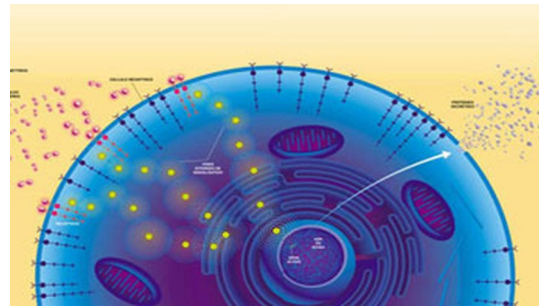


Cours Récepteurs et Effecteurs de la Transduction des Signaux- Chapitre 03

Télé-enseignement



Bouhali Imed Eddine

Légende





-  Entrée du glossaire
-  Abréviation
-  Référence Bibliographique
-  Référence générale

Table des matières



I - Chapitre 03. Fonctionnement des récepteurs membranaires	4
1. Objectifs	4
2. Pré-requis	4
3. Test d'entrée	4
4. Introduction	5
5. Récepteurs-canaux	5
6. Récepteurs-enzymes	6
7. Récepteurs liés aux protéines G	7
8. Test de sortie	8
Solutions des exercices	10
Références	11

Chapitre 03. Fonctionnement des récepteurs membranaires



Objectifs	4
Pré-requis	4
Test d'entrée	4
Introduction	5
Récepteurs-canaux	5
Récepteurs-enzymes	6
Récepteurs liés aux protéines G	7
Test de sortie	8

1. Objectifs

Connaître les éléments des récepteurs membranaires

Comprendre les mécanismes de fonctionnement des récepteurs membranaires

2. Pré-requis

Le contenu du chapitre 03, nécessite de comprendre les cours de neurobiologie, biochimie de la membrane et l'endocrinologie.

3. Test d'entrée

Exercice

[solution n°1 p.10]

Qu'est ce qu'un récepteur canal ?

Exercice

[solution n°2 p.10]

Le récepteur ionotrope est plus rapide que le récepteur métabotrope ?

oui

non

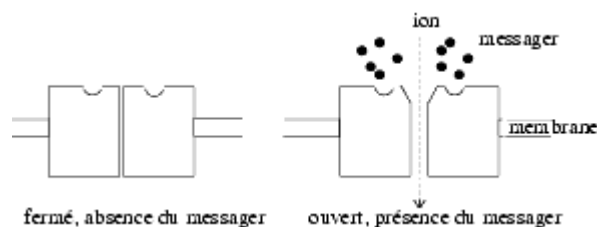
4. Introduction

La relation entre récepteur -ligand a été bien déterminée cependant, l'exploration des cascades de réactions menant à accomplir cette activité arrivant au point de l'action cellulaire constitue une phase très importante. Dans ce sens, les voies de signalisation sous-jacente le fonctionnement des récepteurs membranaires nécessitent d'être connues.

5. Récepteurs-canaux

Ces récepteurs comportent un canal qui fait communiquer le cytoplasme avec le milieu extracellulaire. La molécule informative module l'ouverture du canal et régule, en général, l'entrée dans la cellule soit des cations Na^+ ou Ca^{2+} , soit d'anions Cl^- .

La caractéristique générale des récepteurs canaux est d'avoir une réponse instantanée et de courte durée. L'ouverture du canal nécessite souvent l'interaction simultanée de deux molécules activatrices : c'est le cas du récepteur nicotinique à l'acétylcholine et du récepteur GABA_A.



Récepteur canal

5.1

On distingue :

a. Les récepteurs-canaux cationiques :

o Récepteurs nicotiniques avec canal ionique (sodique) présents au niveau du système nerveux et des muscles squelettiques

o Récepteurs HT3 de la sérotonine

o Récepteurs du glutamate et de l'aspartate

L'ouverture des canaux cationiques, en favorisant l'entrée de Na^+ et ou du Ca^{2+} dans la cellule, entraîne une dépolarisation et une augmentation de l'excitabilité.

b. Les récepteurs-canaux anioniques comme le canal chlorure Cl^- :

- o Récepteurs GABA_A, auxquels sont associés les récepteurs aux benzodiazépines qui modulent l'ouverture du canal perméable aux ions Cl^-

- o Récepteurs de la glycine qui favorisent aussi l'ouverture des canaux Cl^- .

La pénétration des ions Cl^- dans la cellule augmente sa polarisation et diminue son excitabilité.

