

Résumé : Récepteurs enzymes

Ce sont des protéines transmembranaires ayant un domaine de liaison extracellulaire et un domaine catalytique intracellulaire activé par la liaison du ligand, ils possèdent une double fonction : de reconnaissance du signal et d'effecteur.

I. Récepteurs à activité tyrosine kinase

Leur activité kinase permet le transfert du phosphate de l'ATP vers l'hydroxyle des tyrosines des protéines cibles/du récepteur lui-même (autophosphorylation).

Ils jouent un rôle important dans de nombreux processus biologiques tels que : le cycle cellulaire, la migration cellulaire, le métabolisme, la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaire.

I.1. Structure

Ils se composent de trois domaines :

- a. **Domaine extramembranaire** : Très diversifié et très glycosylé, ce domaine permet la fixation de ligands.
- b. **Domaine transmembranaire** : constitué d'un seul segment d'acides aminés organisé en une hélice, il est caractérisé par une séquence hydrophobe dont la fonction est l'ancrage du récepteur à la membrane.
- c. **Domaine intracellulaire** : se compose de trois régions:
 - Région juxta-membranaire
 - Domaine catalytique tyrosine kinase
 - Région carboxy-terminale

La longueur et la séquence des domaines juxta-membranaire et carboxy-terminale varient selon les RTKs et contiennent des sites de phosphorylation tyrosine et sérine/thréonine.

L'autophosphorylation du domaine intracellulaire des RTKs peut être **cis** ou bien **trans**:

- **L'autophosphorylation cis**: La phosphorylation est effectuée par le récepteur même, grâce à un changement de conformation.
- **L'autophosphorylation trans**: la phosphorylation s'effectue entre récepteurs et est due à l'effet de proximité engendré par la dimérisation

I.2. Activation des RTKs

a. Fixation du ligand

- La fixation du ligand constitue l'élément déclencheur de l'activation du récepteur.
- Elle conduit à la dimérisation non covalente des récepteurs

b. Dimérisation

- C'est l'oligomérisation non covalente induite par la fixation du ligand
- Une boucle activatrice est présente dans les domaines tyrosine kinase cytoplasmiques en conformation fermée, cette boucle empêche la fixation du substrat. La phosphorylation des tyrosines la rend en conformation ouverte laissant l'accès libre au site actif tyrosine kinase.
- Les RTKs contiennent entre 1 et 3 tyrosines dans la boucle activatrice, leur autophosphorylation génère des sites de fixation pour les protéines de signalisation pouvant reconnaître les séquences contenant des phosphotyrosines.
- Les domaines **protéiques** qui **reconnaissent** les phosphotyrosines sont principalement : **SH2** (domaine homologue à src 2) et **PTB** (phosphotyrosine binding),

