

Centre Univeritaire de Relizane AHMED  
ZABANA  
Département de Biologie

**Matière**  
**BIOCHIMIE CELLULAIRE ET FONCTIONNELLE**  
**Chapitre 2: Biomembrane**

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

# Introduction

- Toutes les cellules ont mis au point des mécanismes qui leur permettent de percevoir des signaux.
- Quand les signaux sont d'origine extracellulaire, il existe des systèmes de transduction qui modifient leur nature de sorte que leurs sens biologiques soient « **compris** » à l'intérieur de la cellule.
- Cela implique l'existence de protéines particulières au niveau des membranes: **Les récepteurs**

# 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;

# Définition 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.

- **Avant de classer et déterminer les modes**

**d'action des récepteurs membranaire, il est**

**important de définir:**

**☐ Les Molécules informatives**

# Molécules de signalisation

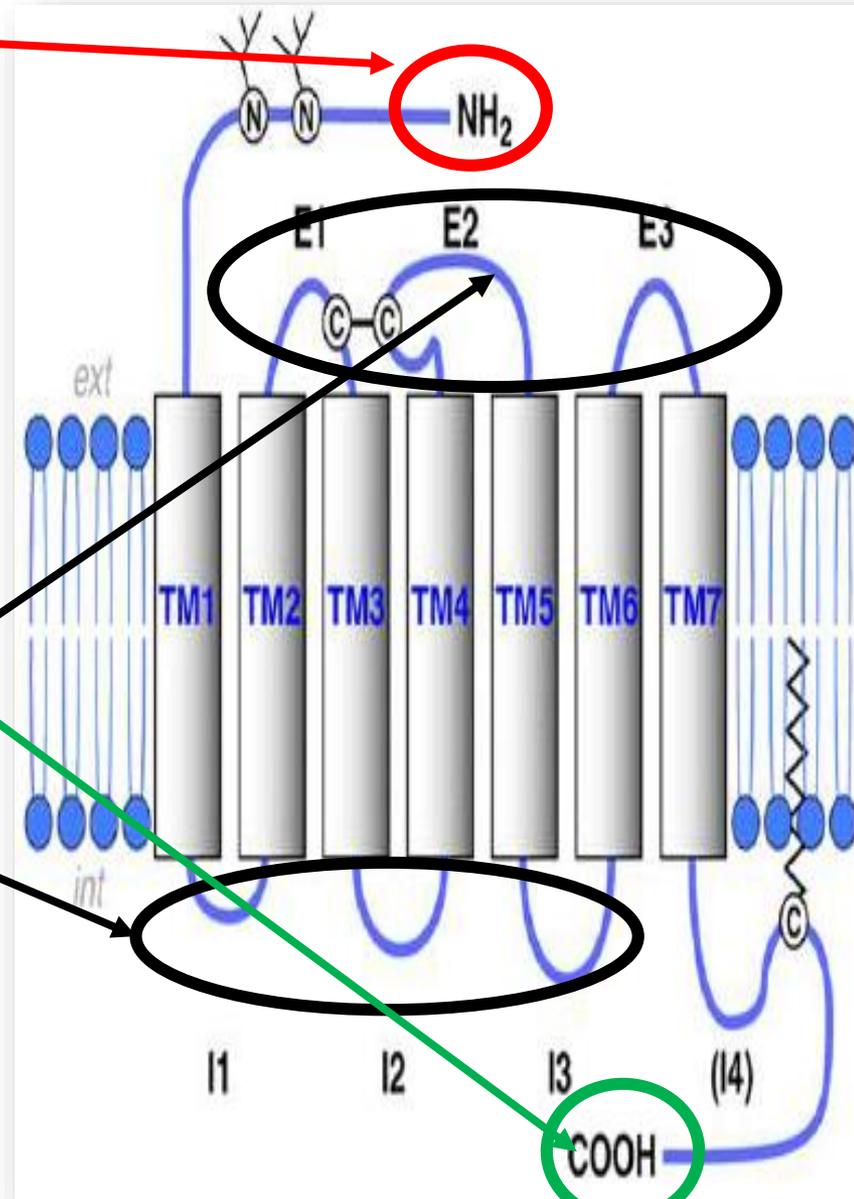
- ❖ Elles sont des substances chimiques de nature variées.
- ❖ Elles sont appelées aussi médiateurs, ligands, molécules informatives ou premiers messagers.
- ❖ Elles sont impliquées dans la transmission d'informations entre les cellule (libérées d'une cellule émettrice d'un signal et interagissent avec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

# 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

# Structure du récepteur

- **N-terminale** est extracellulaire. de taille varie de 5 à  $\geq 600$  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



# Caractéristiques du récepteur

- ❑ **Affinité** : Une haute affinité pour la molécule informative,
- ❑ **Spécificité** : une stéréospécificité pour cette molécule,
- ❑ **Réversibilité** : la liaison récepteur-molécule informative est réversible,
- ❑ **Saturabilité**: la saturation correspondant au taux d'occupation du récepteur par le messenger,
- ❑ **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.

# Les récepteurs membranaires

Ils peuvent produire trois types de réponse cellulaire :

une réponse **électrophysiologique**, elle correspond aux récepteurs canaux-ioniques et permet une réponse très rapide : moins d'une seconde;

une réponse **métabolique** responsable de modifications post-traductionnelles des protéines, donc réponse enzymatique rapide de l'ordre de la minute.

une réponse **transcriptionnelle** activant ou inhibant l'expression de certains gènes, réponse donc plus lente se comptant en heures.

Généralement ces types de réponses se traduisent par la production **d'un second messenger ou de cascade de phosphorylation.**

# Les seconds messagers sont:

- Les ions ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{H}^+$ );
- Les alcools dérivés des phospholipides (inositol-phosphatase);
- Les nucléotides (AMPc ,GMPc);
- Les lipides (di glycérides et cholestérol).

# 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:

# les différents types de récepteurs



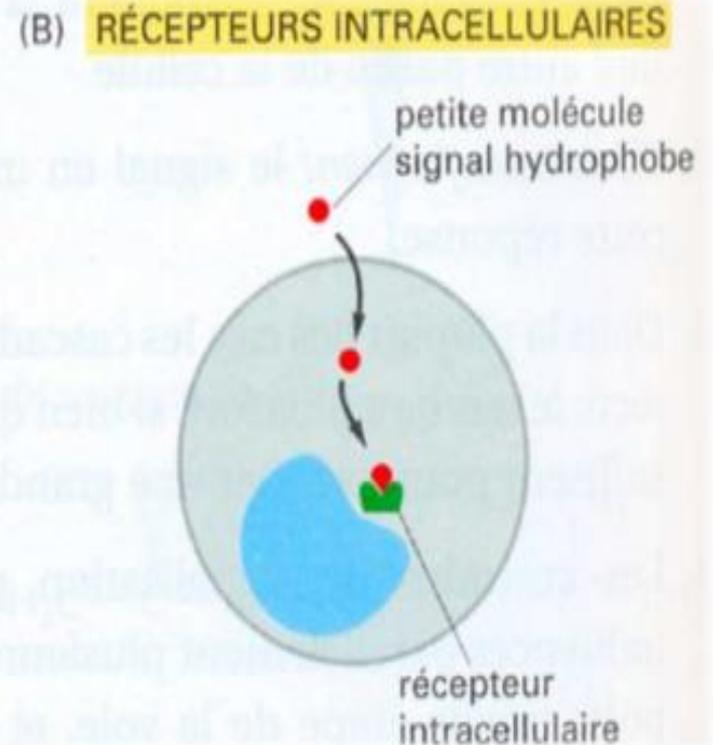
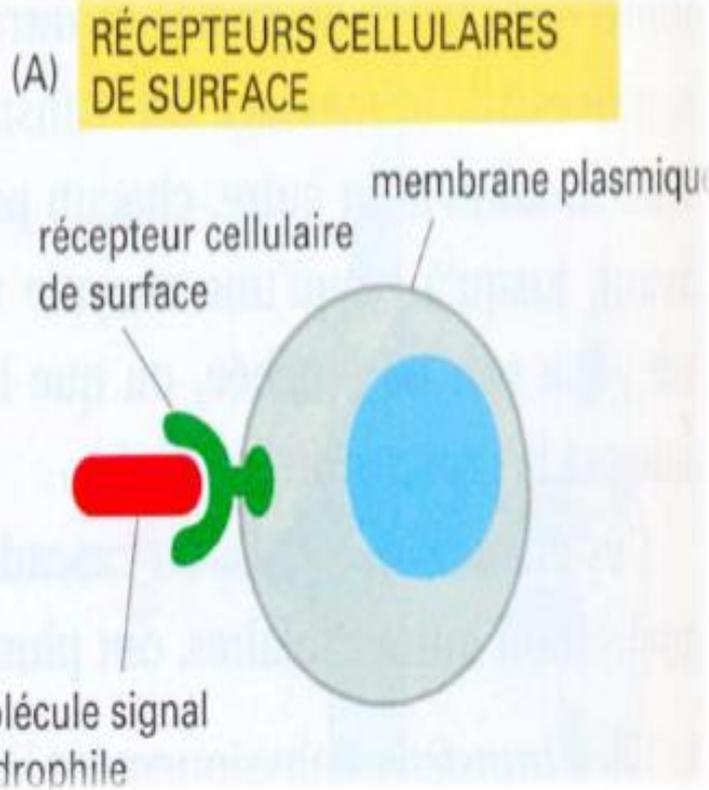
## Récepteurs membranaires

- Ligands hydrophiles



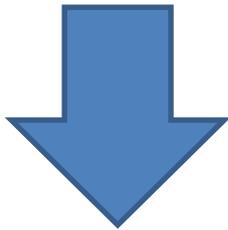
## Récepteurs intracellulaires

- Ligands hydrophobes



# Récepteurs

R. Nucléaires



Ligand  
liposoluble=**lipophiles**  
(**stéroïdes, hormones  
thyroïdiennes,  
vitamine D**).