6. Récepteurs-enzymes

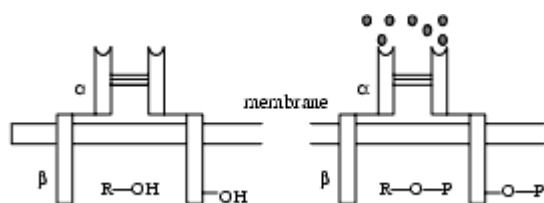
Le récepteur possède lui-même une activité enzymatique. Son activation par le messager module cette activité qui est de type kinase ou phosphatase ou guanylate cyclase :

a. de type protéine kinase. La plupart d'entre eux sont des récepteurs tyrosine kinases, désignés habituellement par RTK, un des plus connus étant le récepteur à l'insuline, mais il en existe aussi à activité sérine/thréonine kinase.

Le récepteur de l'insuline est formé de deux sous-unités α et de deux sous-unités β . Lors de la stimulation par l'insuline, il y a autophosphorylation de la partie intracellulaire du récepteur (un groupe -OH porté par un résidu tyrosyl devient -O-P) et phosphorylation de l'IRS (insulin receptor substrate) attaché au récepteur ($\text{R-OH} \rightarrow \text{R-O-P}$). Ces protéines dont la phosphorylation s'effectue sur un groupe OH enclenchent des réactions enzymatiques qui seront à l'origine des effets biologiques observés.

Les récepteurs protéines kinases, comme celui de l'hormone de croissance, mettent en jeu un ensemble de voies de signalisation complexes. La stimulation du récepteur par l'hormone, provoque la dimérisation du récepteur, sa phosphorylation et l'activation de la phospholipase C (PLC), des voies STAT (signal transducer and activator of transcription), MAPK (mitogen activated protein kinase) qui interviennent dans la transcription de plusieurs gènes et la voie IRS (insulin receptor substrate).

Il existe également des récepteurs-enzymes à activité tyrosine phosphatase, entraînant au contraire une déphosphorylation de résidus tyrosyl.



Récepteur tyrosine kinase

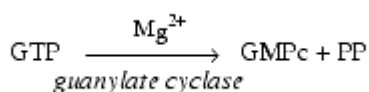
6.1

b-de type guanylate cyclase

L'activation de ce récepteur-enzyme provoque la formation, à partir de la guanosine triphosphate (GTP), de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui active des protéines kinases.

On peut distinguer deux sortes de guanylate cyclase, l'une membranaire qui est activée par des messagers comme le facteur natriurétique atrial ou ANF, l'autre soluble, présente dans le cytoplasme et qui est activée par le monoxyde d'azote qui diffuse à travers les membranes.

Le GMPc a de nombreux effets encore mal précisés et différents selon les cellules : il agit directement en activant les phosphodiésterases et certains canaux de la membrane plasmique et surtout indirectement par l'intermédiaire de la protéine kinase PKG qui par phosphorylation de plusieurs protéines entraîne divers effets : inactivation de la phospholipase C, ouverture de canaux potassiques, activation de l'ADP-ribosylcyclase qui catalyse la transformation du NAD⁺ en ADP-ribose-cyclique appelé cADPR, susceptible d'activer le récepteur à la ryanodine du réticulum endoplasmique.



Activation du récepteur guanylate cyclase

7. Récepteurs liés aux protéines G

Les récepteurs liés aux protéines G sont ainsi appelés parce que leur activité nécessite la présence de guanosine diphosphate (GDP) qui est phosphorylée pour donner la guanosine triphosphate (GTP). Cette phosphorylation pourrait être couplée à un transfert préalable de protons comme source d'énergie.

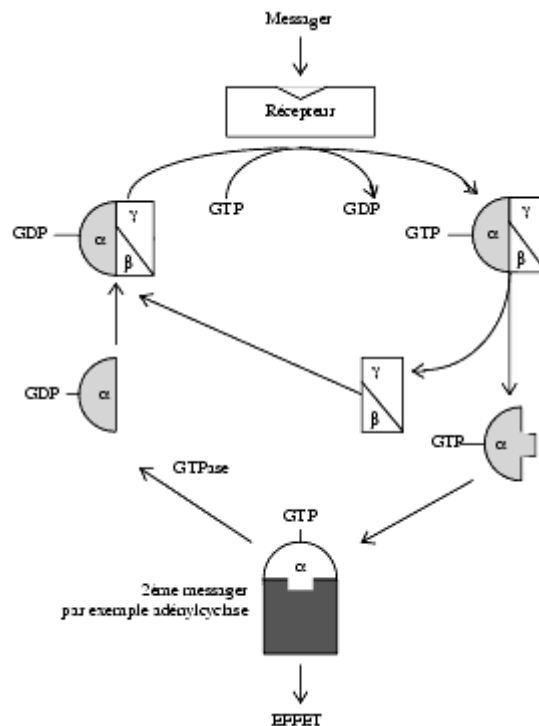
Les récepteurs liés aux protéines G sont de nature polypeptidique et comportent une partie extracellulaire portant le site de liaison avec le messenger, une partie transmembranaire à sept hélices (parce que la chaîne polypeptidique traverse la membrane sept fois) et une partie intracellulaire en contact avec les protéines G qui assurent le transfert et l'amplification du signal reçu par le récepteur.

