + DAG → PKB/Calmoduline

Voir « 2) » du sujet de Juin 2011 sur les récepteurs EPO et la voie PLC γ (qui fonctionne pareil que la PLC β à la différence de leur mode d'activation)

3. Voie de la GMPc Phosphodiesterase des cellules en bâtonnet de la rétine :

Les photons activent le Récepteur couplé à la P $G_{\alpha t}$ → Activation de la GMPc Phosphodiesterase → Formation de GMP à partir de GMPc → Modulation de l'activité de canaux ioniques → modulation de la sécrétion de neurotransmetteurs responsables de la vision (par les bâtonnets)

4. D'autres effecteurs peuvent être activés, déclenchant d'autres voies de signalisation (non décrites)

2) Jonctions Communicantes (GAP Junctions) : Structure et Fonction (10 pts)

Présentation : Les GAP Junctions ou Jonctions Communicantes ou Nexus sont impliquées dans la **jonction par contact** entre 2 cellules.

Ce sont des canaux ou pores dans la membrane des cellules, qui relient le cytoplasme de deux cellules adjacentes. Elles permettent la **communication intercytoplasmique**.

En effet, ces pores permettent le passage de **molécule dont le poids moléculaire est inférieur à 1000/1500 Da** (ions, protéines, acides nucléiques,...).

Structure :

La protéine de base est la **connexine**.

6 connexines forment **1 connexon**.

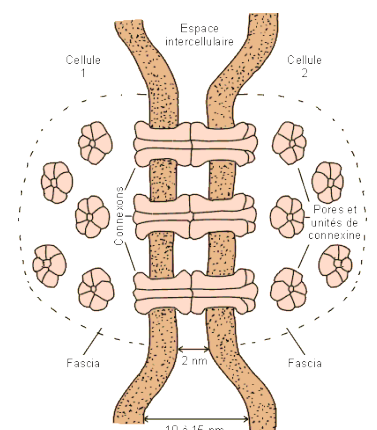
2 connexons (portés par deux cellules adjacentes) forment un **canal**.

Ces canaux existent sous des **configurations ouverte ou fermée** et le passage d'une configuration à l'autre est modulable.

Fonction :

Elles permettent le **couplage électrique et métabolique** des cellules par **diffusion d'ions et de molécules** par les GAP Junctions.

La contraction des cardiomyocytes est due à la diffusion d'ion Calcium à travers les GAP Junctions.



Correction **NON OFFICIELLE** de l'Épreuve de Biologie Cellulaire PCEM2, session Septembre 2009

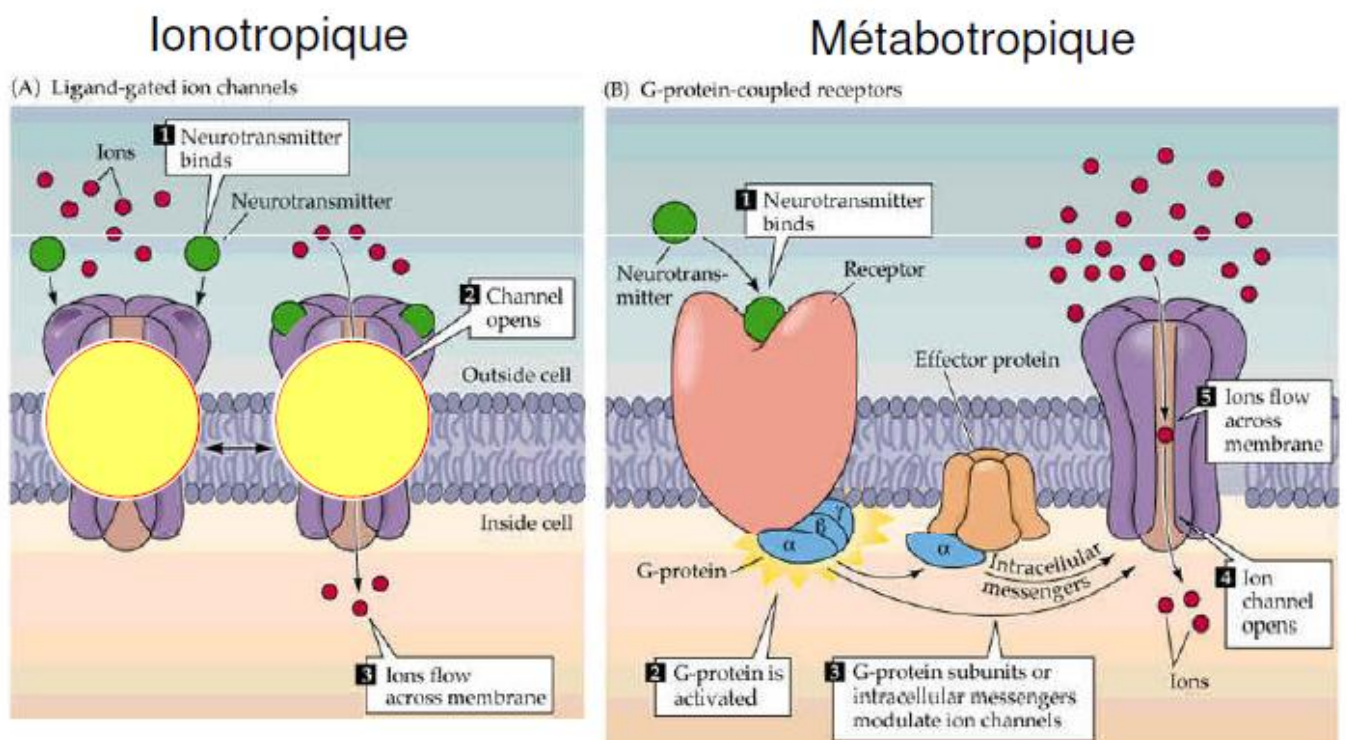
1) Récepteurs de l'AcétylCholine : Localisation, structure, Fonction (10 pts)

