

Physiologie animale

L2S4

M. Mensah-Nyagan
gmensah@neurochem.u-strasbg.fr

basé sur le cours de 2006/2007
compilé par Yannick von Grabowiecki, étudiant
yannick@vongrabowiecki.de
revu et modifié par Mélanie Hoerlé, étudiante
melanie.hoerle@gmail.com

Université Louis Pasteur, Strasbourg
Publié sous réserve d'erreurs

Les molécules informationnelles
Introduction et définitions

Les interactions ligand-récepteur
Caractéristiques déterminant les ligands-récepteurs
Mécanismes des interactions ligand-récepteur

La messagerie ou signalisation intracellulaire
Généralités
Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)
Les mécanismes d'activation de la protéine G
Les effecteurs des protéines G
Les récepteurs canaux activés par les ligands (LGIC)
Les récepteurs nicotinoïdes
Les récepteurs cationiques du glutamate
Les récepteurs ionotropiques de l'ATP
Les récepteurs enzymes
Les récepteurs liant des protéines à activité enzymatique
Les récepteurs nucléaires
Mécanismes d'inactivation et de désensibilisation

Les molécules informationnelles

Introduction et définitions

Les êtres vivants pluricellulaires ou métazoaires sont constitués de divers tissus, appareils, organes qui ont besoin de communiquer entre eux et le milieu environnemental.

La communication est cruciale pour la vie de ces êtres pluricellulaires.

Il existe deux principaux systèmes de communication :

- le système nerveux
- le système endocrinien

Les organismes pluricellulaires ont besoin de molécules informationnelles pour assurer la communication : dans le système nerveux, elle s'effectue par l'intermédiaire des neurotransmetteurs alors que dans le système endocrinien la communication est assurée par des hormones transportées par le milieu intracellulaire pour aller d'une structure A à une structure B.

Molécules informationnelles/informatives

Corps chimique produit par une cellule vivante pour transmettre un signal vers une autre cellule qui reçoit ce signal grâce à des récepteurs spécifiques.

Sur la base de la structure chimique des molécules informationnelles naturelles/endogènes, il existe des composés synthétisés/exogènes qui ressemblent aux molécules endogènes et qui peuvent transmettre un signal à des cellules vivantes qui reçoivent ce signal par des récepteurs spécifiques.

Les grandes familles de molécules informationnelles sont :

- **Neurotransmetteurs**

Substance sécrétée à l'extrémité de l'axone d'un neurone présynaptique suivant un processus d'exocytose rapide consécutif à une excitation du neurone. Cette substance agit sur une ou plusieurs cellules postsynaptiques en se liant à des récepteurs membranaires.

On distingue : le GABA le glutamate, la glycine, l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine, la sérotonine, ...

Critères d'identification des neurotransmetteurs (NT) :

- la substance doit être localisée **dans les neurones du système nerveux central (SNC)** avec une distribution régionale caractéristique (= organisation des réseaux neuronaux) ;
- dans le neurone, la substance doit être **concentrée à la terminaison nerveuse** ;
- un **mécanisme de biosynthèse doit exister** dans le neurone pour permettre la biosynthèse du NT (ou de la substance considérée comme NT) ;
- la stimulation du neurone doit entraîner la **libération de la substance** en quantité physiologiquement significative ;
- des **récepteurs spécifiques** doivent être présents au voisinage de la structure présynaptique ;
- l'interaction de la substance avec son récepteur doit induire la **modification du potentiel** électrique et de la perméabilité de la membrane postsynaptique ;
- les mécanismes d'activation doivent permettre le **blocage de l'interaction entre la substance et le récepteur** dans une échelle de temps physiologique.

Lorsque certaines substances ne répondent que partiellement aux critères, on les appelle des **neuromodulateurs**.

Les NT sont aussi appelés des **neuromédiateurs**.

