

Chapitre 2

Biomembranes

E. Les Récepteurs, désensibilisation et régulation de la réponse cellulaire

**Faculté des sciences et technologie
Département de science de la nature et de la vie
3^{ème} année biochimie
Responsable de la matière : Dr. Hamra Fatima**

Cours 6 : Les Récepteurs, désensibilisation et régulation de la réponse cellulaire

Introduction

Lorsqu'un ligand s'associe à un récepteur membranaire ou nucléaire (Fig. 36), la structure de ce dernier change et transmet le signal envers les protéines de la cellule, qui sont toujours modifiées d'une façon ou d'une autre, comme les protéines des cellules musculaires changent de forme pour exercer une force, les enzymes sont activées ou inactivées, les protéines constituant des canaux ioniques s'ouvrent ou se ferment...etc.

Certains récepteurs membranaires transforment eux-mêmes le message chimique en réponse cellulaire, par exemple les récepteurs-canaux, autrement dit les récepteurs ionotropiques. D'autres récepteurs ne font pas eux-mêmes la transduction du message, s'appellent les récepteurs métabotropiques ; ils sont couplés à des enzymes ou à des canaux ioniques ou par une molécule régulatrice intermédiaire appelée protéine G (Fig. 37). (Il existe de nombreux types de protéines G associés aux différents types de récepteurs).

I. Molécules de signalisation

- Elles sont des substances chimiques de nature variées.
- Elles sont appelées aussi médiateurs, ligands, molécules informatives ou premiers messagers.
- Elles sont impliquées dans la transmission d'informations entre les cellules. (libérées d'une cellule émettrice d'un signal et interagissent avec des récepteurs spécifiques d'une cellule réceptrice).
- Elles activent une cascade de réactions contrôlée conduisant ainsi à une : Réponse cellulaire •

II. Définition de récepteurs

Un récepteur peut être défini comme une structure moléculaire de nature polypeptidique (glycoprotéines) qui interagit spécifiquement avec un messenger, hormone, médiateur, cytokine, ou à un contact intercellulaire spécifique. Cette interaction crée une modification du récepteur

qui conduit, par exemple, à l'ouverture du canal lié au récepteur, ou se transmet par l'intermédiaire de réactions enzymatiques à l'effecteur distant du récepteur.

Les récepteurs sont situés soit au niveau de la membrane cytoplasmique, soit à l'intérieur de la cellule, dans le noyau notamment. La même cellule comporte en général plusieurs types de récepteurs différents.

Ces Récepteurs ont deux fonctions :

- Reconnaître spécifiquement leur ligand.
- Initier la stimulation d'une ou de plusieurs voies de signalisation.

III . Structure du récepteur

Les récepteurs membranaires sont des glycoprotéines transmembranaires donc à 3 régions :

- ❖ Une **extracellulaire glycosylée** reconnaissant et fixant la molécule,
- ❖ Une **transmembranaire (hydrophobe)** ancrée dans la membrane,
- ❖ Une **intracellulaire** responsable des événements biochimiques

→ N-terminale est extracellulaire. de taille varie de 5 à ≥ 600 aa peut présenter N-glycosylation, ponts disulfures.

→ C-terminale est intracellulaire et varie de 12 à 350 aa avec ou sans une acylation possible

→ On peut observer 3 boucles extra et intra cellulaires (nommées respectivement E1, E2 et E3 et I1, I2 et I3) et une 4ème boucle intra C provisoire