Introduction :

L'**AcétylCholine** est un neurotransmetteur très important du *Système Nerveux Central et Périphérique* (notamment dans la fonction musculaire et les fonctions végétatives).

L'AcétylCholine exerce ses actions en se liant à deux types de récepteurs différents : les **Récepteurs Nicotiniques** et les **Récepteurs Muscariniques**.

Ces deux types de récepteurs diffèrent par leur expression tissulaire, leur structure ou encore leurs effets sur la cellule. Mais ils font tous deux partie de la famille des **Récepteurs Canaux Ioniques**.



I/ Récepteur Nicotinique à l'AcétylCholine

a) Structure

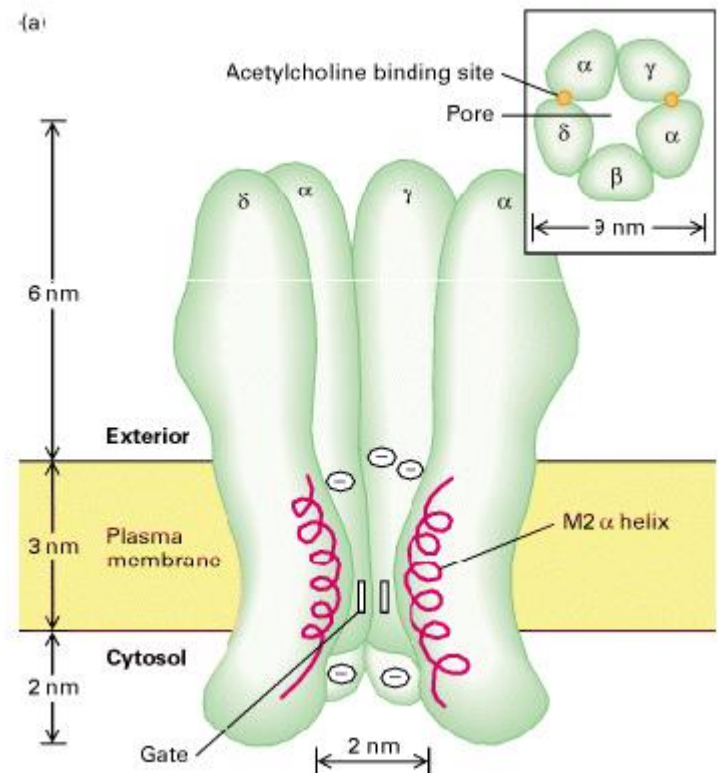
C'est un **Récepteur Canal Ionique de type Ionotropique** : le récepteur est un **canal** et la fixation de l'AcétylCholine modifie directement la conformation du Récepteur/Canal ce qui modifie sa **conductance** à certains ions.

C'est un **pentamère** composé de :

- 2 sous-unités α
- 1 sous-unité β
- 1 sous-unité γ
- 1 sous-unité δ

Chaque sous-unité possède **4 segments transmembranaires (de M1 à M4)** en hélice α .

Les hélices α M2 de chacun des monomères se regroupent pour former un **canal**.



Il existe 2 types de Récepteurs Nicotiniques : **N1 et N2**

b) Activation

Son activation nécessite la fixation de **2 molécules d'AcétylCholine** qui se fixent entre α et δ ou entre α et γ .

Son ouverture et sa fermeture dépend de **8 acides aminés** : 4 sur la sous-unité δ et 4 sur la sous-unité β .

c) Conduction

La transmission du signal est **rapide** : *le ligand module directement le canal*

d) Expression Tissulaire

Les **Récepteurs Nicotiques N1** représentent **10% des récepteurs cholinergiques du SNC** et sont aussi très présents dans le **SNP**.