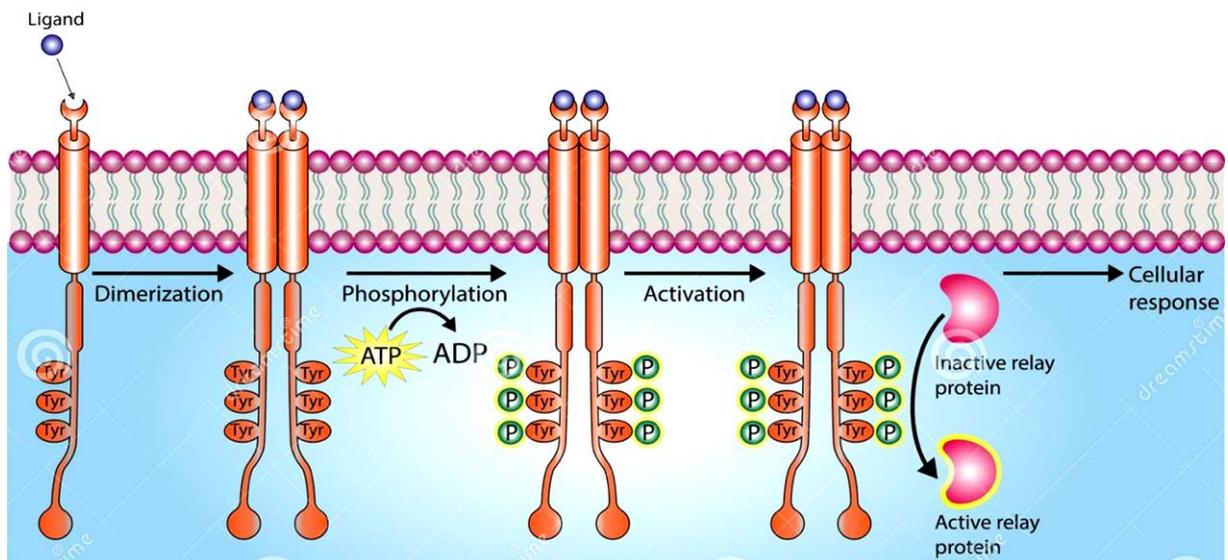


Fig.1. Mécanisme d'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase

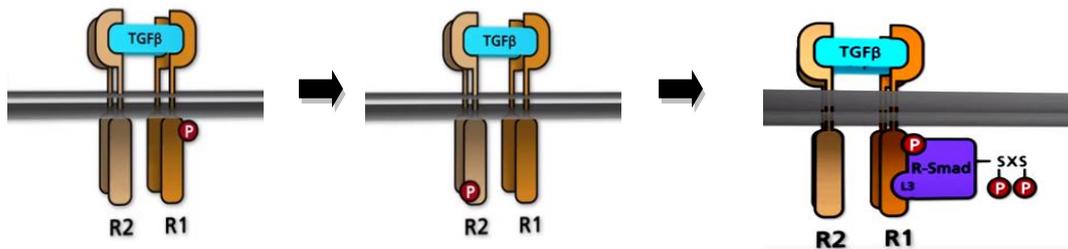
II. Récepteurs à activité Sérine/thréonine Kinase : RSTs

Les RSTs reconnaissent et fixent les ligands de **trois familles** de facteurs de croissance qui interviennent surtout dans le développement embryonnaire et la différenciation cellulaire :

- **TGFs** : Transforming Growth Factors
- **Activines**
- **PMB**: Bone Morphogenetic Proteins

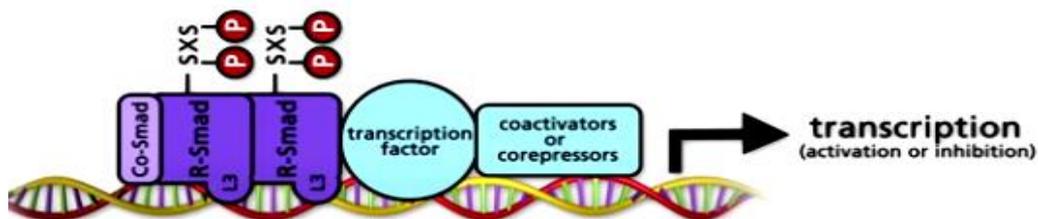
Mécanisme d'activation

Il y aura intervention de deux types de récepteurs RI et RII. Le ligand se fixe sur un récepteur de type I (RI) formant un hétérotetramère. L'activité kinasique de RI est induite par phosphorylation de certains de ses résidus sérine par RII. Cette activation est responsable de phosphorylation de constituants cytoplasmiques mobiles : **Smad**.



Les Smad sont de trois types:

- **R-Smad (regulated Smad)**: phosphorylés et activés par le récepteur activé RI, ils comprennent les Smad 2 et 3 qui interviennent dans le cas où les ligands sont des TGFs ou des activines, et les Smad 1, 5 et 8 pour les ligands BMP.
- **Les co-Smad** représentés par Smad 4
- **Les I-Smad (Smad 6 et 7)** ils ont un rôle d'inhibiteurs ou antagonistes pour les R-Smad.
- les R-Smad phosphorylés forment un complexe hétérotrimérique avec Smad 4.
- Ce complexe pénètre dans le noyau et, en s'associant avec d'autres facteurs, module la transcription de différents gènes cibles.