R. Membranaires



Ligand hydrosoluble=  
**lipophobes**(**glycoprot  
éiques, peptides et  
les amines**

# 1/ Les récepteurs membranaires couplés aux

**Protéine G  
(GPCR)**

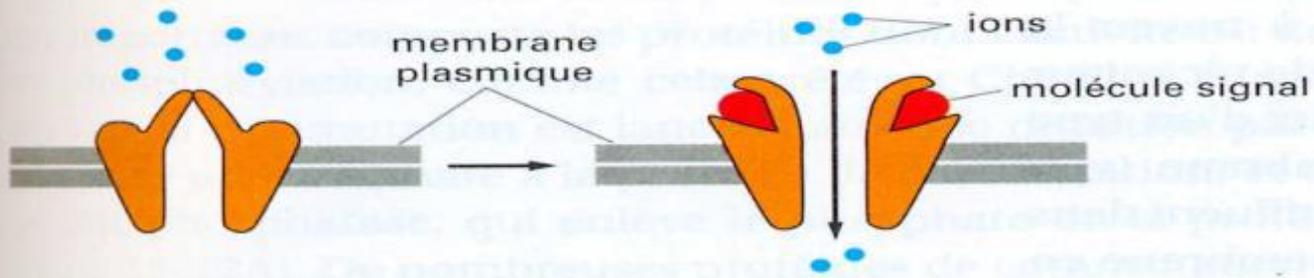
**Enzymes  
Ex: Tyrosine  
kinase (RTK)**

**Canaux  
ioniques**

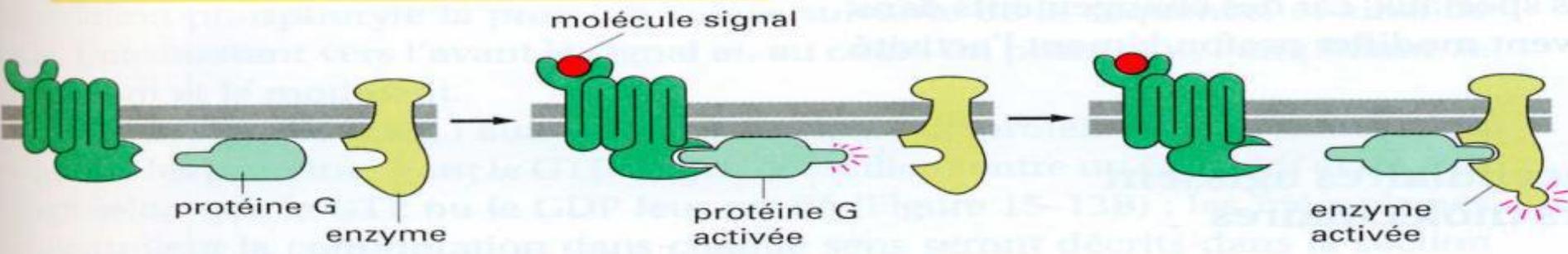
**Récepteur de  
l'insuline**

**Récepteur de factor de  
croissance (growth  
factor receptor ) GF-R**

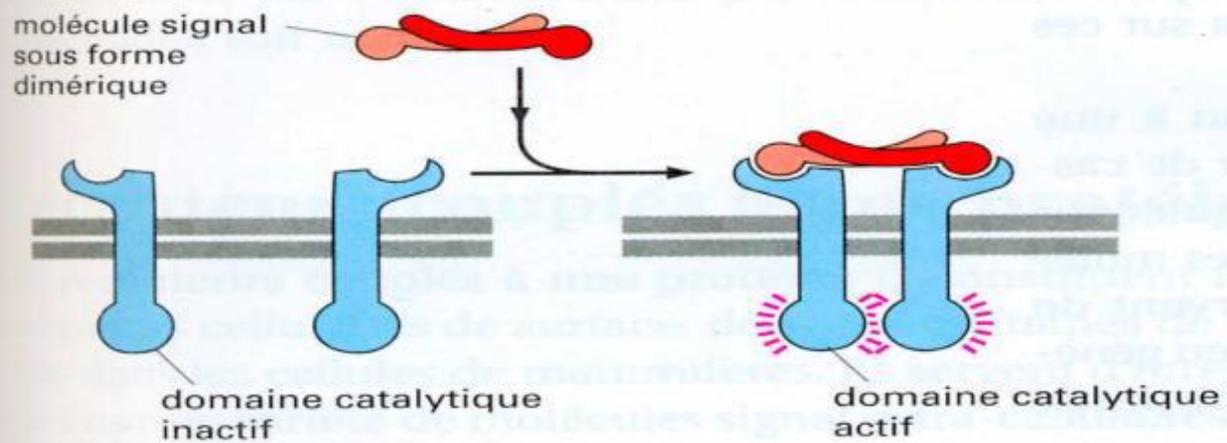
(A) RÉCEPTEUR COUPLÉ À UN CANAL IONIQUE



(B) RÉCEPTEUR COUPLÉ À UNE PROTÉINE G



(C) RÉCEPTEUR COUPLÉ À UNE ENZYME



# Les récepteurs membranaires couplés à

R couplés aux canaux ioniques

R couplés aux protéine G (GPCR)

R couplés à une enzyme « extrinsèque » (cytokines)

R couplés à une enzyme « intrinsèque »

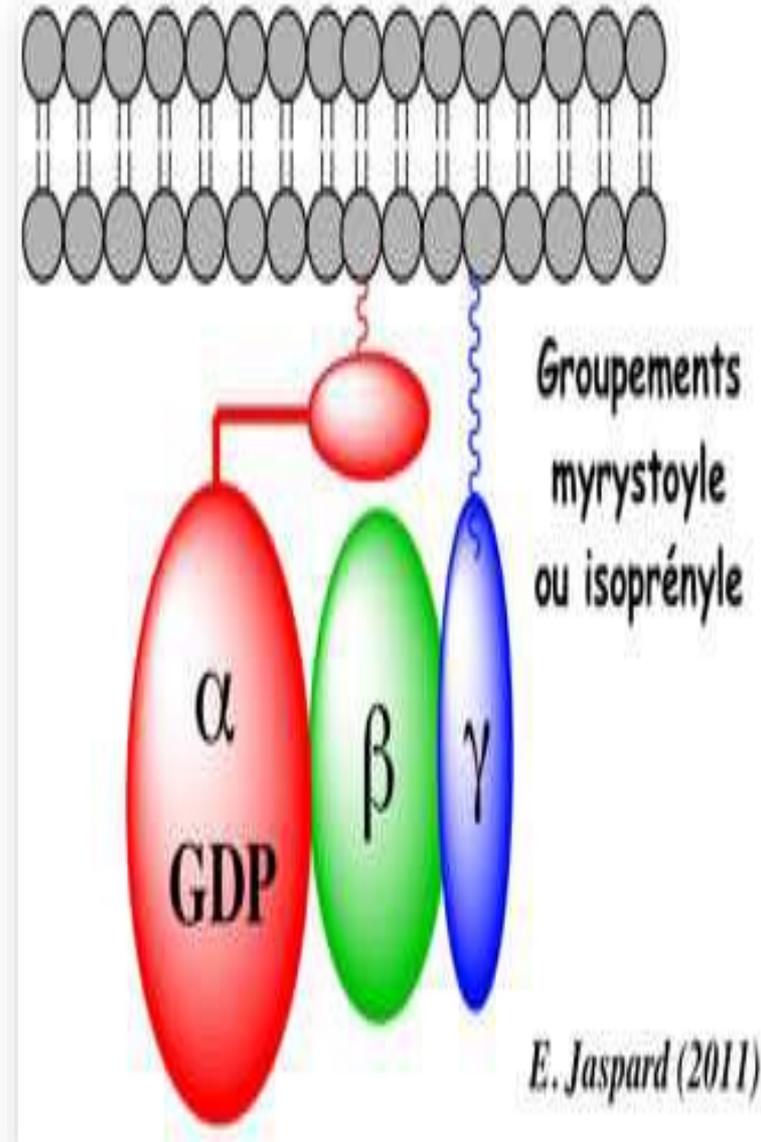
- Guanylyl cyclase (synthèse de GMP cyclique)
- Tyrosine kinase ex: récepteur de l'insuline
- Tyrosine phosphatase c

# 1.1 Les récepteurs membranaires couplés aux protéine G (GPCR)

→ **Les protéines G**: 200 types de RCPG

Les protéines G (G pour "*Guanine nucleotide binding proteins*")

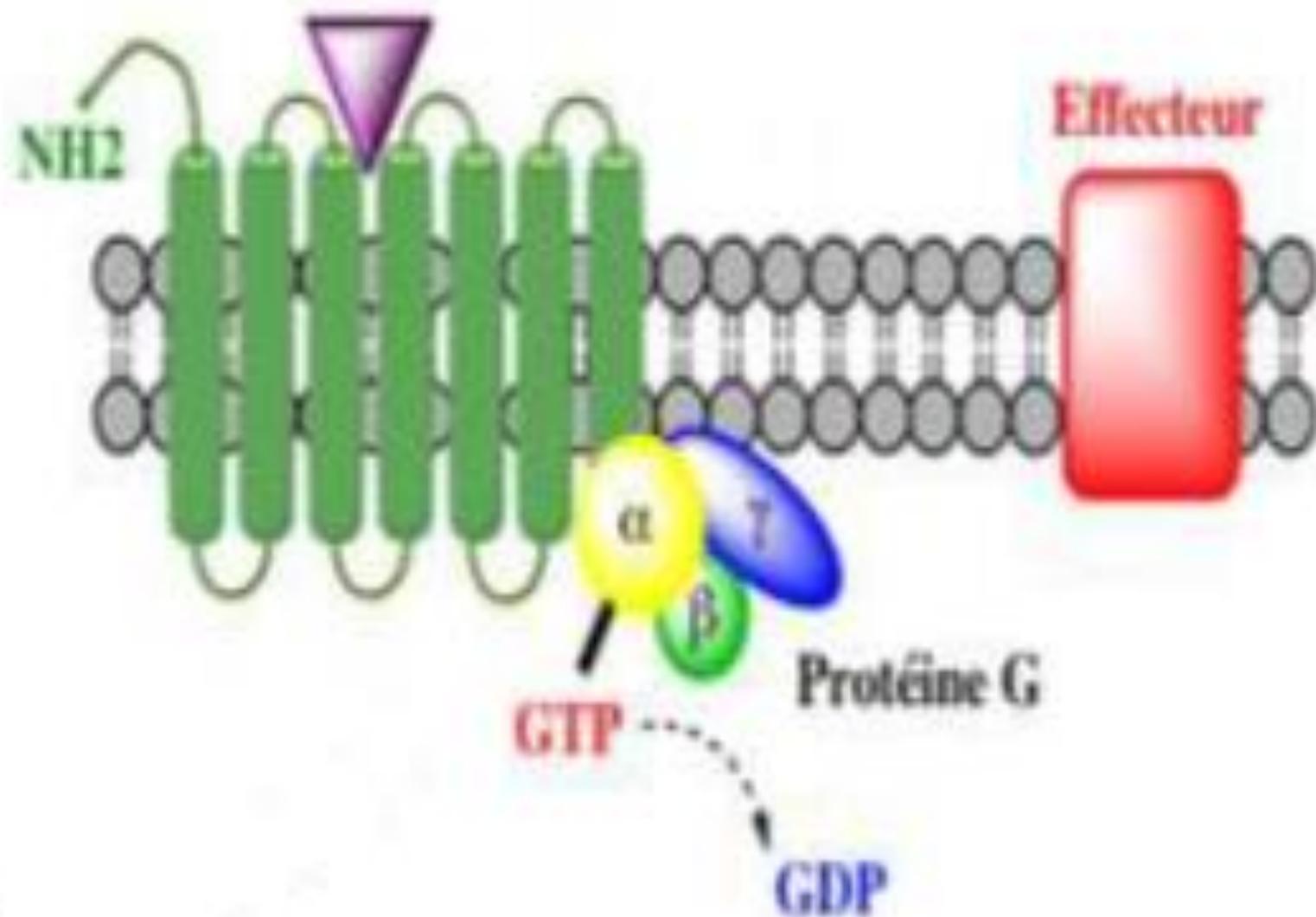
Les Protéines G appartiennent à la famille des enzymes GTPases qui hydrolysent la guanosine triphosphate (GTP).