Les **Récepteurs Nicotiques N2** sont présents au niveau de la **jonction neuromusculaire** : au niveau des **muscles squelettiques**

e) Fonction : **Uniquement Excitateur**

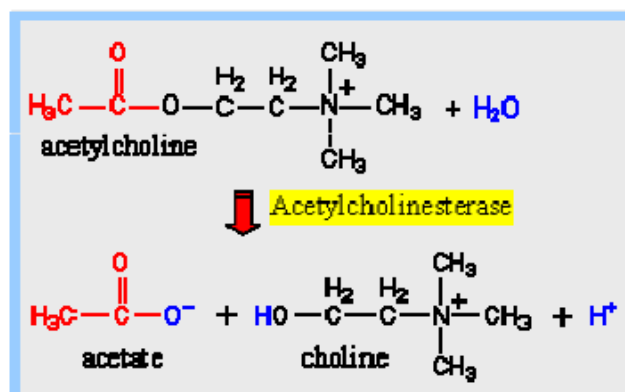
Outre son rôle de neurotransmission d'un neurone à l'autre, les récepteurs nicotiques sont retrouvés au niveau de la **jonction neuromusculaire** et **permettent la contraction musculaire** :

1. Un **neurone moteur** relargue au niveau de la terminaison de son axone l'**AcétylCholine** dans la **fente synaptique**
2. L'**AcétylCholine** se fixe sur un **récepteur nicotinique** présent sur le sarcolemme (membrane plasmique) d'une fibre de muscle squelettique
3. Ouverture d'un **Canal Sodium** → **Entrée de Sodium dans la cellule** (dans son sarcoplasme)
4. **Dépolarisation du sarcolemme** → **Propagation le long de la membrane jusqu'au Tubule T**
5. Ouverture de **Canaux voltage dépendant à la Dihydropyridine** du Tubule T → **Entrée d'un peu Calcium** dans le Sarcoplasme
6. Le Calcium se lie au **récepteur à la Ryanodine** du **Réticulum Sarcoplasmique**, qui sont des **canaux Calcium dépendant** → **Sortie massive de Calcium du RS vers le Cytosol**
7. **Contraction musculaire**

NB : En pharmacologie, les curares bloquent les récepteurs nicotiques

f) Arrêt du Signal :

L'**AcétylCholine** a une faible affinité pour le récepteur nicotinique, il se dissocie rapidement. L'enzyme **Cholinestérase** dégrade ensuite l'**AcétylCholine** en Choline + Acétate.



II/ Récepteur Muscarinique à l'AcétylCholine

a) Structure

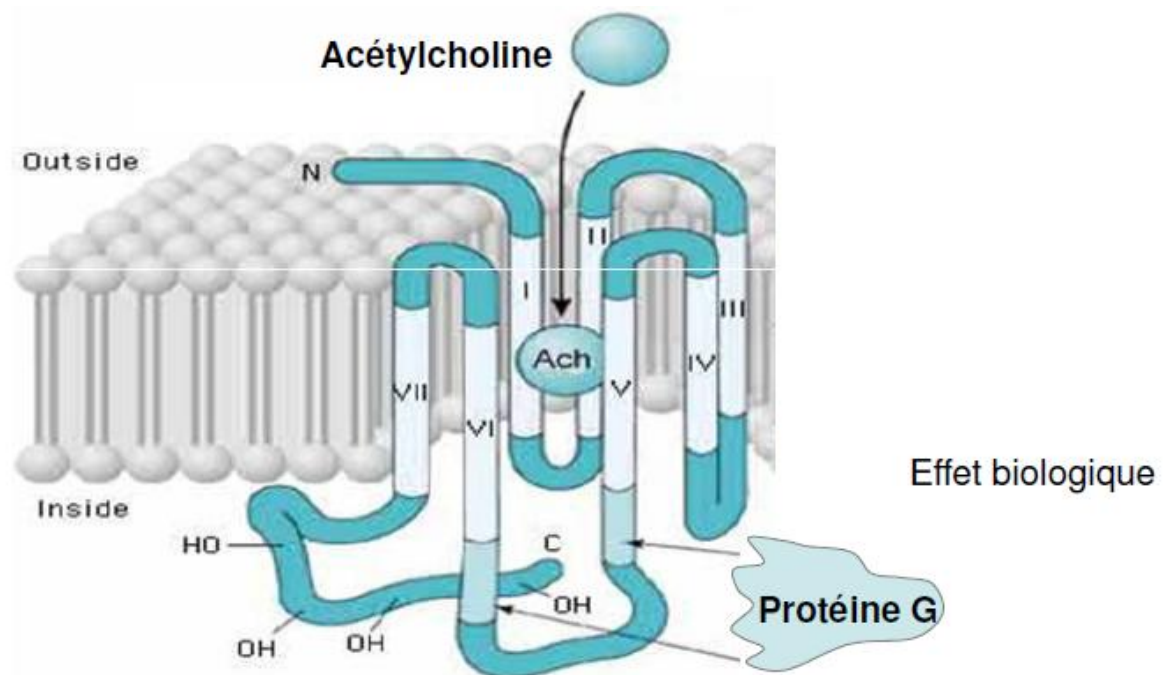
C'est un **Récepteur Métabotrope** : c'est-à-dire que c'est **Récepteur Couplé à une Protéine G (RCPG)** capable de moduler des canaux ioniques (récepteur canal ionique) et d'autres effecteurs (Adénylate Cyclase, PLC β)

La structure du **RCPG** et de la **Protéine G** est celle décrite dans le « 1) » du sujet de Décembre 2011

Les Protéines G associées aux Récepteurs Muscariniques sont principalement de 2 types : α_i et α_q .