- **Les hormones**

Substance sécrétée en faible quantité par un tissu glandulaire et qui, après transport par le milieu intérieur, agit sur d'autres tissus ou organes éloignés appelés tissus ou organes cibles en y déclenchant des activités spécifiques.

Lorsque la cible est proche des cellules sécrétrices, on parle d'hormone à action **paracrine** ; il peut arriver que l'hormone agisse sur les cellules qui l'ont sécrétée, on parle alors d'hormone à action **autocrine**.

La capacité à être sécrété par un tissu glandulaire, d'être transporté dans un milieu intérieur et d'agir sur des cibles lointaines confère aux hormones le caractère **endocrine**. Pour qu'une substance soit considérée comme une hormone, il faut qu'elle possède le caractère endocrine.

D'un point de vue chimique on peut distinguer 4 grands groupes d'hormones :

- les hormones peptidiques : hypophysaires, glycoprotéines ;
- les dérivés d'un seul acide aminé : monamines ;
- les hormones stéroïdes : hormones sexuelles, cortisol ;
- les hormones thyroïdiennes : thyroxine T3 ou T4.

Certains auteurs dénomment le groupe de dérivés de l'acide arachidonique, tel que les eicosanoïdes (comme les prostaglandines), comme un 5^{ème} groupe d'hormone. Mais ils ne peuvent pas être des hormones. Elles sont produites à peu près partout dans tous les tissus et ont une action paracrine ou autocrine mais personne n'a prouvé le caractère endocrine.

- **Les neurohormones**

Substance de nature peptidique en général, qui est sécrétée soit dans le SNC où elle se comporte comme une NT, soit au contact de vaisseaux sanguins où elle rejoint la circulation sanguine pour agir comme une hormone.

C'est le cas de l'ocytocine (contraction de l'utérus dans l'accouchement) et de la vasopressine (régulation de l'équilibre hydrominéral) produites au niveau du corps cellulaire du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus et sécrétées par les terminaisons des axones de ces neurones au contact des vaisseaux sanguins de la partie postérieure de l'hypophyse (= parsnervosa).

- **Les facteurs de croissance**

Large catégorie de polypeptides sériques avec des propriétés régulatrices de nombreux paramètres de la vie cellulaire.

Ils contrôlent par exemple la prolifération, la différenciation et la survie des cellules.

Ils sont produits par de nombreux types cellulaires et quelques exemples sont : EGF, NGF, ... et les effets d'un facteur donné sont déterminés par la nature de la cellule cible, la concentration de ce facteur et la présence simultanée d'éventuels autres facteurs de croissance.

- **Les récepteurs**

Désigne toute molécule capable de reconnaître une autre molécule spécifique porteuse d'informations élaborées dans une autre cellule. La combinaison de la molécule porteuse (= molécule informationnelle = ligand) et du récepteur provoque l'activation d'une chaîne de réaction spécifique à l'intérieur de la cellule contenant le récepteur.

Les récepteurs sont des molécules de la membrane plasmique qui reconnaît les ligands circulants. Ces récepteurs peuvent être parfois intracellulaires en particulier dans le noyau (= récepteur nucléaire).

Sont aussi appelés récepteurs, des macromolécules de la membrane plasmique comme les intégrines qui se lient à des molécules de la matrice extracellulaire comme la fibronectine, ou qui peuvent se lier à des macromolécules de la membrane plasmique d'une autre cellule comme cela se fait dans le cas des réactions d'immunité à médiation cellulaire.

- **Les récepteurs sensoriels**

Un récepteur sensoriel est une terminaison périphérique spécifique d'un neurone sensoriel. Il peut être également une cellule distincte qui est intimement associée au neurone sensoriel. Dans tous les cas, le récepteur sensoriel a pour fonction de détecter des changements survenants dans l'environnement du neurone.

Ex : les corpuscules de Pacini dans le derme qui perçoivent les changements de pression sur la peau ; les photorécepteurs de la rétine tels que les cônes et les bâtonnets.