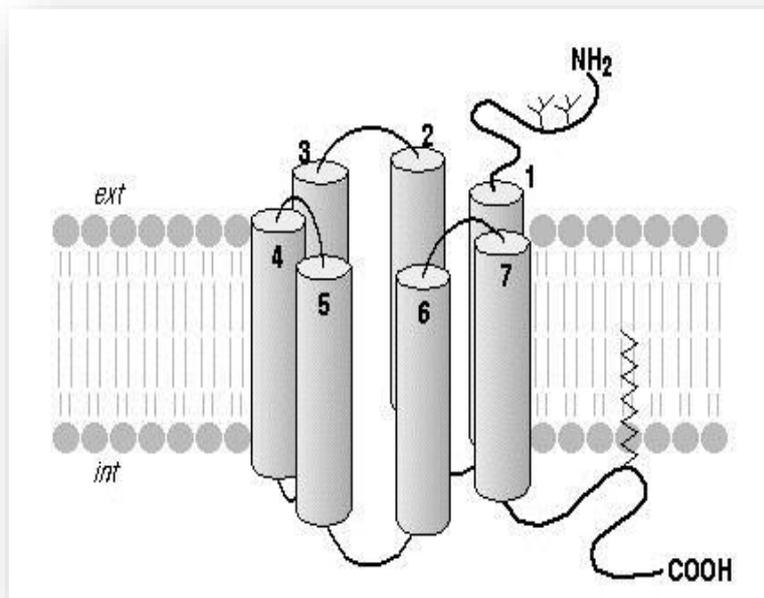
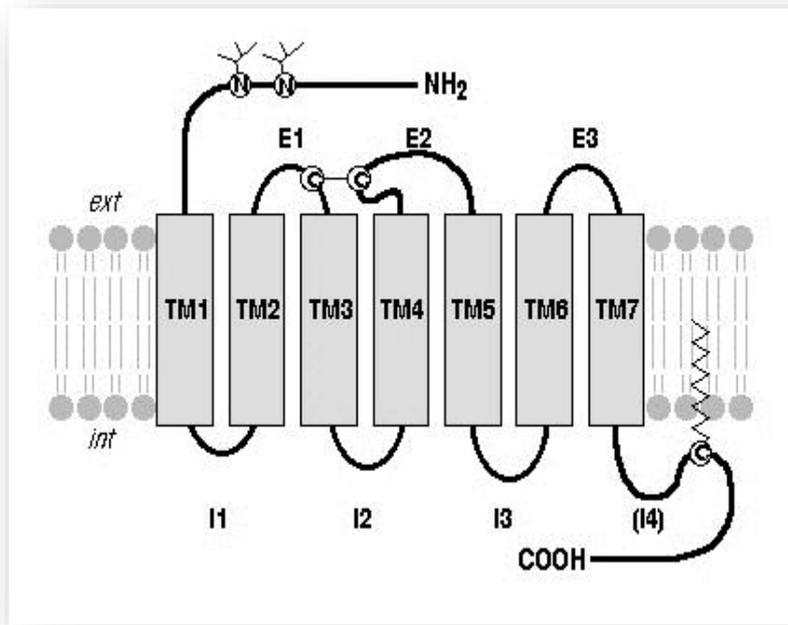


Figure 1 : Schéma de la structure générale des RCPG

VI. Caractéristiques du récepteur

-Spécificité -Affinité -Saturabilité -Réversibilité -couplage

- Affinité : Une haute affinité pour la molécule informative,

- Spécificité : une stéréospécificité pour cette molécule,
- Réversibilité : la liaison récepteur-molécule informative est réversible,
- Couplage : il y a modification de la configuration spatiale du récepteur lors de la fixation de la molécule, ce qui induira la transduction du message.

VII. Désensibilisation du récepteur

- ✓ Arrêt de synthèse du 2nd messenger.
- ✓ La dégradation du 2nd messenger.
- ✓ activation des protéines inhibitrices
- ✓ Diminution de taux extracellulaire du ligand.
- ✓ Diminution de nombre de récepteurs activés (500 à 500 000/cellule);
- ✓ La désensibilisation du Récepteur ; via sa phosphorylation sous l'action de GRK ou PKC et PKA (Fig. 43).
- ✓ L'internalisation de récepteur dans des vésicules endocytaires en compléxation avec les β -Arrestines (Fig.44)

VIII. Les différents types de récepteurs

Les récepteurs sont situés soit au niveau de la membrane cytoplasmique, soit à l'intérieur de la cellule, dans le noyau notamment. La même cellule comporte en général plusieurs types de récepteurs différents

a) Récepteurs de surface (protéines membranaires intégrales) qui lient un signal extracellulaire et provoquent une cascade de signalisation pour activer ou moduler l'activité des enzymes intracellulaires surtout:

–des enzymes modifiant des protéines : Kinases (PKA, PKC, PKG)/ phosphatases, acetylases/ deacetylases.

–des enzymes modifiant des Lipides : Phospholipases (PLA2, PLD et PLC β , γ , ϵ et δ), Phosphotidyl inositol kinase (PI3K).

–des enzymes modifiant des Nucleotides : cyclases/ phosphodiesterases.