NB : Il existe aussi des Récepteurs Muscariniques couplés à des Protéines G α_s .

Il existe 5 types de Récepteurs Muscariniques : **M1, M2, M3, M4 et M5**



Activation :

L'activation du RCPG est celle décrite dans le « 1) » du sujet de Décembre 2011

c) Conduction

La transmission du signal est **plus lente** que pour les récepteurs nicotiniques : il y a un intermédiaire qui est la PG.

d) Expression Tissulaire

Les Récepteurs Nicotiques représentent **90% des récepteurs cholinergiques du SNC** et sont aussi très présents dans le **SNP**.

Ils se trouvent aussi au niveau du **Muscle Cardiaque**, des **cellules endothéliales**, de muscles lisses et de nombreuses **autres cellules sensibles à l'action du système nerveux parasympathique** (glandes, ...)

e) Fonction : Effet Excitateur ou Inhibiteur

Ce sont les récepteurs responsables de l'action de l'AcétylCholine relarguée par les neurones du **système nerveux parasympathique**.

Dans le cas d'une **Protéine G_i** (M₂, M₄) : l'effet est une **inhibition de l'Adénylate Cyclase** et donc une diminution de l'AMPC dans la cellule + une **ouverture de canaux K⁺**.

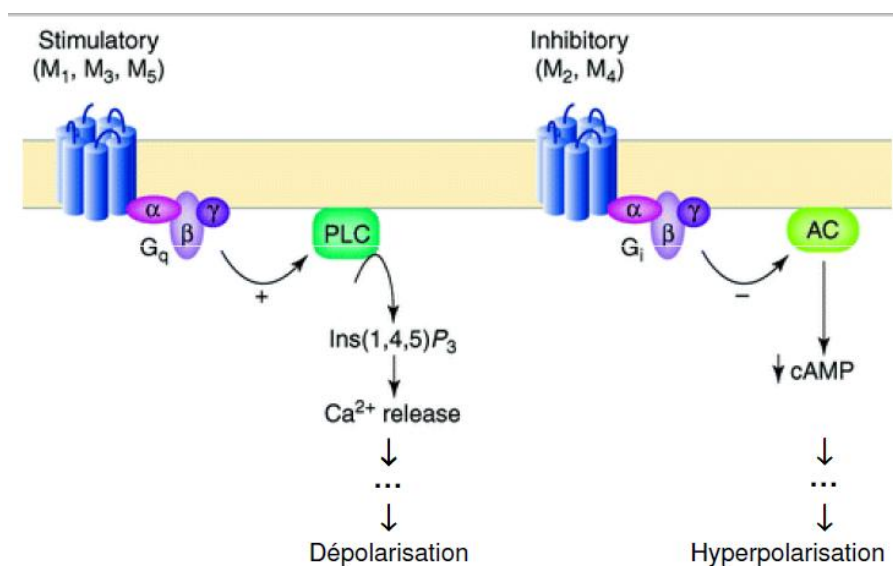
→ **Hyperpolarisation** → **Effet Inhibiteur**

Dans le cas d'une **Protéine G_q** (M₁, M₃, M₅) : l'effet est **activation de la Phospholipase C β** et donc une activation de PKC et une augmentation du calcium intracellulaire.

→ **Dépolarisation** → **Effet Excitateur**

Dans le cas d'une **Protéine G_s** (M₁ ?) : l'effet est une **activation de l'Adénylate Cyclase** et donc une augmentation de l'AMPC dans la cellule + une **ouverture de canaux Calciques**.

→ **Dépolarisation** → **Effet Excitateur**



f) Arrêt du Signal

voir « 1) » du sujet de Décembre 2011

2) Récepteurs Intra-cellulaires : Structure, Fonction, Régulation

Introduction :

Les **récepteurs intra-cellulaires ou nucléaires** forment une superfamille de protéines **solubles à l'intérieur de la cellule** : soit dans le cytoplasme, soit dans le noyau.

Leurs ligands sont des **molécules hydrophobes (lipophiles)** capables de traverser la membrane plasmique.

La liaison du Récepteur avec le ligand constitue un **facteur de transcription** qui va agir dans le noyau sous forme de dimère en *se fixant à l'ADN* pour moduler la transcription de certains gènes et ainsi exercer des effets sur le métabolisme, la prolifération, la différenciation,...

Les Ligands :

Ce sont des **molécules hydrophobes (lipophiles)** qui sont capables de traverser la membrane plasmique afin de se retrouver à l'intérieur de la cellule :

- **Les Hormones Stéroïdiennes** : Stéroïdes Gonadiques (Androgènes, Oestrogènes, Progestérone) et Corticostéroïdes (Cortisol et Aldostérone)
- **Les Hormones Thyroïdiennes** : T3 (Triiodothyronine) et T4 (Thyroxine)
- **Les Rétinoïdes** : dérivés de la Vitamine A
- **La Vitamine D**
- **Les Eicosanoïdes** : Prostaglandines, Prostacyclines, Thromboxanes et Leucotriènes
- **Les Acides Gras Insaturés provenant de l'alimentation** (ω 2, ω 3, ω 6 ω 9)
- D'autres (Phosphatidylinositols, Acides Biliaires,...)