Les interactions ligand-récepteur

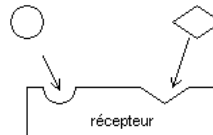
Caractéristiques déterminant les interactions ligands-récepteurs

Il existe des caractéristiques et des règles générales qui permettent de définir les relations entre les molécules informatives et leur récepteur par l'intermédiaire duquel cette molécule transmet l'information à la cellule cible.

Les récepteurs sont en général des macromolécules protéiques ou glycoprotéiques qui possèdent un ou plusieurs sites capables de reconnaître spécifiquement certains groupements chimiques appartenant aux molécules informatives. Ce processus de reconnaissance implique un haut degré de **stéréocomplémentarité** entre le ligand et le récepteur par lequel il agit.

La première grande caractéristique des interactions est la **stéréocomplémentarité** qui est la cause de la spécificité de l'action de la molécule informative. Seul un ligand structural complémentaire peut interagir avec un récepteur.

Ex : 2 molécules peuvent agir sur un même récepteur mais sur des sites de fixations différents.



La deuxième caractéristique est la notion de **spécificité des sites de reconnaissance des récepteurs** qui est déterminée génétiquement car la structure d'un ligand naturel d'une molécule informationnelle peut varier d'une espèce à une autre.

La troisième caractéristique est que la liaison d'une molécule informationnelle avec son récepteur provoque des **changements de conformation** du récepteur ou bien de son environnement immédiat. Son activation représente la première étape de la série d'évènements intracellulaires qui conduira jusqu'à l'action du ligand. Il peut arriver que la molécule informationnelle ou le ligand lui-même change de conformation lors de son interaction avec son récepteur.

La quatrième caractéristique est l'**affinité** des récepteurs pour leur ligand qui est également une caractéristique importante déterminant l'interaction du ligand avec son récepteur.

En général, les concentrations hormonales étant faibles dans l'espace extracellulaire, il faut que les récepteurs hormonaux aient une affinité importante pour faciliter les interactions entre l'hormone et le récepteur.

L'interaction d'une molécule informative avec son récepteur est une réaction réversible ne mettant pas en jeu de liaisons covalentes.

La cinquième caractéristique est que **les récepteurs sont en nombre limités dans une cellule** cible. C'est une notion qui indique que les réponses d'une cellule cible à un ligand ou à une molécule informative atteignent un maximum à partir d'une certaine concentration de la molécule informative. Il existe dans certains tissus cibles des sites de fixation qui sont capables de reconnaître une molécule informative sans pour autant provoquer de réponse cellulaire. Ces sites sont dénommés récepteurs de réserve ou *spare receptors*.

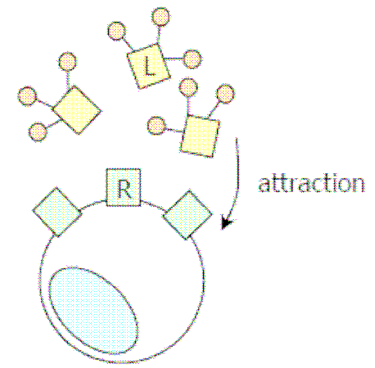
Mécanismes des interactions ligand-récepteur

Deux hypothèses sont proposées pour expliquer les mécanismes de ces interactions :

- le **modèle simple** ;
- le **modèle complexe**/à deux étapes.

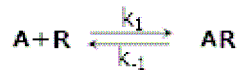
Le modèle simple

Il indique que dans une cellule cible le ligand interagit avec le récepteur identique qui n'exerce pas d'influence entre eux. Pour qu'il y ait une interaction, les molécules informationnelles doivent parvenir suffisamment près des récepteurs pour que les **forces d'attraction** qui peuvent s'établir entre les ligands et les récepteurs deviennent supérieures aux forces de liaisons des ligands avec les autres molécules du milieu extracellulaire.



Ces forces sont en général des **liaisons ioniques, hydrogènes, hydrophobes** et de type **Van Der Waals** (pas de liaisons covalentes !!)