## 1.1 Les récepteurs membranaires couplés aux protéine G (GPCR)

- 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.

# Récepteur - ligand



# Les ligands ciblant les RCPGs

## Des stimuli endogènes :

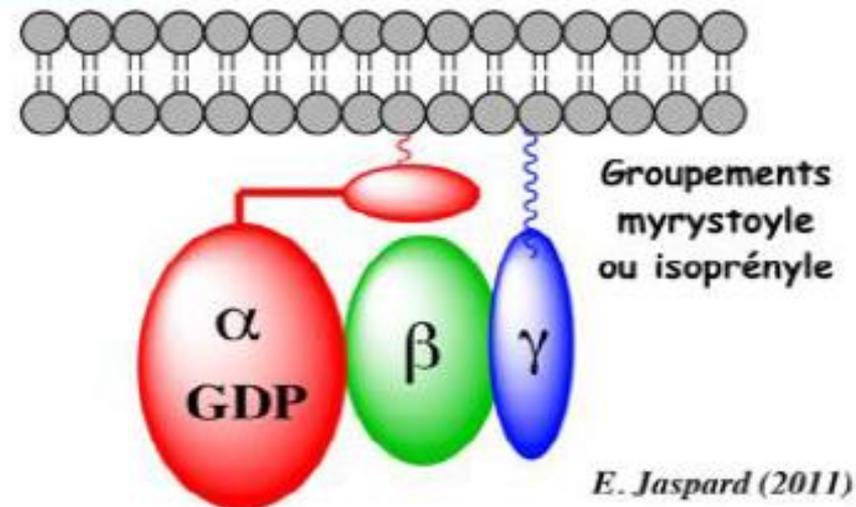
- Ca<sup>++</sup> et les nucléotides
- Les Hormones peptidiques et protéiques
- Les neurotransmetteurs
- Des petites molécules dérivées d'ac. aminé ou d'ac. gras.
- Médiateurs immunitaires

## Des stimuli exogènes:

- des stimuli sensoriels : photons, molécules olfactives et gustatives
- Drugs et toxines

## Protéines G de couplage (transductrices)

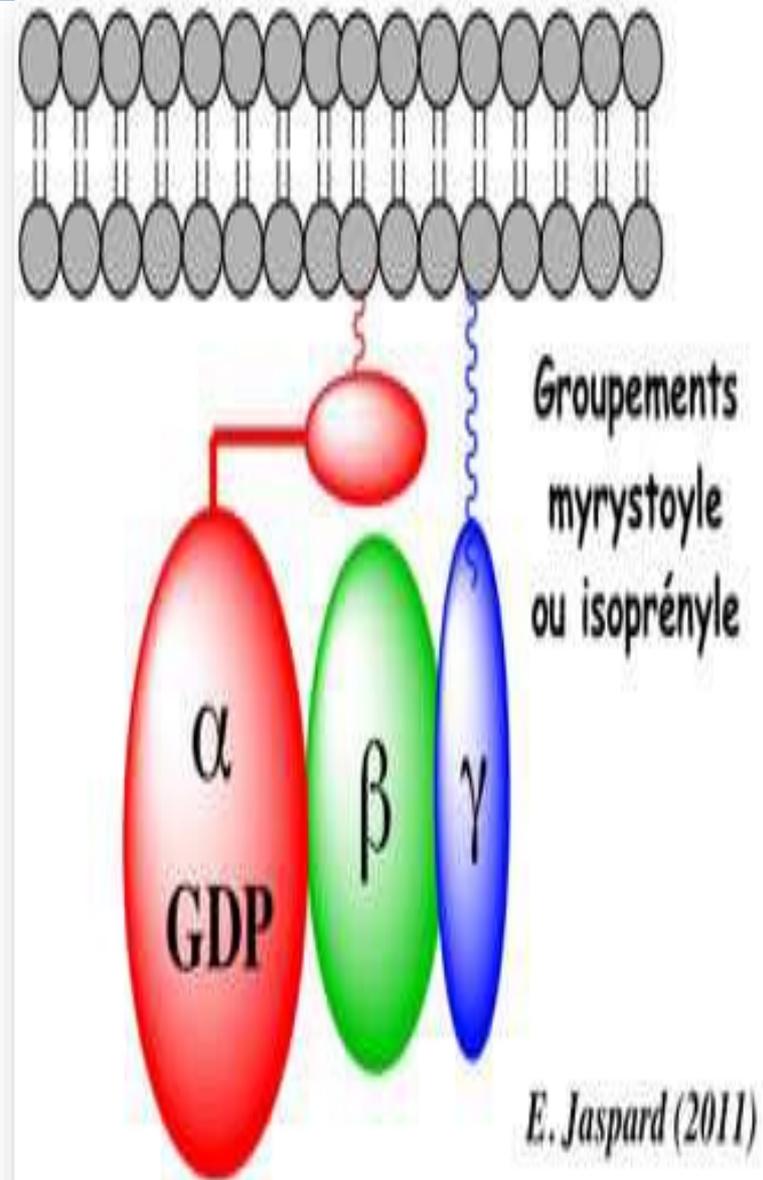
- Ce sont des intermédiaires entre les récepteurs situés dans la membrane plasmique et les systèmes réactionnels intracellulaires (effecteurs).
- Les protéines G hétérotrimériques appartiennent à la famille des enzymes GTPases, qui hydrolysent la guanosine triphosphate (GTP).



- La protéine G est une protéine régulatrice qui active des enzymes qui elles-mêmes mobilisent des molécules « seconds messagers » pour activer d'autres enzymes ou canaux.

# Structure de la protéine G hétérotrimérique

- C'est une protéine **hétérotrimérique** : elle est formée de trois sous unités nommées :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ( $G\alpha$ ,  $G\beta$  et  $G\gamma$ ).
- ❑ La sous-unité  $G\alpha$ , fixe la guanine nucléotide (GTP).
- ❑ Les sous-unités  $G\beta$  et  $G\gamma$  interagissent avec des molécules effectrices.



# Les diverses classe de sous unités $G\alpha$

La classe

**Gs**

« S » pour  
stimulateur  
de l'adénylate

La classe

**Gt**

stimule la  
phosphodiesterase  
(PDE)

La classe

**G12/13**

importante pour  
réguler le  
cytosquelette,  
les jonctions  
cellulaire et  
stimulation des  
petites protéines

La classe

**Gq**

stimulateur  
de la phospholipase C

La classe

**Gi**

« i » pour inhibiteur  
de l'adénylate  
cyclase

**Effecteurs**

**et**

**second messenger**

1) **ADENYL CYLASE (AC)**  $\xrightarrow{+}$  **AMPc (cyclique ou cyclase)**

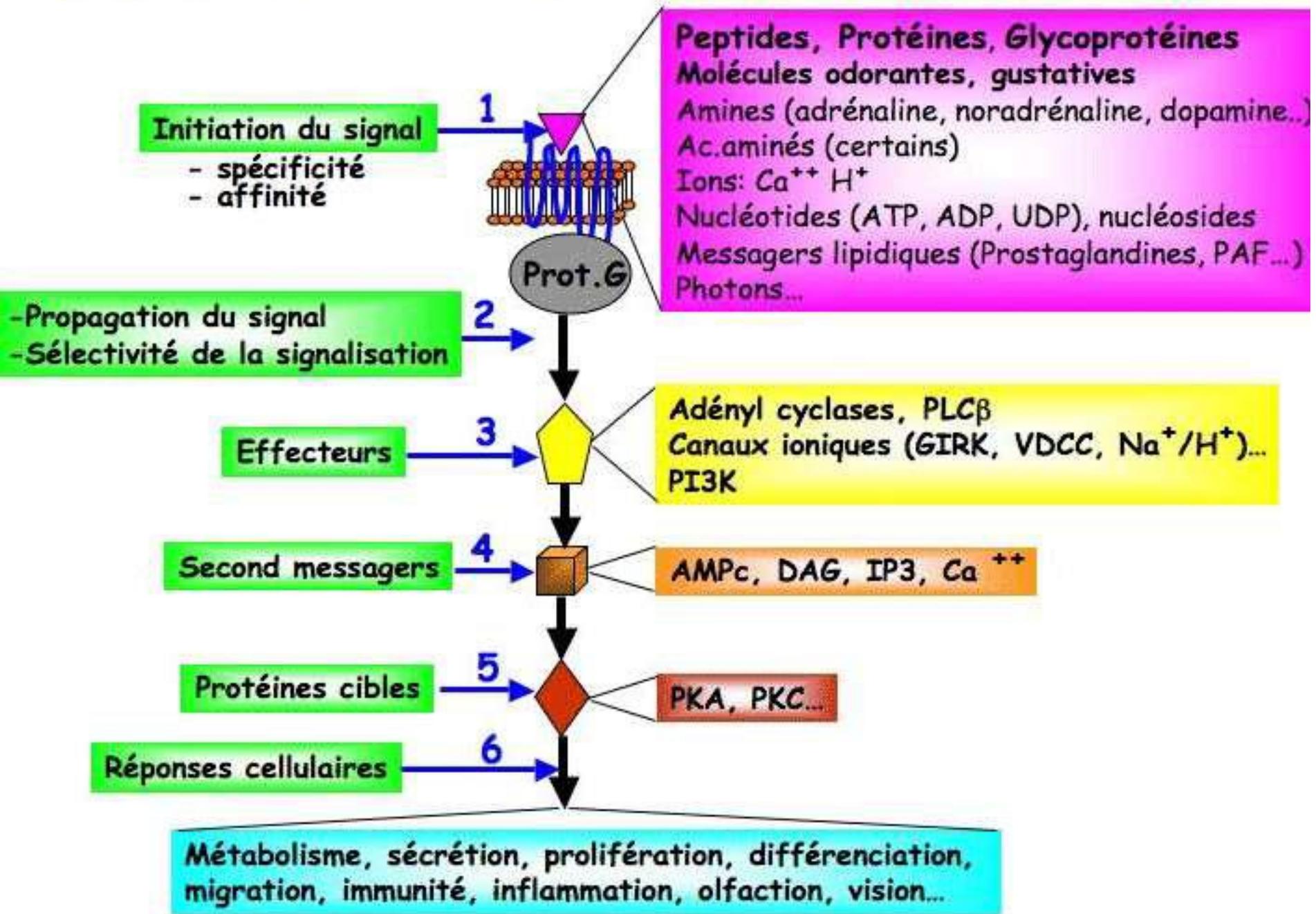
2) **PHOSPHOLIPASE C<sub>β</sub> (PLC β)**  $\xrightarrow{+}$  **IP<sub>3</sub>**  
**DAG**