Certains ligands sont synthétisés par la cellule elle-même : on parle d'**Intracrinie**.

Structure :

Un Récepteur Intracellulaire possède dans sa structure plusieurs domaines :

- **Domaine A/B = Domaine de Trans-Activation** : Présence d'un **domaine AF-1** capable d'interagir avec des **cofacteurs (co-represseurs ou co-activateurs)** pour moduler l'expression d'un gène.

AF-1 exerce ses fonctions de **trans-activation** indépendamment de la liaison ou non d'un ligand → **Régulation par phosphorylation uniquement**.
Le domaine A/B est très variable, il porte la **spécificité du récepteur**.

- **Domaine C = Domaine DBD** : C'est le **domaine de liaison à l'ADN** au niveau de **séquences HRE (élément de réponse à l'hormone)** situés sur les promoteurs de gènes.

Le DBD contient **2 doigts de Zinc** (*boucle d'acides aminés contenant un atome de Zinc stabilisé par 4 cystéines*)

On retrouve aussi une **séquence D-Box** (*au niveau de la base du 2^{ème} doigt de zinc*) impliquée dans la **dimérisation** du récepteur ; et une **séquence P-Box** (*au niveau de la base du 1^{er} doigt de zinc*) impliquée dans la **liaison à l'ADN**.

C'est un **domaine très conservé** dans la superfamille des récepteurs nucléaires.

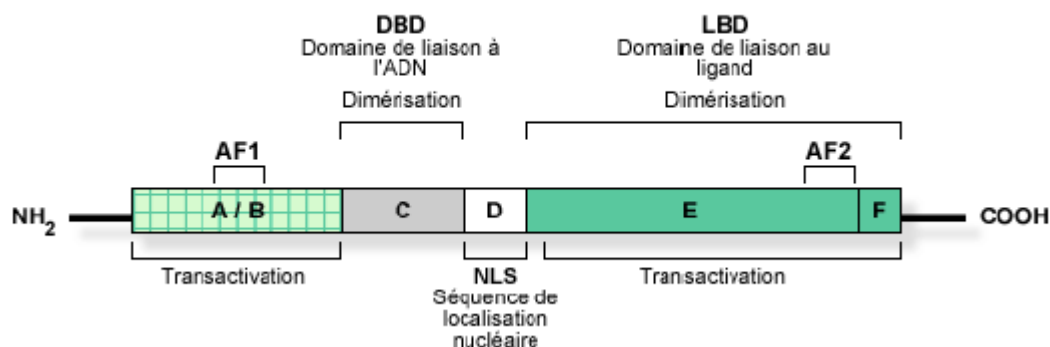
- **Domaine D = Séquence NLS (Séquence de localisation nucléaire)** : permet **d'adresser le récepteurs vers le noyau** (en l'absence de ligand, le domaine est masqué)

- **Domaine E/F = Domaine LBD** : C'est le **domaine de liaison au ligand**. Il est aussi impliqué dans la **dimérisation du récepteur**.

Il contient un **domaine AF-2** de trans-activation capable d'interagir avec des **cofacteurs**. Il est, lui, dépendant de la fixation du ligand au récepteur.

Sa séquence est assez **conservée dans la superfamille des récepteurs nucléaires**.

Structure d'un monomère :



Classification des Récepteurs Nucléaires :

- **Groupe 1** = liaison à l'ADN sous forme d'hétérodimère sur des *Séquences HRE répétées séparées par un nombre variable de nucléotides* : AGGTCA.....AGGTCA

Ils sont localisés **dans le noyau**.

Ce sont les Récepteurs à l'Acide Rétinoïque (RXR), aux Hormones Thyroïdiennes, à la Vit D, PPARs

- **Groupe 2** : liaison à l'ADN sous forme d'homodimère sur des *Séquences répétées directes* : ... AGGTCA-AGGTCA.....

Ils sont localisés **dans le cytosol**.

Ce sont des Récepteurs orphelins dont les ligands n'ont pas été identifiés.

- **Groupe 3** : liaison à l'ADN sous forme d'homodimère sur des *Séquences palindromiques séparées* : AGGTCA.....TGACCT

Ils sont localisés **dans le cytosol**.

Ce sont les Récepteurs aux hormones stéroïdiennes.

- **Groupe 4** : liaison à l'ADN sous forme de monomère sur des *Séquence simple*.
C'est une exception rare.

Ce sont des Récepteurs orphelins.