Si on admet qu'une molécule A s'associe avec R, son récepteur, de façon réversible, cette association obéit à la **loi d'action de masse** pour former le produit AR avec une constante de cinétique d'association k_1 et de dissociation k_{-1} .



On peut calculer la vitesse d'association : $V_A = k_1 [A][R]$
et la vitesse de dissociation : $V_D = k_{-1} [AR]$

A l'**état d'équilibre**, ces vitesses deviennent égales : $V_A = V_D$.

On définit l'**affinité du ligand** pour son récepteur par la constante d'équilibre qui peut s'exprimer soit en constante de dissociation k_D ou en constante d'association k_A .

$$k_D = 1/k_A = k_{-1}/k_1$$

Lorsque la moitié des récepteurs est occupée par le ligand, k_D devient égale à la concentration en ligand : $k_D = [\text{ligand}]$. Si k_D est faible, la molécule se fixe facilement sur le récepteur. Plus faible est la constante de dissociation, plus élevée sera l'affinité du ligand pour le récepteur.

L'interaction de la molécule informationnelle avec son récepteur n'est pas uniquement fonction du nombre de récepteurs occupés, elle dépend aussi d'un facteur d'efficacité propre à chaque molécule informative : l'**activité intrinsèque**.

L'activité intrinsèque traduit la puissance d'action d'une molécule informative après fixation sur son récepteur.

Si on considère une molécule informative A, l'effet que cette molécule peut produire par rapport à son récepteur est rapporté à l'effet maximum qu'on peut obtenir en activant ce récepteur.

Si α correspond à l'action intrinsèque d'une molécule, on peut déterminer α avec la formule : $\alpha / 1 + k_D / [A] = E_A / E_M$.

Lorsque deux substances sont donc capables d'activer le même récepteur on peut définir une activité intrinsèque α pour la substance A et β pour B.

Ces substances peuvent se comporter comme des antagonistes ou des agonistes du récepteur.

Agoniste

Substance qui stimule spécifiquement le récepteur.

Par exemple : l'adrénaline est agoniste des récepteurs α et β adrénergiques.

Antagoniste

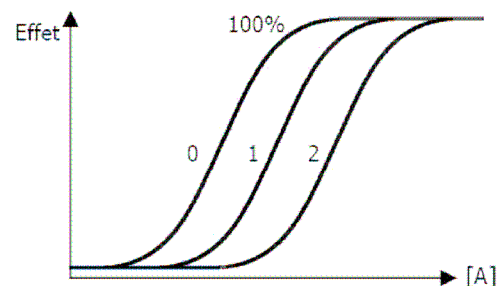
Substance qui est capable de se lier spécifiquement au récepteur sans produire d'effet physiologique. Il est capable de bloquer la fixation de l'agoniste sur le récepteur.

Par exemple : le propranolol est antagoniste des récepteurs β adrénergiques (β -bloquants).

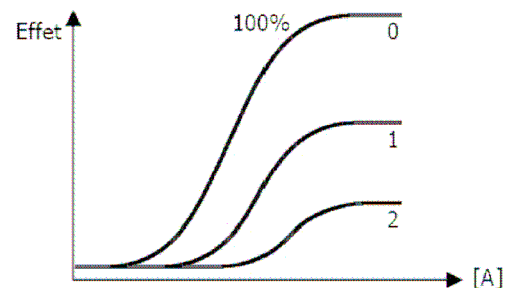
Lorsque 2 substances interagissent pour le même récepteur, ces 2 substances A et B ont respectivement une activité intrinsèque α et β . Si on considère A comme étant l'agoniste du récepteur et B étant l'antagoniste, lorsque l'activité intrinsèque de B est nulle ($\beta=0$), on dit alors que la substance B est un **antagoniste compétitif** de A.