Les récepteurs membranaires transmettent le signal vers les protéines intracellulaire à l'aide d'un couplage soit à une protéine intermédiaire G ou à une activité enzymatique intrinsèque ou à un canal (Fig.2)

b) Récepteurs intracellulaires (récepteurs nucléaires) pour des molécules ligands de la même nature chimique des lipides membranaires tels les stéroïdes, dérivés d'Ac. gras ou les gaz.

a. Les récepteurs membranaires

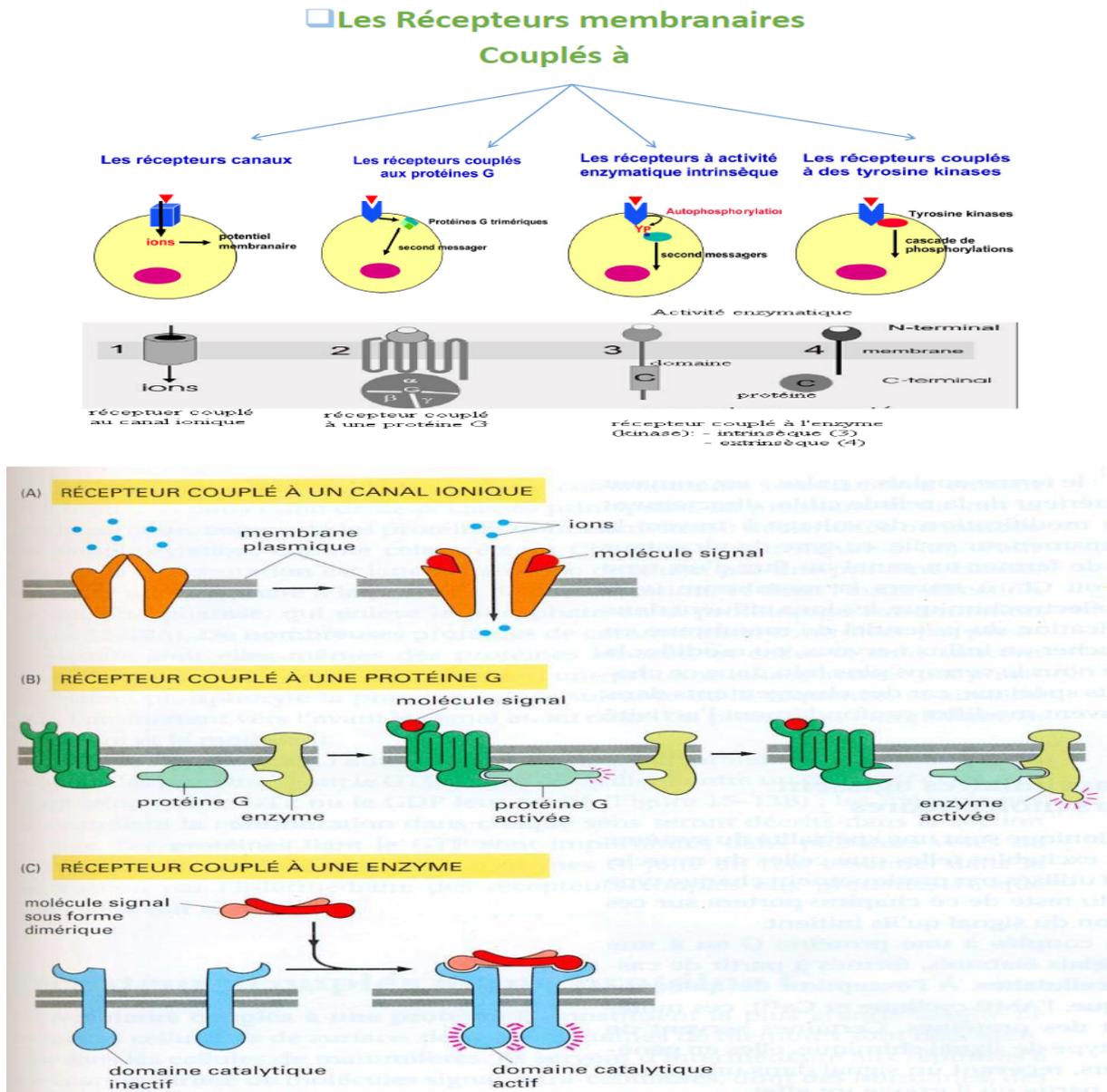


Figure 2 : Différents types de couplage d'un récepteur membranaire

VI.1.1 Les récepteurs couplés 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.

Remarque : La protéine G est activée par fixation d'un GTP sur sa sous-unité α ($G\alpha$ -GTP) et s'inactive par hydrolyse du GTP en GDP ($G\alpha$ -GDP).

→ **Les différentes protéines G:**

- **G α** ou simplement G α (stimulateur) -active l'adénylate cyclase afin d'augmenter la synthèse de l'AMPc.
- **G $\beta\gamma$** ou simplement G $\beta\gamma$ (inhibiteur) -inhibe l'adénylate cyclase.
- **Golf** (olfacteur) -associé aux récepteurs olfactifs.
- **Gt** (transducine) -transducteur des signaux visuels dans la rétine en conjonction avec la rhodopsine.
- **Gq** stimule la phospholipase C.
- **La famille G12/13** -importante pour réguler le cytosquelette, les jonctions cellulaire.