III. Récepteurs à activité guanylyl cyclase - RGC

Ce sont des homodimères possédant un domaine cytoplasmique à activité guanylyl-cyclase qui transforme le GTP en GMPc. Le récepteur activé produit du GMPc qui agit comme second messenger sur des systèmes cibles (canaux, kinases....)

Ils se trouvent au niveau :

- Des muscles lisses des parois vasculaires
- De l'intestin
- Des épithéliums olfactif et visuel.

Exemple : activation des RGC par l'ANF

Un ligand majeur est le facteur natriurétique auriculaire **ANF** (ANP : Atrial natriuretic peptide) est libéré au niveau des oreillettes cardiaques suite à une augmentation du volume sanguin par exemple. L'ANF va agir au niveau des récepteurs guanylyl-cyclase se trouvant sur la membrane des cellules musculaires lisses des parois vasculaires :

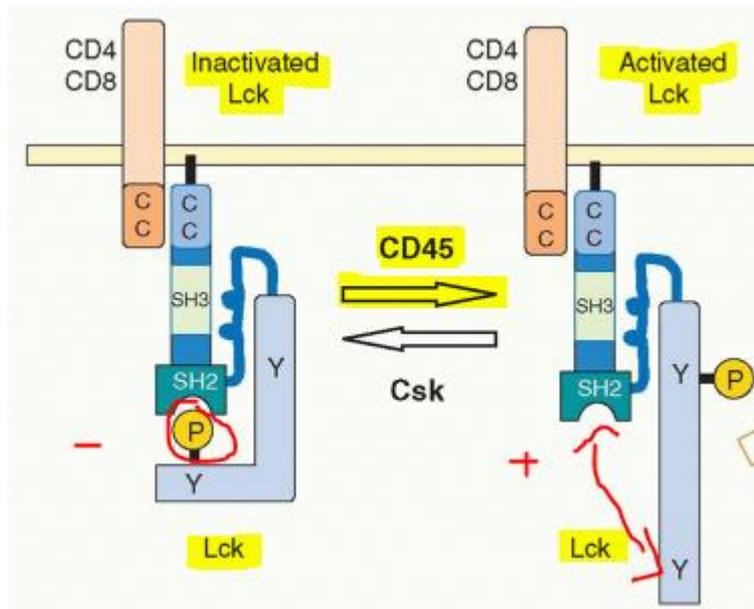
- Ces récepteurs activent via le **GMPc** une **protéine kinase PKG**
- La PKG active une **pompe Ca²⁺-ATPase** du réticulum endoplasmique
- Il y aura donc une **diminution** du Ca²⁺ cytoplasmique
- Cela aboutit à l'**inhibition du complexe active-myosine**
- Cette inhibition mène au relâchement des cellules musculaires lisses et donc une **vasodilution**.

IV. Récepteurs à activité Phosphatase

Certaines tyrosines phosphatases sont transmembranaires et fonctionnent comme récepteurs. Leur ligand n'est pas encore bien identifié, elles sont alors désignées comme étant des « récepteurs like ». Elles possèdent un seul segment transmembranaire et elles ont souvent deux domaines tyrosines-phosphatases (D1 et D2) dans leur partie intracellulaire.

Exemple :

La protéine CD45 se trouve au niveau de la surface de tous les globules blancs, elle a un rôle important d'activation des lymphocytes T en activant une enzyme : **Lck**.



Dans les lymphocytes T au repos, Lck adopte une configuration fermée et *pliée* grâce à l'association intra-moléculaire entre la tyrosine phosphorylée à l'extrémité C-terminale et le domaine SH2.

CD45 déphosphoryle la tyrosine à l'extrémité C-terminale, modifiant la configuration de la structure fermée, connue sous le nom de "Lck inactivé", vers une forme ouverte, appelée "Lck activé", avec une fonction kinase active.