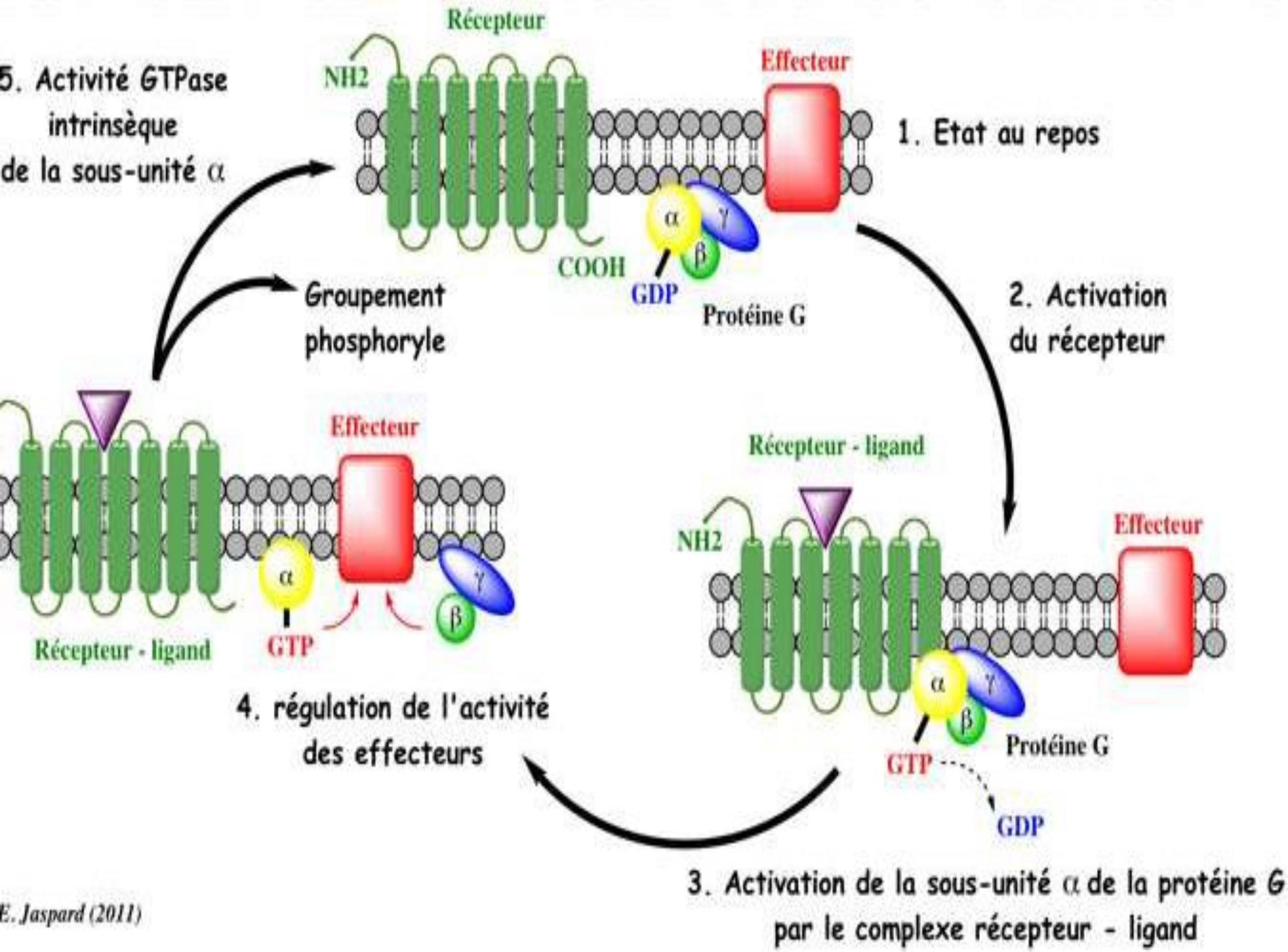
- **IP<sub>3</sub>** (Inositol triphosphate) ou
- **DAG** (diacylglycerol)

3) **PHOSPHOLIPASE A2**  $\xrightarrow{+}$  **ACIDE ARACHIDONIQUE**  
**EICOSANOIDE : PGL, PROSTACYCLINE**

4) **GMPc PHOSPHODIESTERASE (PDE) Hydrolyse**  
**GMPc**  $\longrightarrow$  **GMP**

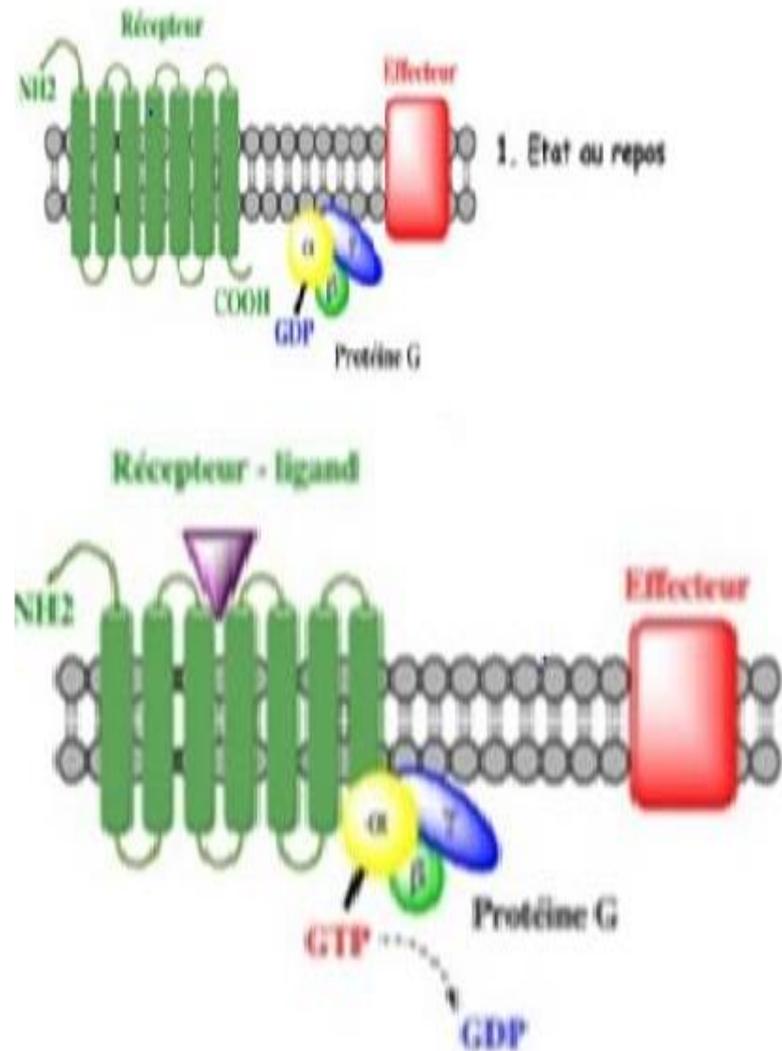
# SCHEMA RECAPITULATIF DE LA TRANSMISSION DU SIGNAL DES RCPG





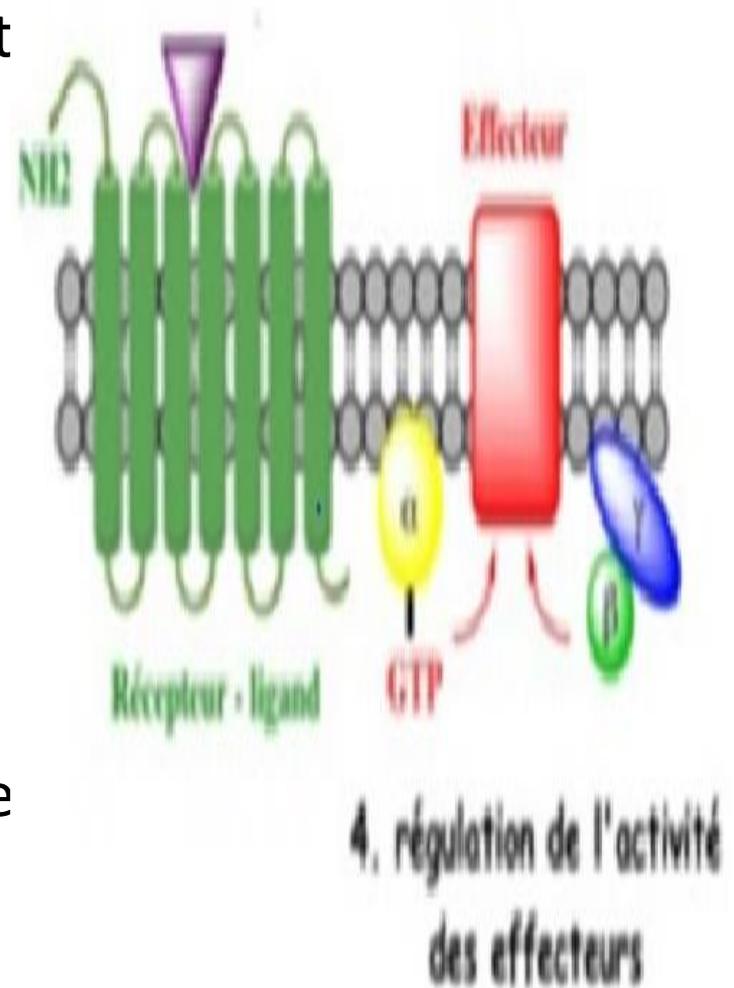
## 1.2 Etapes d'activation des récepteurs couplés aux protéine G (GPCR)

1) La fixation du (premier messenger) à son récepteur le changement dans sa conformation, il s'unit à la protéine G  $\alpha$  et produit un complexe récepteur - protéine G. L'interaction du récepteur avec la sous unité  $\alpha$  de la protéine G libère le **GDP** qui lui est fixé et le remplace par un **GTP**.