VI.1.2 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 Ca²⁺, soit d'anions Cl.

Ces récepteurs-canaux sont à différencier, d'une part des canaux voltage-dépendants dont l'ouverture est régulée par le potentiel membranaire, une dépolarisation cellulaire favorisant leur ouverture, et d'autre part des canaux dont l'ouverture est régulée par l'intermédiaire d'une variation de la concentration intracellulaire du Ca²⁺, de l'AMPc ou du GMPc.

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.

On distingue :

a. Les récepteurs-canaux cationiques :

- Récepteurs nicotiniques avec canal ionique (sodique) présents au niveau du système nerveux et des muscles squelettiques
- Récepteurs HT₃ de la sérotonine
- Récepteurs du glutamate et de l'aspartate

L'ouverture des canaux cationiques, en favorisant l'entrée de Na⁺ et ou du Ca²⁺ dans la cellule, entraîne une dépolarisation et une augmentation de l'excitabilité.

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

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

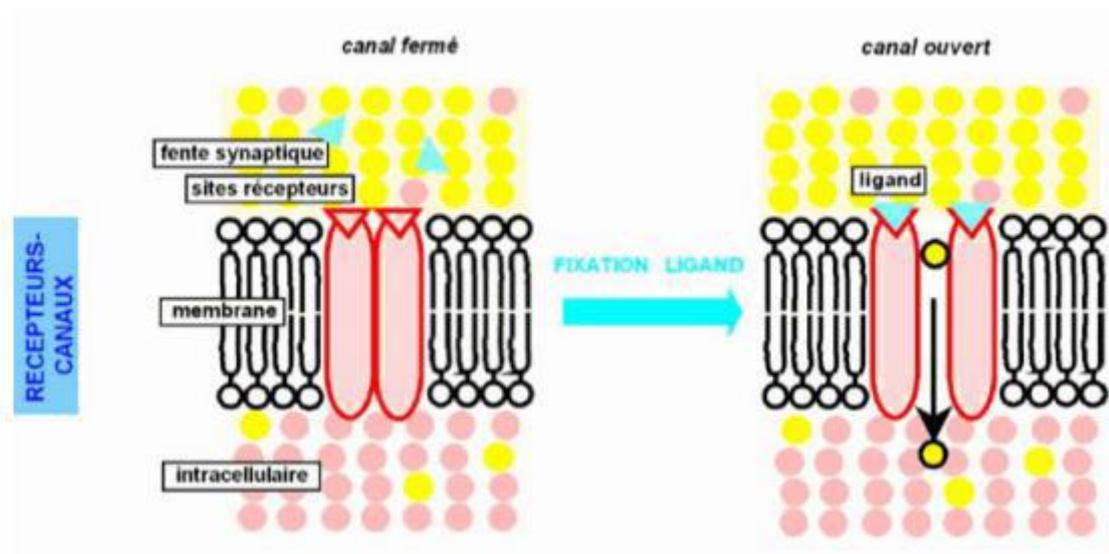


Figure 3 : récepteur à canaux

VII.1.3 Récepteurs-enzymes

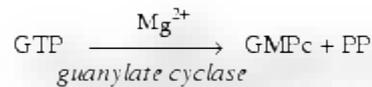
Le récepteur possède lui-même une activité enzymatique. Son activation par le messager module cette activité qui est de type kinase ou phosphatase ou guanylate cyclase :

→ 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.

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.

→ 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.



VII.2 Les récepteurs nucléaires ou intracellulaires

Ils interviennent dans la modulation de la transcription des gènes. Ce sont des protéines solubles activées par la liaison de la molécule informative. Ils sont normalement localisés dans le noyau sauf le récepteur des glucocorticoïdes situé dans le cytosol.

Ce sont des facteurs de transcription qui ne s'activent et donc se lient à l'ADN qu'en présence de la molécule informative ou ligand.

Les récepteurs nucléaires peuvent être classés en deux principales catégories selon leur mécanisme d'action et leur distribution sub-cellulaire en absence de leur ligand.

❖ Les récepteurs nucléaires de type I situés dans le cytosol puis délocalisés dans le noyau.
Exemples de récepteurs nucléaires de type I : récepteurs des androgènes, récepteurs d'œstrogènes, récepteur des glucocorticoïdes et récepteur de la progestérone.

❖ Les récepteurs nucléaires de type II
Récepteurs dits de type I, situés et activés exclusivement dans le noyau.
Exemples de récepteurs nucléaires de type II : récepteur de l'acide rétinoïque, le récepteur X des rétinoïdes et le récepteur de l'hormone de la thyroïde.