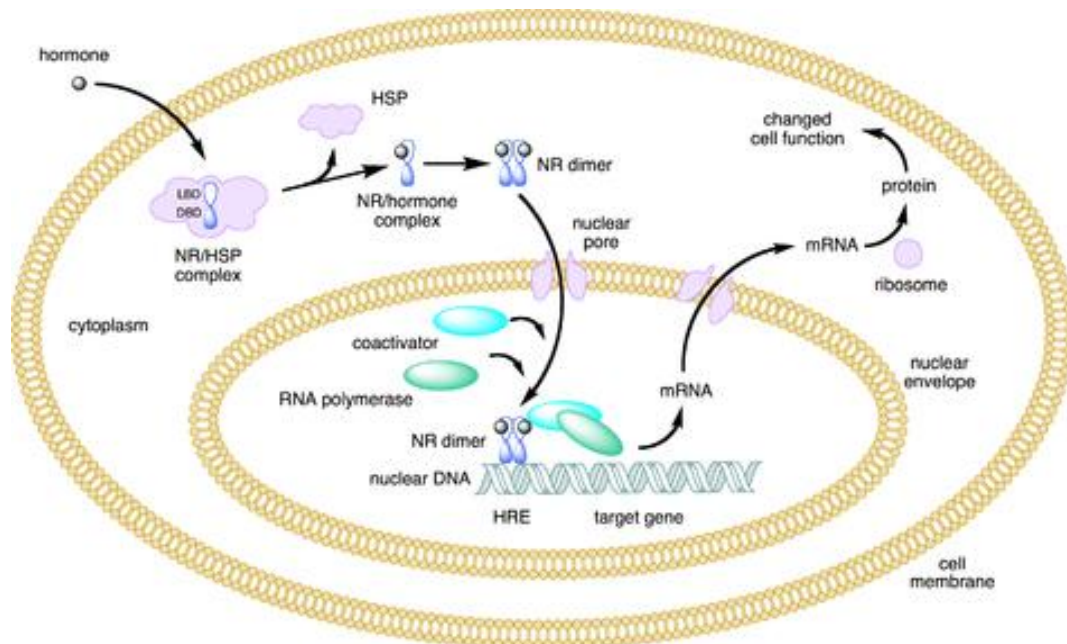
Mécanisme d'action :

Les **Récepteurs Nucléaires situés dans le cytosol (Groupe 2 et 3)** sont des monomères inactifs liés à des **protéines chaperonnes Hsp (Heat Shock Proteine = Protéines de Choc Thermique)** qui empêchent leur dimérisation et leur migration dans le noyau.

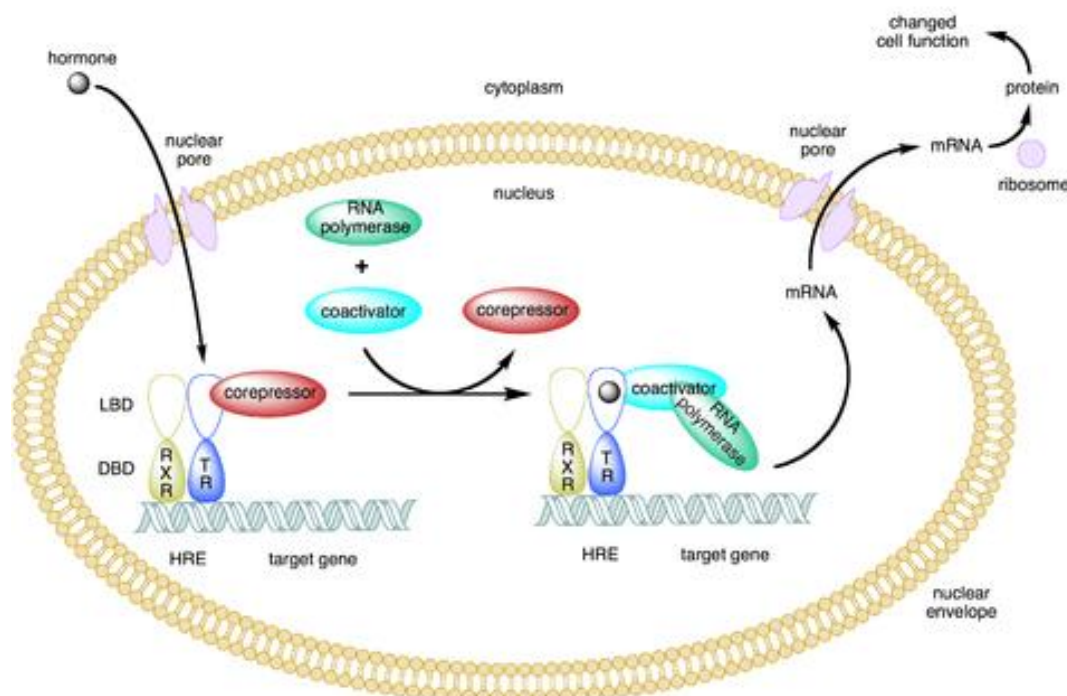
En présence de ligand :

1. Le **ligand** se fixe sur la zone E/F (LBD) du récepteur
2. Les **protéines chaperonnes Hsp** se dissocient du récepteur
3. **Migration du Récepteur dans le noyau**
4. **Dimérisation** grâce aux domaines C et E/F du récepteur
5. **Liaison à l'ADN** au niveau des séquences HRE des promoteurs de gènes
6. **Interaction avec la machinerie basale de transcription (ARN-Polymérase/TF-II)** soit directement soit grâce à des cofacteurs (co-activateurs)
7. **Activation de la transcription du gène en ARN**

Il existe aussi des **séquences nHRE** qui inhibent la transcription du gène cible lorsque le complexe hormone/récepteur s'y lie.