Lorsque l'on trace la courbe dose-réponse pour une substance agoniste combinée à des concentrations croissantes d'un antagoniste compétitif, on constate un déplacement vers la droite sans modification de l'effet maximal de l'agoniste. La compétition entre l'agoniste A et l'antagoniste B est montrée par le fait que l'action de B peut être compensée par l'augmentation de la concentration de A. Tant qu'on augmente la concentration de A en présence des concentrations croissantes de B, on atteint toujours l'effet maximal.

L'**antagoniste** est alors dit **surmontable**.



Il existe cependant un **antagonisme non compétitif**, c'est-à-dire que les substances A et B agissent sur un même récepteur par l'intermédiaire de 2 sites de fixation différents. Il s'agit d'une **allostérie**. Dans ce cas, lorsque l'on trace la courbe dose-réponse, on voit qu'on ne peut plus atteindre le maximum en fonction de l'augmentation croissante de la concentration de B. L'**antagoniste** est dit **insurmontable**.



Un agoniste d'un récepteur sera considéré comme **agoniste pur** lorsqu'il est capable d'activer complètement le récepteur, c'est-à-dire que son activité intrinsèque est maximale ; et comme **agoniste partiel** lorsqu'il induit une réponse inférieure à celle de l'agoniste pur.

Antagoniste inverse

Molécule qui se fixe sur le récepteur et qui induit un effet opposé à celui de l'agoniste.

Le modèle complexe = à 2 étapes

L'hypothèse indique que dans une cellule vivante, les récepteurs sont hétérogènes et différents par leur conformation. Le changement de conformation est responsable de 2 états fonctionnel qui correspondent aux formes activée R et inactivée R'.

Un agoniste sera capable d'avoir une activité intrinsèque maximum et une affinité élevée pour R et déplacerait donc l'équilibre plutôt vers R.

Un antagoniste aura une affinité supérieure à R' et déplacerait l'équilibre vers R'.

Notion de coopérativité

Cette notion indique que les changements de conformation secondaire dus à l'interaction ligand/récepteur peuvent provoquer des changements de conformation des récepteurs voisins et modifier les caractéristiques des récepteurs voisins vis-à-vis du ligand.

On distingue :

La **coopérativité positive** lorsque l'interaction ligand/récepteur entraîne des variations conformationnelles des récepteurs voisins de telle sorte qu'ils augmentent leur affinité pour le ligand ;

La **coopérativité négative** lorsque l'interaction ligand/récepteur provoquera des changements conformationnels des récepteurs voisins de telle sorte qu'ils diminuent leur affinité pour le ligand.

La messagerie intracellulaire

Généralités

La messagerie ou signalisation intracellulaire

regroupe l'ensemble des processus qui conduisent à l'obtention de l'effet biologique d'une molécule informative suite à des modifications de différents paramètres ou composantes dans le milieu intracellulaire des cellules cibles.

Diverses possibilités peuvent se présenter selon la nature ou la structure de la molécule informative :

- Lorsqu'elle est capable de traverser la membrane plasmique des cellules cibles, elle peut provoquer son activité biologique en activant des récepteurs intracellulaires ou nucléaires. L'**activité de la molécule informative** consisterait alors à **provoquer l'expression de gènes** transcrits en ARNm et traduits en protéines.
- Lorsqu'elle ne passe pas par la membrane plasmique, elle se fixe à des récepteurs membranaires et l'activation de ces récepteurs provoque une cascade de réaction à l'intérieur de la cellule qui conduisent à l'effet biologique de la molécule informative.

Dans le cas où la molécule informative agit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires, les effets de ces molécules peuvent être relayés par un ensemble de molécules : les **seconds messagers**.

Les modifications des concentrations intracellulaires de ces seconds messagers seront responsables de l'induction des effets biologiques. Si une molécule informative donnée est capable de provoquer l'augmentation de la concentration intracellulaire d'un second messenger donné pour induire son effet biologique, il est possible expérimentalement parlant d'obtenir le même effet biologique ou la même réponse cellulaire en augmentant artificiellement la concentration du second messenger en absence de la molécule informative.