## 1.2 Etapes d'activation des récepteurs couplés aux protéine G (GPCR)

- ❑ G  $\alpha$  **GTP** active un **effecteur**, qui peut être un canal, une pompe ou une enzyme qui catalyse la synthèse d'un **second messenger**.
- ❑ Le second messenger, rapproche substrat et enzymes ou enzymes et leurs cofacteurs. Les réaction qui s'ensuivent conduisent le signal vers l'intérieur.
- ❑ La sous unité  $\alpha$  de la protéine G possède sa propre activité catalytique : fonctionne, c'est GTPase elle hydrolyse le GTP et produit GDP lié (protéine G inactivée). Cette neutralisation provoque son détachement de l'effecteur.



## 1.2 Etapes d'activation des récepteurs couplés aux protéine G (GPCR)

- **Les effets observés suite à l'activation de la protéine G dépendent de la nature de  $\alpha$  ; il y a différents types de sous-unités  $\alpha$ , notamment les  $\alpha_s$  et  $\alpha_i$ , qui sont présentes dans la quasi-totalité des cellules.**

Nature de la protéine G $\alpha$	Rôle stimulateur	Effet biologique
<p><math>G \alpha s</math></p> <p>(s : stimulant)</p>	<p>-Activation de <u>l'adénylcyclase</u> (effecteur primaire) avec augmentation de la synthèse d'AMP cyclique (second messenger).</p> <p>-Module l'ouverture des canaux <math>Ca^{+}</math></p>	<p>Augmentation de la</p> <p>Phosphorylation :</p> <p><u>L'AMPc</u> active la protéine kinase A (PKA) qui va phosphoryler plusieurs cibles.</p> <p>Stockage de <math>Ca^{+}</math> :</p> <p>activation des Ca <u>ATPases</u></p>

(effecteur primaire)

et pompage de  $Ca^{2+}$

$G\alpha_i$   
(i pour inhibiteur)

-Inhibe l'adénylyclase et diminue la  
synthèse d'AMP cyclique

Phosphorylation diminuée

-Module l'ouverture des canaux  $K^{+}$   
(effecteur primaire)

Repolarisation

**Modèle d'activation d'un GPCR : stimulation de l'effecteur adénylate cyclase (AC) par  $G \alpha s$**

- **L'adénylate cyclase = l'adénylyl cyclase =**
- **Enzyme qui permet la conversion de l'ATP en second messenger cyclique : L'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), impliqué dans la régulation de toutes les principales fonctions biologiques.**

## Adénylate Cyclase → APMc → PKA

AMPc → *second messenger* de l'action de très nombreuses hormones.

Effecteur impliqué → **adénylate cyclase** :

12 segments transmembranaires

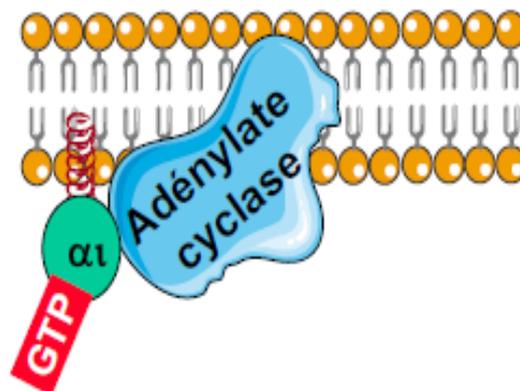
2 domaines cytoplasmiques catalytiques

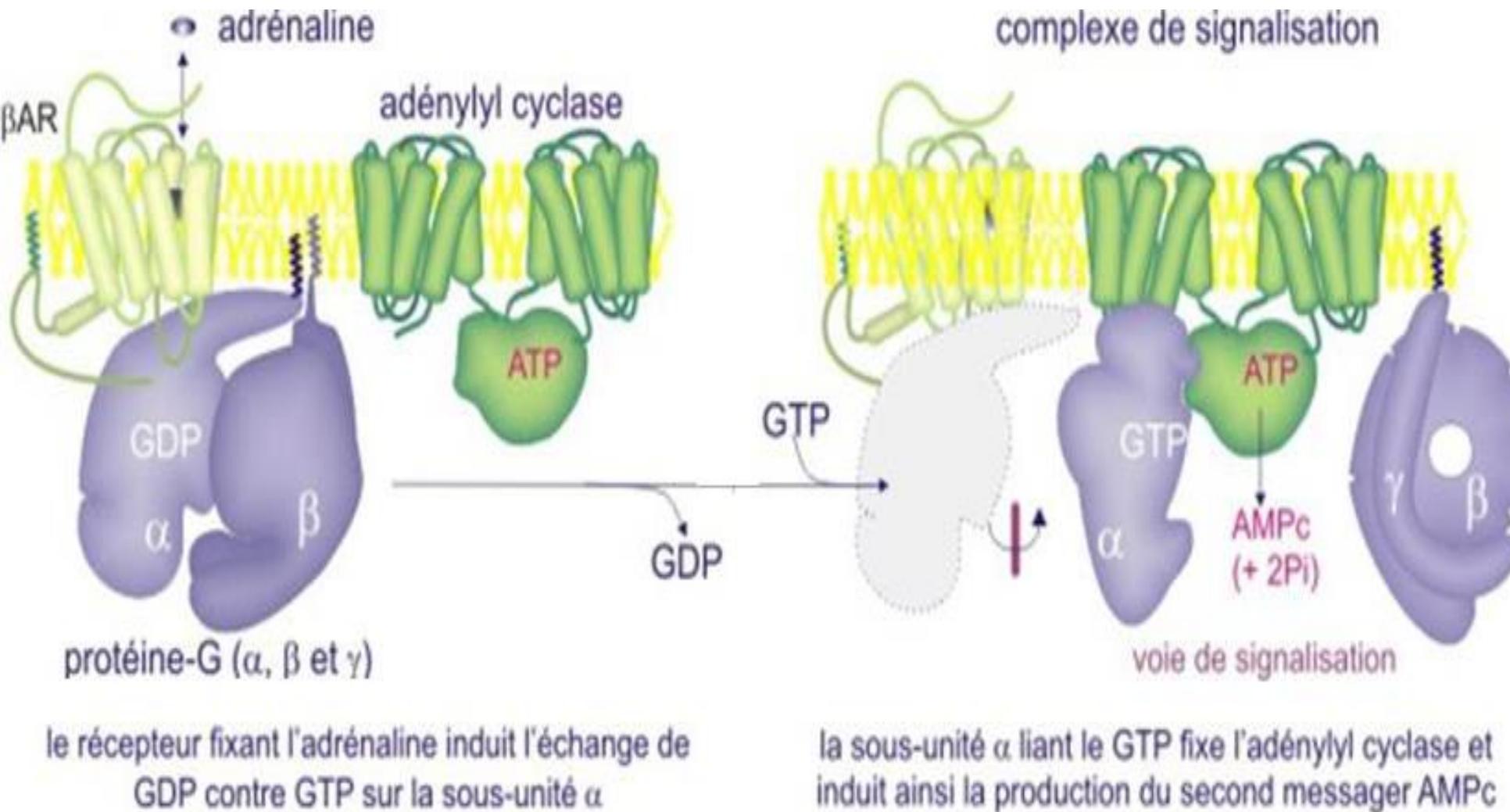
L'adénylate cyclase catalyse la réaction  $ATP \longrightarrow AMPc + PPi$

L'adénylate cyclase est stimulée par la sous unité  $\alpha_s$ -GTP provenant de l'activation d'un RCPG par son Ho spécifique

Dans certains cas, fixation ligand entraîne une inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase

Dans ces cas, la pG impliquée est alors une **protéine Gi** dont la sous unité  $\alpha_i$  liée au GTP ( $\alpha_i$ -GTP) **inhibe l'activité de l'adénylate cyclase**