Les Récepteurs Intracellulaires présents dans le noyau (Groupe 1) sont eux en permanence liés à une séquence HRE de l'ADN sous forme de dimères (ex : *RXR-PPAR*) mais **inactifs** tant que le ligand ne s'y fixe pas (car ils lient des co-répresseurs). *C'est le cas des PPARs par exemple.*



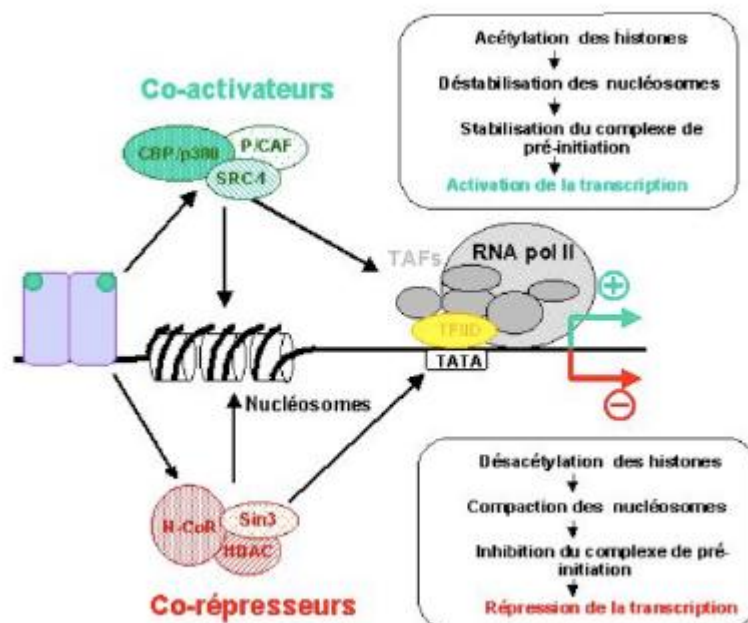
Régulation :

Selon le ligand fixé, le récepteur intracellulaire adopte une configuration qui lui permet d'interagir avec des **co-activateurs** ou des **co-répresseurs**.

Les **co-activateurs** vont favoriser la transcription du gène cible par acétylation des histones, par le recrutement du complexe ARN-Polymérase/TF-II, par le recrutement du complexe SWI/SNF,...

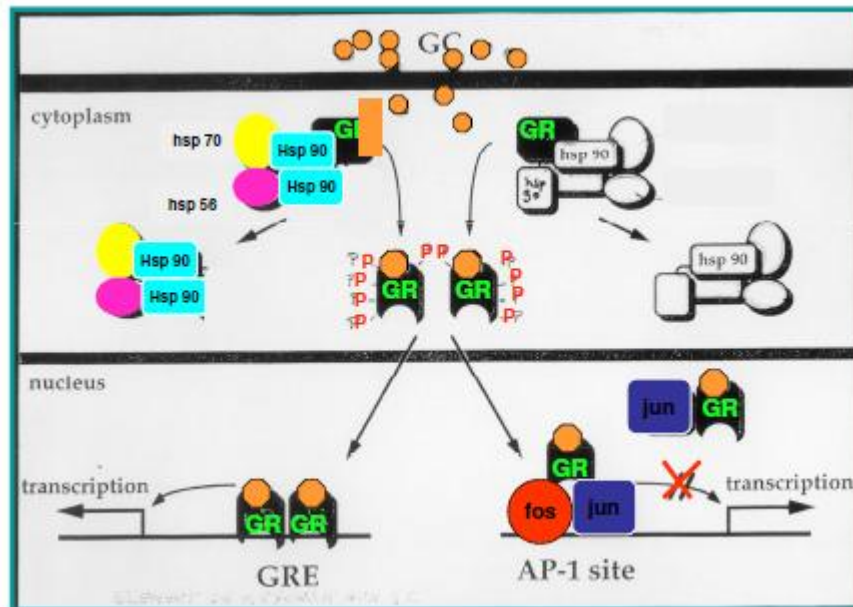
Les **co-répresseurs** vont réprimer la transcription du gène cible par désacétylation des histones, par inhibition du recrutement du complexe ARN-Polymérase,...

Cependant, la modulation de l'expression des gènes est toujours une balance entre stimulation et répression de la transcription.



Les Récepteurs Intracellulaires peuvent moduler l'expression des gènes de manière indirecte :

- ils peuvent se lier sous forme de monomères ou de dimères à des **facteurs de croissance** (comme le complexe Fos/Jun) afin de **moduler leur action sur la transcription**
- ils peuvent se lier à des protéines qui inhibent l'action des Récepteurs Intracellulaires.



En réalité, il existe 3 états d'activation des récepteurs intracellulaires : **actifs**, **inactifs** et **partiellement actif**.