IX. Désensibilisation des récepteurs et régulation de la réponse cellulaire

La régulation de la réponse cellulaire aux différentes signalisations (un ligand, tel une hormone) est étroitement liée à la régulation des récepteurs postés à la surface de cette cellule.

La réponse d'une cellule-cible à une concentration donnée d'un ligand, par exemple une hormone dans le plasma, peut être adaptée avec précision grâce à l'augmentation ou à la diminution du nombre de ses récepteurs.

En effet, la quantité d'un récepteur hormonal fonctionnel à la surface cellulaire n'est pas fixe, mais augmente (**sensibilisation**) ou diminue (**désensibilisation**), de sorte que la cellule peut répondre de façon optimale aux faibles variations du taux d'une hormone.

D'habitude, quand une cellule est exposée à une hormone pendant une période prolongée, les récepteurs fonctionnels sera réifiant à sa surface ce qui désensibilise la cellule en vers l'hormone.

IX.1 Mécanismes d'atténuation du signal : désensibilisation

La liaison de l'hormone à son récepteur membranaire déclenche aussi devers évènements qui ont comme conséquence de réduire l'intensité de la réponse cellulaire à une simulation hormonale continue ou répétée.

Cette diminution de la réponse cellulaire à toute simulation ultérieure est appelée **désensibilisation**. Elle dépend de la **concentration hormonale et de la durée d'exposition** des cellules à l'hormone.

Elle est en fait le résultat d'une combinaison de processus régulateurs qui se mettent en place tant au niveau du récepteur qu'aux différentes étapes intracellulaires de la transduction du signal hormonal impliquant : les protéines G, les phosphodiésterases, les phosphatases et les mécanismes de transcription des gènes.

□ Niveau récepteur

Pour réduire la densité des récepteurs membranaires superficiels actifs, la cellule utilise plusieurs moyens :

- ✓ les récepteurs sont endocytés, puis détruits, puis mis en réserve dans des vésicules intracellulaires (les complexes récepteur*hormone de plusieurs hormones peptidiques comme l'insuline, le glucagon quittent généralement la surface de la cellule par un mécanisme d'endocytose particulier, l'endocytose par récepteur interposé).

- ✓ **les récepteurs restent à la surface cellulaire** et sont modifiés de telle façon qu'ils ne fixent plus le ligand et cela par un mécanisme de **phosphorylation**, ou qu'ils le fixent encore, mais sans que le complexe « **récepteur*ligand** » enclenche encore la réponse normale à l'hormone.

X. Réponse cellulaire

Les divers types de cellules peuvent répondre de façon différente à un même ligand. Par exemple, adrénaline stimule la contraction des muscles squelettiques et accélère le rythme cardiaque mais elle inhibe la synthèse du glycogène et de lipides au niveau hépatique et dans le tissu adipeux. La réponse de la cellule cible (c'est-à-dire la conversion du signal chimique en activité cellulaire) dépend donc du récepteur activé et de la nature du ligand qui s'y attache à lui

(Fig. 39 et 40). Cela se comprend mieux quand on sait que ces récepteurs peuvent avoir deux domaines fonctionnels : l'un qui fixe le ligand et l'autre qui fait le lien entre le message et la réponse.

Un ou plusieurs signaux chimiques intracellulaires, souvent appelés **seconds messagers** (Fig 42), peuvent ainsi apparaître ; ils font le lien entre les événements qui se déroulent au niveau de la membrane plasmique et l'appareil métabolique interne de la cellule. L'**AMP cyclique**, l'**GMP cyclique** et l'ion calcium sont des seconds messagers très importants qui, normalement, activent des enzymes appelées protéines-kinases catalysant la phosphorylation d'une protéine cible et comme elles peuvent ainsi activer à leur tour toute une série d'enzymes (y compris d'autres kinases), ce qui déclenche elles-mêmes l'activité cellulaire correspondante, en amplifiant donc le signal externe (Fig. 41). Les IP3 et DAG sont également des seconds messagers qui font stimuler l'activité des protéines effectrices intracellulaires comme certains les canaux ioniques et les protéines kinases C et la calmoduline kinase sur les différentes voies de signalisation).

Au sein de la cellule, les différentes voies de transduction du signal stimulées par différents ligands peut constituer un réseau de signalisation intracellulaire qui présente des points d'intersection entre ces voies au niveau de certains effecteurs, participant dans la mise en place soit de la même ou de différentes réponses cellulaire (Fig. 39). Parfois, l'évènement cellulaire est induit sous la stimulation de nombreux récepteurs lors de la fixation de différents ligands