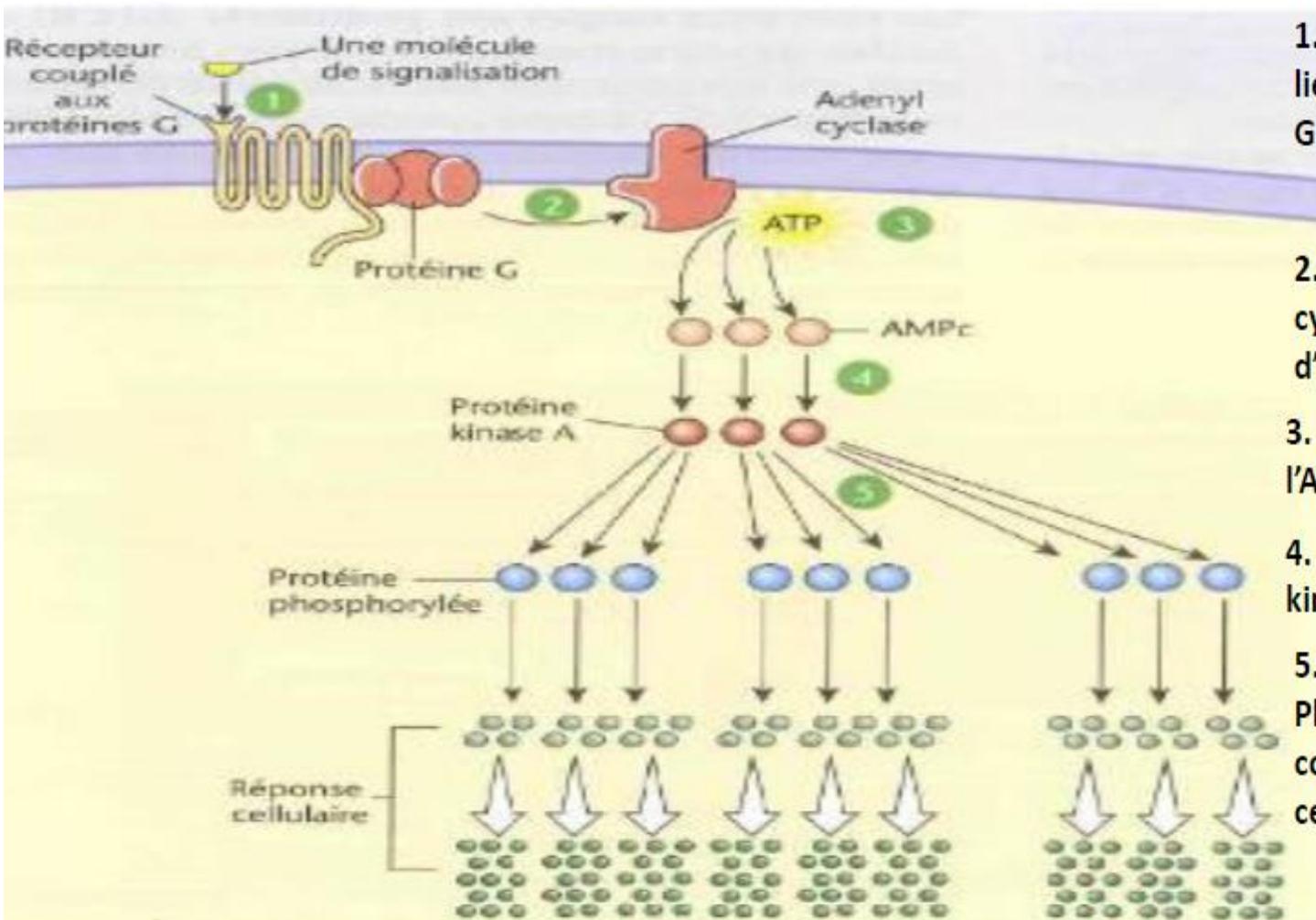




**Figure** : activation de l'adenylate cyclase et production de l'AMPc

# Exemple des étapes d'activation des récepteurs couplés aux protéine Gs (GPCR)

## Cas du système G- adényl cyclase – AMPc



1. Une moléc de signalisation se lie au récepteur couplé aux prot G pour l'activer

2. La protéine G active l'adényl cyclase, une enzyme d'amplification.

3. L'adényl cyclase transforme l'ATP en AMP cyclique (AMPc)

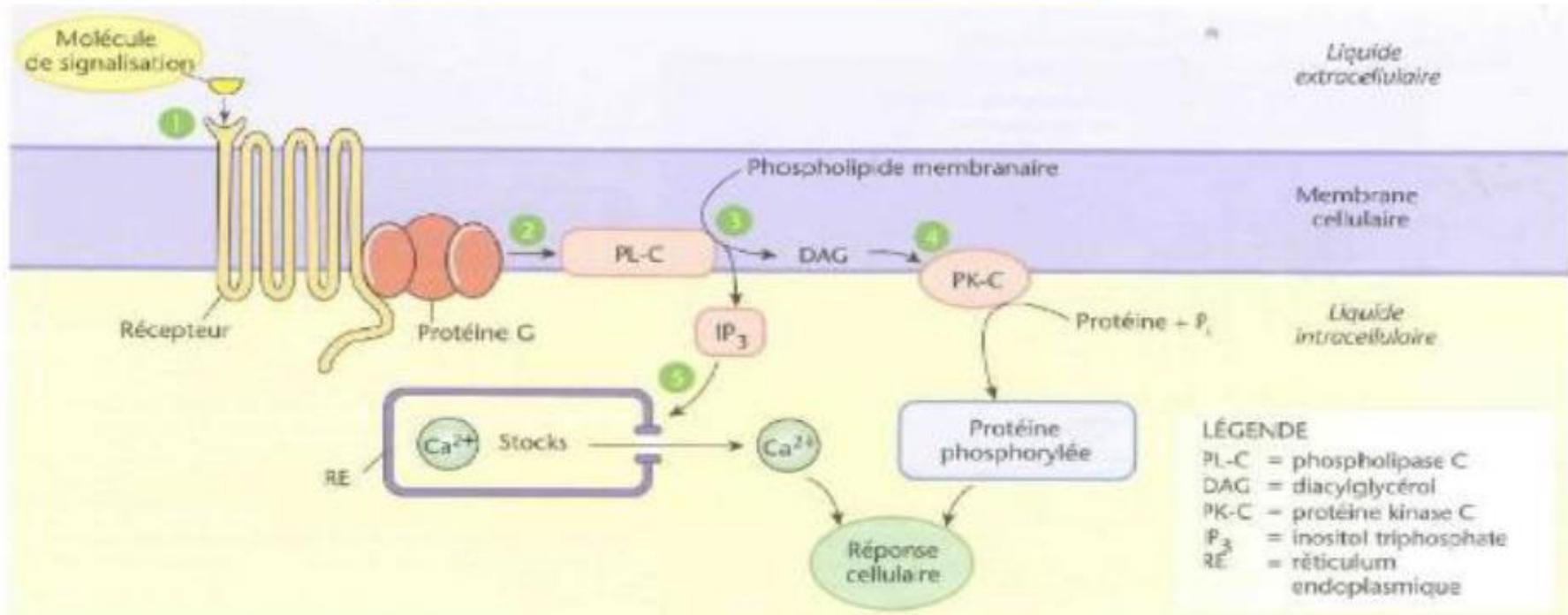
4. L'AMPc active la protéine kinase A

5. La protéine kinase A Phosphoryle d'autres prot, conduisant à la fin à une réponse cellulaire.



# Exemple des étapes d'activation des récepteurs couplés aux protéine Gq (GPCR)

## Cas du système phospholipase C



1. La molécule de signalisation active le récepteur et la protéine G associée

2. La protéine G active la phospholipase C (PL-C), une enzyme d'amplification

3. La PL-C transforme les phospholipides membranaires en diacylglycérol (DAG), qui reste à la membrane, et en IP<sub>3</sub> qui diffuse dans le cytoplasme.

4. Le DAG active la protéine kinase C (PK-C) qui phosphoryle les protéines

5. L'IP<sub>3</sub> induit la libération de Ca<sup>2+</sup> des organes créant le signal calcique

## 1.2 Récepteur à activité enzymatique (RTK)

→ Ils sont constitués d'une chaîne polypeptidique transmembranaire organisée en:

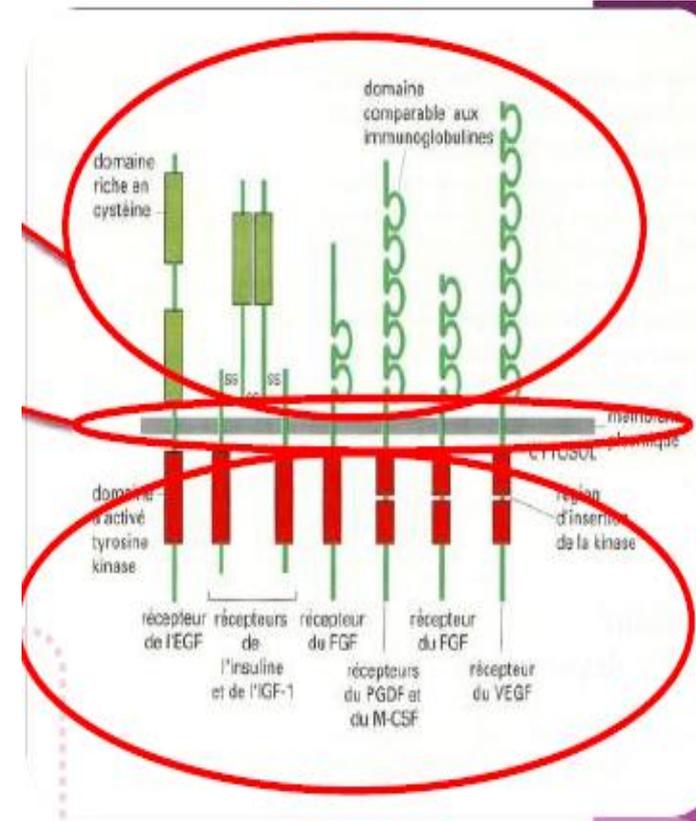
❖ Extrémité N-terminale extracellulaire

✓ Fixe le ligand

❖ Segment transmembranaire

❖ Extrémité C-terminale intracellulaire

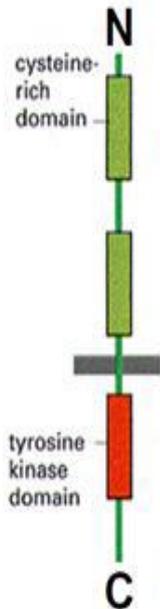
✓ Incluant un domaine catalytique tyrosine kinase



# 1.2 Récepteur à activité enzymatique (RTK)

le récepteur est une Protéine transmembranaire

a 3 domaines :



1 Domaine extracellulaire :

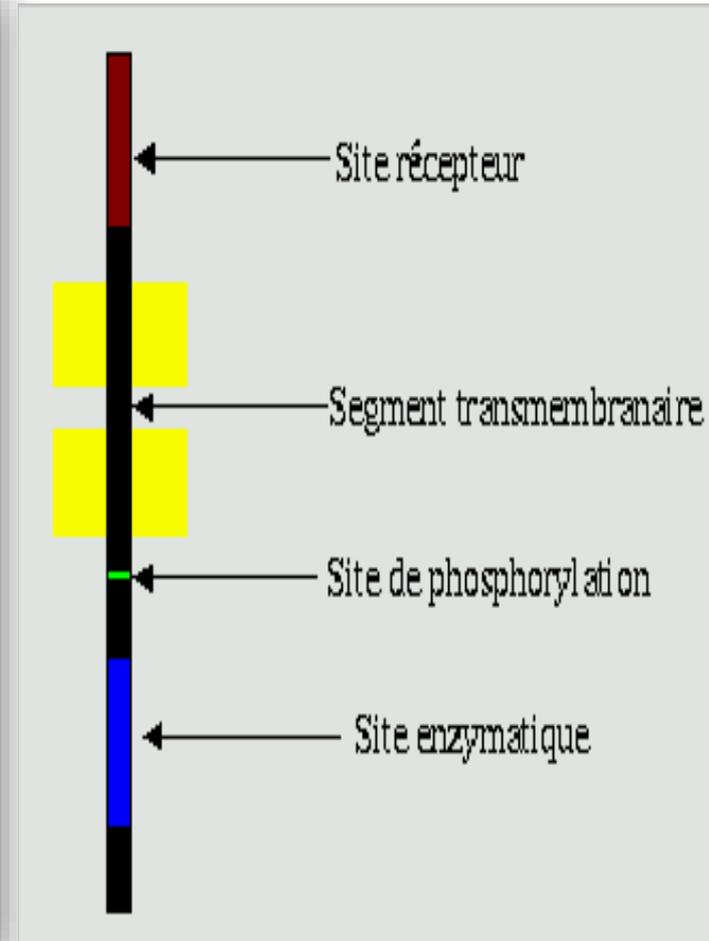
N-terminal, glycosylé, riche en cystéines,  
Site de reconnaissance du ligand

2 Domaine transmembranaire :

hélice  $\alpha$ , 22-25 aa

3 Domaine intracellulaire

C-terminal, domaine activité TK,  
Tyrosines



**Schéma de la structure générale des récepteurs enzymes**

## ***1.2 Récepteur à activité enzymatique (RTK)***

Le récepteur possède lui-même une activité enzymatique. Son activation par le messenger 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.

## ***1.2 Récepteur à activité enzymatique (RTK)***

- 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).