Chaque protéine G est hétérotrimérique, c'est-à-dire constituée de trois sous-unités différentes α , β et γ ces deux dernières formant un complexe hétérodimérique. La stimulation du récepteur conduit à leur dissociation. Le rôle de la sous-unité α est le mieux connu.

- la sous-unité α , à l'état non actif, comporte une guanosine diphosphate (α -GDP) et est liée aux sous-unités β et γ .
- lors de l'activation du récepteur, il y a phosphorylation du GDP fixé à la sous-unité α -GDP qui devient α -GTP, et, ainsi phosphorylée, se sépare des sous-unités β et γ .
- la sous-unité α -GTP module l'activité d'enzymes différentes selon les cellules et entraîne les effets correspondants.
- l'hétérodimère $\beta\gamma$ module également certaines activités enzymatiques.
- une GTPase déphosphoryle la sous-unité α qui de α -GTP devient α -GDP, laquelle s'associe aux sous-unités $\beta\gamma$ pour donner un ensemble inactif.

Les substances susceptibles d'interagir avec les récepteurs couplés aux protéines G sont extrêmement nombreuses et diverses: petites molécules comme les catécholamines, peptides et polypeptides, molécules odorantes ainsi que l'ion calcium et la lumière.

En résumé, les protéines G assurent le transfert de l'information du récepteur à des enzymes dont elles régulent l'activité. Ces enzymes sont, selon les cellules, l'adénylcyclase, la phospholipase C, la guanylate cyclase



Modèle de fonctionnement des récepteurs couplés aux protéines G

7.1

Rôle de l'adénylcyclase

L'adénylcyclase assure, en présence de Mg^{2+} , la transformation de l'ATP en AMP cyclique libérée dans le cytoplasme. C'est une enzyme à localisation trans-membranaire dont le site actif est intracytoplasmique.

Rôle de la phospholipase C

active la phospholipase C, encore appelée phospho-inositidase, qui, entre autres fonctions, transforme le phosphatidylinositol 4,5-biphosphate (PIP₂) membranaire en diacylglycérol (DAG) qui reste au contact de la membrane lipidique et en inositol 1,4,5 triphosphate (IP₃) qui diffuse dans le cytoplasme. Des phospho-inositol kinases dont la PI 4-kinase régénère le PIP₂ à partir de l'IP₃.

8. Test de sortie

Exercice

[solution n°3 p.10]

Citez les récepteurs canaux ?

Exercice

[solution n°4 p.10]

Les récepteurs de la sérotonine sont ils :

- Anionique
- Cationique
- Metabotrope

Exercice

[solution n°5 p.10]

Citez les phases de l'activation des récepteurs tyrosine-kinase ?

Solutions des exercices



> **Solution n° 1**

Exercice p. 4

Qu'est ce qu'un récepteur canal ?

Récepteur canal, un canal dont la fixation du ligand permet le mouvement des ions spécifiques.

> **Solution n° 2**

Exercice p. 5

Le récepteur ionotrope est plus rapide que le récepteur métabotrope ?

oui

non

> **Solution n° 3**

Exercice p. 9

Citez les récepteurs canaux ?

anionique et cationique

> **Solution n° 4**

Exercice p. 9

Les récepteurs de la sérotonine sont ils :

Anionique

Cationique

Métabotrope

> **Solution n° 5**

Exercice p. 9

Citez les phases de l'activation des récepteurs tyrosine-kinase ?

Fixation du ligand ,Dimerisation ,Autophosphorylation.

Références



*https://www.
pharmacorama.com
/pharmacologie
/medicaments-
generalite
/communications-
intercellulaires
/recepteurs/*

[1]