Il existe donc des molécules appelées **SRM** ou **Selective Receptor Modulator** qui sont capables de se lier aux récepteurs intracellulaires et d'induire une **conformation partiellement active**. En fonction de l'affinité du récepteur induite par le SRM pour les co-activateurs et les co-represseurs et la concentration de ces co-activateurs et co-represseurs dans les différentes cellules, le récepteur aura **soit une activité de repression soit d'activation de l'expression génique**.

→ **Donc selon le type cellulaire, les SRM vont permettre aux récepteurs intracellulaires d'exercer des actions différentes.**

Bonus : PPARs

→ PPARs : Structure, Mécanismes d'action, fonction

Introduction :

Les **PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptor)** sont des **protéines de la superfamille des récepteurs nucléaires** présents dans le noyau de toutes les cellules de l'organisme. Lorsqu'ils lient leurs ligands, ils agissent comme des **facteurs de transcription**.

Leur nom provient du fait qu'ils stimulent la prolifération des peroxisomes (organites qui dégradent des lipides).

Ligands :

Ce sont des **AG circulants** provenant l'alimentation, les **Eicosanoïdes** (Prostanoïdes et Leucotriènes) et certains **Polyphénols**.

Les PPARs lient aussi des molécules synthétiques comme les **Fibrates** (hypolipidémiants) et les **Glitazones** (anti-diabétique).

Ainsi des lipides peuvent se détacher des membranes et être des ligands pour les PPARs

Structure :

Voir celle des Récepteurs Nucléaires

Mécanisme d'action :

Les PPARs sont **toujours présents dans le noyau des cellules et liés à l'ADN** sur des séquences PPRE (Peroxisome Proliferator Response Element)

Ils sont sous forme d'**hétérodimères**, complexés avec le **RXR** (qui lie l'Acide Rétinoïque).

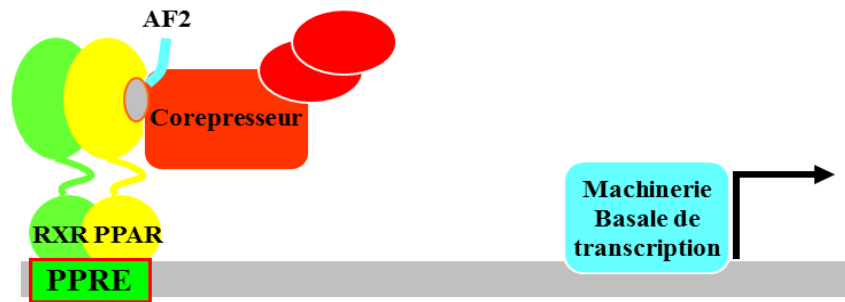
En l'absence de ligand, l'**hétérodimère** est lié à des **co-represseur** qui empêchent le recrutement de la machinerie basale de transcription et donc l'expression du gène cible.

En présence de ligands, l'**hétérodimère** **modifie sa conformation** et interagit avec la machinerie basale de transcription soit de **manière directe** soit **par**

l'intermédiaire de **co-activateurs**. La transcription du gène cible est stimulée par **trans-activation**.

Il existe aussi des ligands qui, en recrutant des **co-represseurs**, exercent une **trans-répression**.

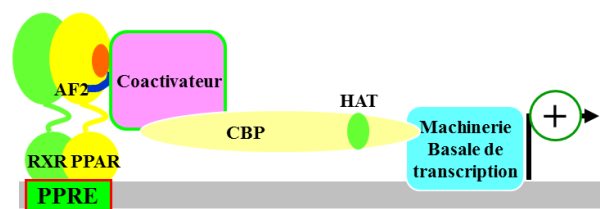
Sans Ligand



**Transcription
inactive**

REGULATION TRANSCRIPTIONNELLE PAR LES PPARs

+ Ligand



**Transcription
Active**

Différents types de PPARs et Fonctions :

Il en existe 3 types :

- α
- β/δ
- γ

Ils diffèrent par leurs actions, leurs ligands et leur distribution cellulaire :

<p>Actions des PPAR α Tissus : Foie +++ Ligands : AG poly-insaturés, Leucotriènes, Fibrates</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ↗ oxydation des AG • ↗ lipolyse (↘TAG) • ↗ HDL • ↗ transport du cholestérol • ↘ synthèse des VLDL
<p>Actions des PPAR β/δ Tissus : Muscles+++, macrophages ++ et Adipocytes Ligands : AG, Prostaglandines</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ↗ oxydation des AG • ↗ lipolyse • ↗ HDL • ↗ sensibilité insuline • ↘ masse adipeuse et corporelle
<p>Actions des PPAR γ Tissus : Adipocytes +++ et muscles Ligands : AG, LDL oxydés, Prostaglandines, Glitazones</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ↗ adiponectine • ↗ métabolisme des AG libres • ↘ cytokines pro-inflammatoires • ↗ sensibilité à l'insuline
<p><u>En résumé :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Augmentent l'insulinosensibilité • Luttent contre l'obésité • Augmentent la vasoprotection • Plutôt vasodilatateurs • Diminuent l'inflammation <p><i>Leurs agonistes pharmacologiques sont utilisés dans la lutte contre l'obésité et le diabète.</i></p>	