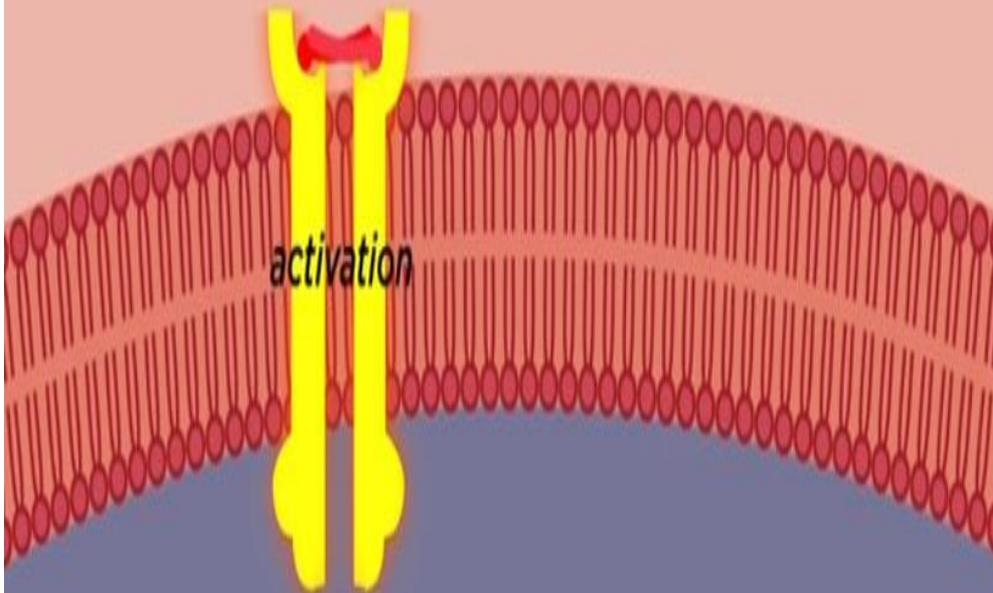
## récepteurs enzymes

*dimérisation*

*activation*

*recrutement de partenaires*

*cascade de signalisation*



EXTÉRIEUR CELLULE

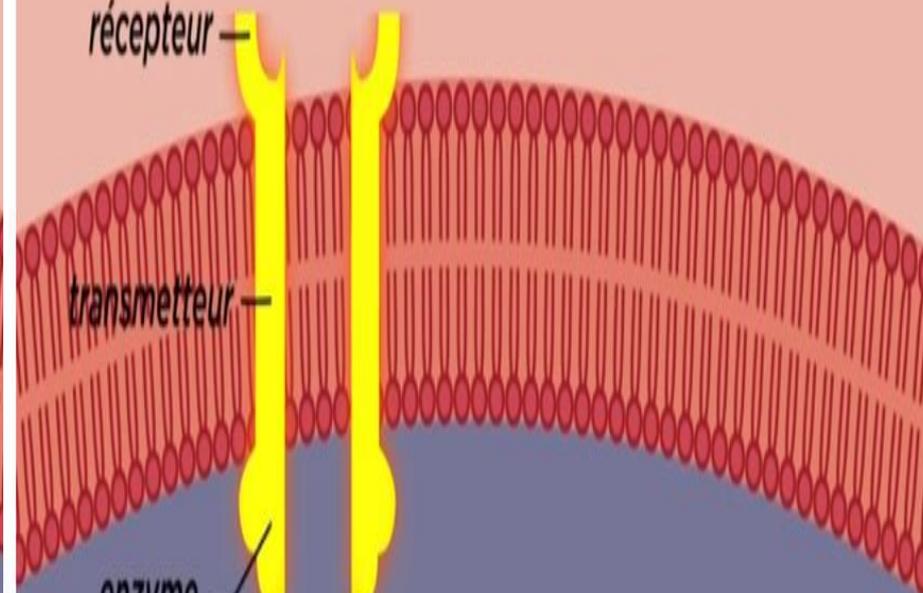
## récepteurs enzymes

récepteur —

transmetteur —

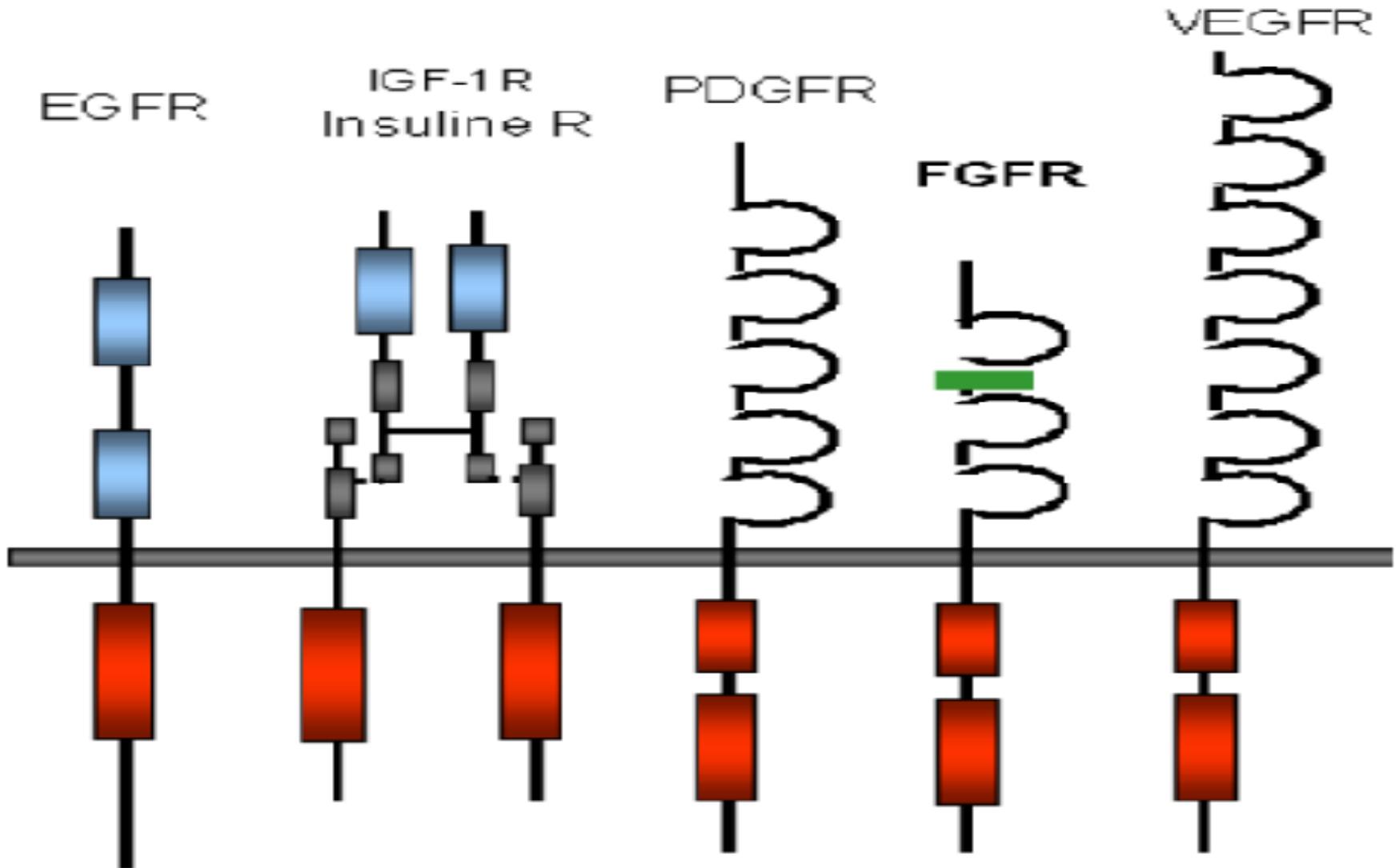
enzyme —

INTÉRIEUR CELLULE

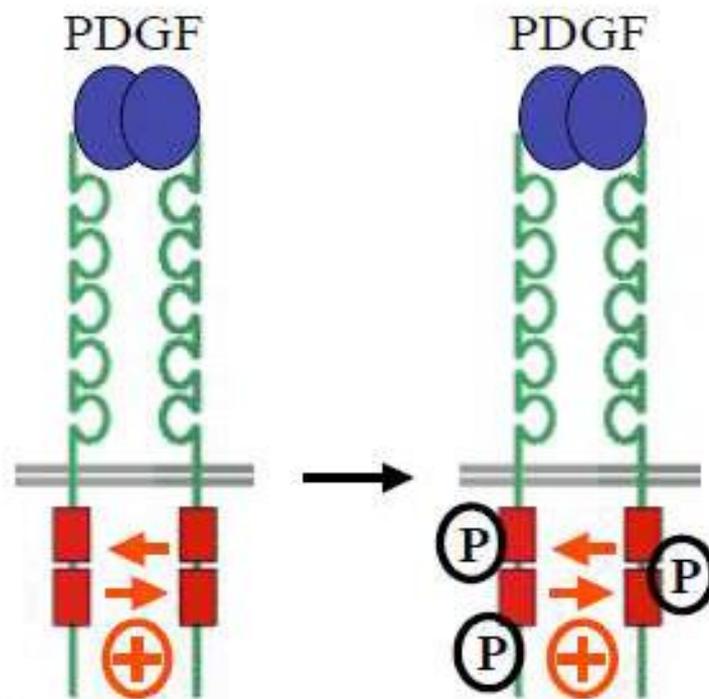


## ***1.2 Récepteur à activité enzymatique (RTK)***

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



**Figure 5 : Structure des différents facteurs de croissance. structure en poche (EGF,IGF) et structure en boucle (PDGF, FGF, EGF). (d'après Blume Jensen et al., 2001)**



**Activation de  
l'activité kinase**

La dimérisation ou le changement de conformation induisent un rapprochement des domaines kinases cytoplasmiques

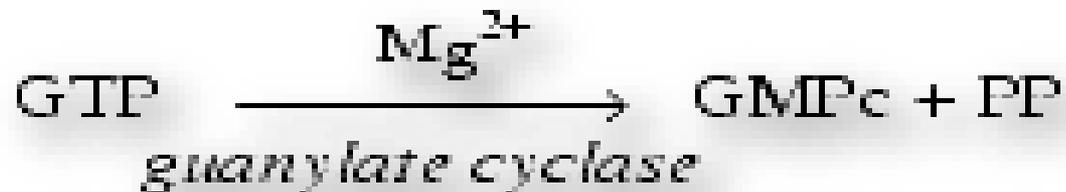
Cette juxtaposition permet à chaque kinase de phosphoryler sa voisine sur des tyrosines spécifiques

La première et la plus importante est la phosphorylation d'une tyrosine située dans la boucle d'activation du domaine catalytique

## ***1.2 Récepteur à activité enzymatique (RTK)***

→ 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.



## Les récepteurs à canal ionique ou couplés aux canaux ioniques

- 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  $\text{Na}^+$  ou  $\text{Ca}^{2+}$ , soit d'anions  $\text{Cl}$ .
- 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  $\text{Ca}^{2+}$ , de l'AMPc ou du GMPc.

## Les récepteurs à canal ionique ou couplés aux canaux ioniques

- 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  $\text{GABA}_A$ .

# Les récepteurs à canal ionique ou couplés aux canaux ioniques

On distingue :

## → Les récepteurs-canaux cationiques :

- Récepteurs nicotiques avec canal ionique (sodique) présents au niveau du système nerveux et des muscles squelettiques
  - Récepteurs HT<sub>3</sub> de la sérotonine
  - Récepteurs du glutamate et de l'aspartate
- L'ouverture des canaux cationiques, en favorisant l'entrée de Na<sup>+</sup> et ou du Ca<sup>2+</sup> dans la cellule, entraîne une dépolarisation et une augmentation de l'excitabilité.

# Les récepteurs à canal ionique ou couplés aux canaux ioniques

On distingue :

→ Les récepteurs-canaux anioniques comme le canal chlorure  $\text{Cl}^-$ :

- Récepteurs  $\text{GABA}_A$ , auxquels sont associés les récepteurs aux benzodiazépines qui modulent l'ouverture du canal perméable aux ions  $\text{Cl}^-$
- Récepteurs de la glycine qui favorisent aussi l'ouverture des canaux  $\text{Cl}^-$ .

- La pénétration des ions  $\text{Cl}^-$  dans la cellule augmente sa polarisation et diminue son excitabilité.

# Les récepteurs nucléaires

- Les récepteurs intracellulaires logent, soit dans le cytoplasme, soit dans le noyau des cellules cibles.
- ces récepteurs sont appelés récepteurs nucléaires (NRs ; Nuclear Receptors) ; car lorsqu'ils sont activés, ils agissent comme régulateurs ou facteurs de la transcription dans le noyau .

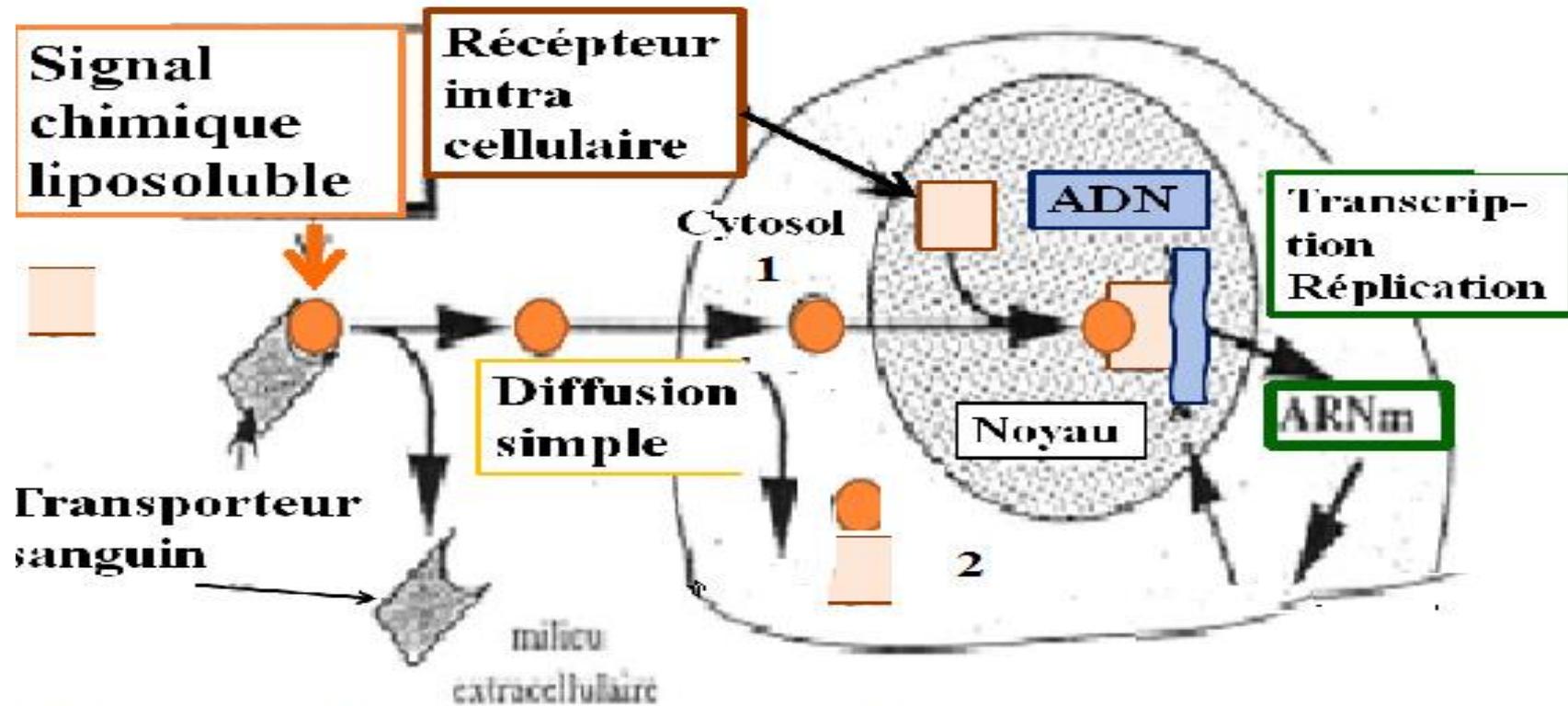
# Les récepteurs nucléaires

- 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.

## **2/ Les récepteurs nucléaires**

- **ils agissent dans le noyau (en relayant des signaux hormonaux) et modulent la transcription des gènes en trans : modification de la transcription du DNA en RNA , codant des protéines qui à leur tour activent de nombreux autres gènes.**

# Nature des molécules de signalisation des récepteurs intracellulaires



**diffusion simple : penetration dans la  
cellule et fixation sur un recepteur :**

- peut être intranucléaire 1**
- peut être cytosolique 2**

## 2.1 Types des récepteurs nucléaires

Selon leur localisation initiale (à l'état inactivé), on classe la superfamille de récepteurs nucléaires en deux grandes familles :

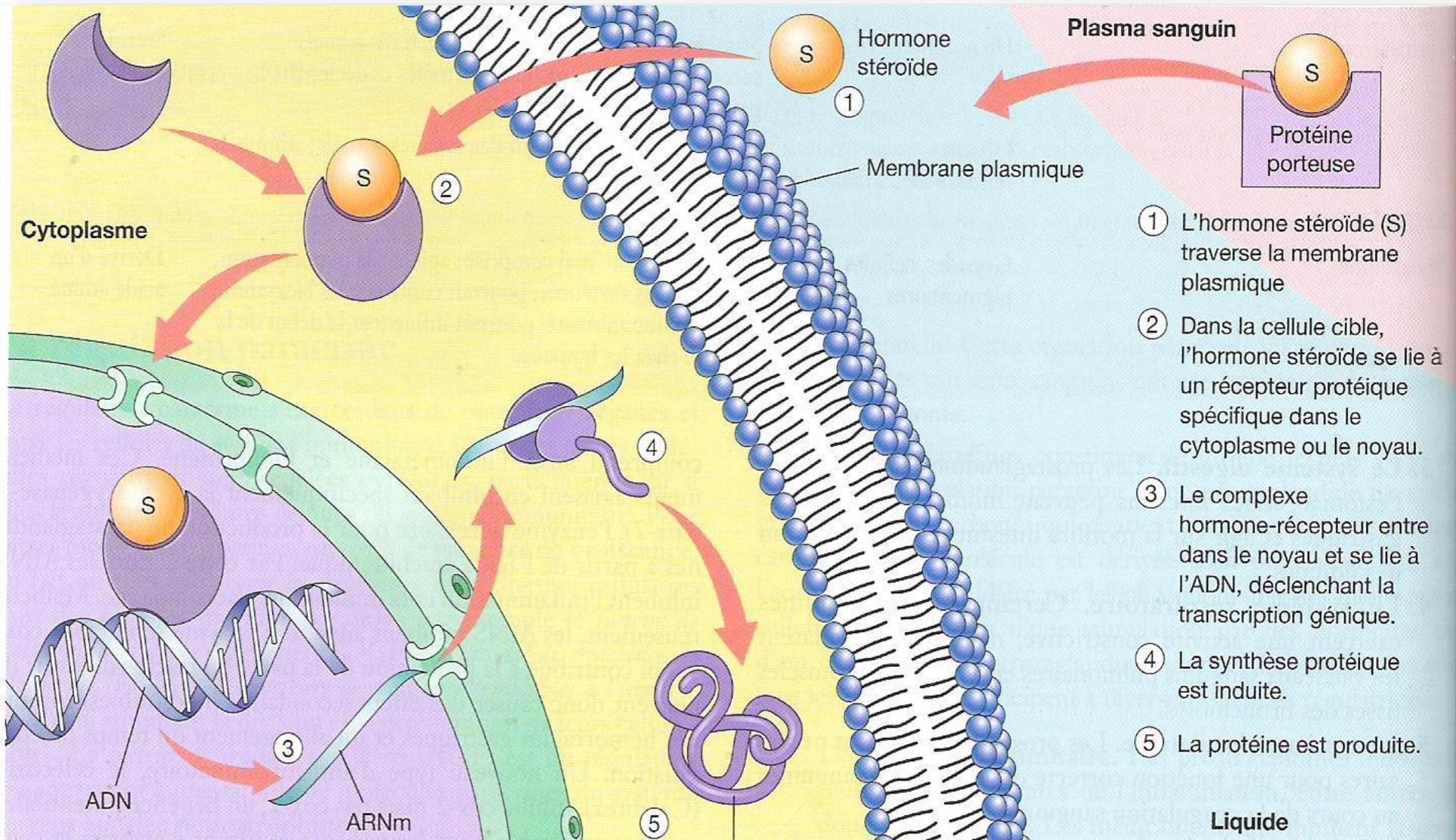
- ❑ Récepteurs dits **de type I** situés dans le cytosol , puis délocalisés dans le noyau;
- ❑ Récepteurs dits **de type II**, situés et activés exclusivement dans le noyau.

## 2.1 Types des récepteurs nucléaires

→ Exemples de récepteurs nucléaires **de type I** : récepteurs des androgènes, récepteurs d'œstrogènes, récepteur des glucocorticoïdes et récepteur de la progestérone.

→ 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.

# Mode d'action des hormones lipophiles



## II.2. Récepteurs membranaires

### II.2.1. Récepteurs couplés à des protéines G (RCPG)