De la même façon, lorsque la molécule informative est présente, si expérimentalement on empêche l'augmentation de la concentration intracellulaire du second messenger, on n'obtient pas de réponse cellulaire.

Les diverses familles de seconds messagers :

- la familles des **nucléotides cycliques** : AMPc ; GMPc ; ADPc ribose ;
- les **dérivés du métabolisme des lipides** : phospholipides ; inositol phosphate ; diglycérides ;
- les **ions** : Ca^{2+} ; H^+ ;

On peut ajouter le cas particulier de **NO** qui sert aussi de second messenger dans certains types d'effets cellulaires.

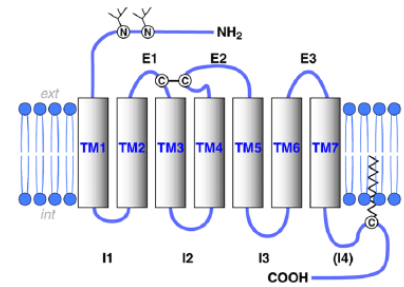
Les diverses catégories de récepteurs dont l'activation mobilise les seconds messagers :

On distingue 3 grandes familles :

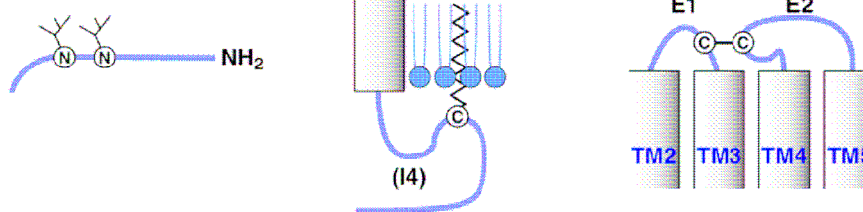
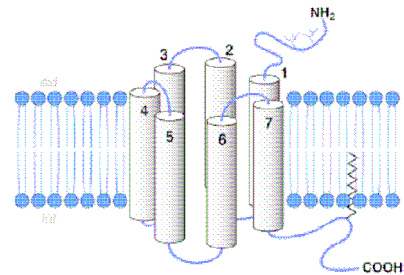
- les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)
- les récepteurs enzymes
- les récepteurs canaux activés par les ligands.

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

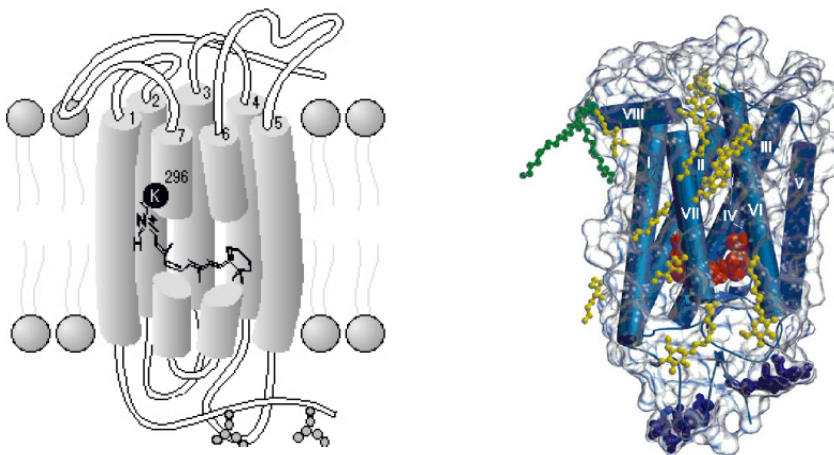
Il s'agit de **récepteurs protéiques** dont la structure est organisée en **7 domaines transmembranaires**. L'extrémité N-terminale est extracellulaire et l'extrémité C-terminale est intracellulaire. On observe 3 boucles extracellulaires (E1, E2, E3) et 3 boucles intracellulaires (I1, I2, I3).



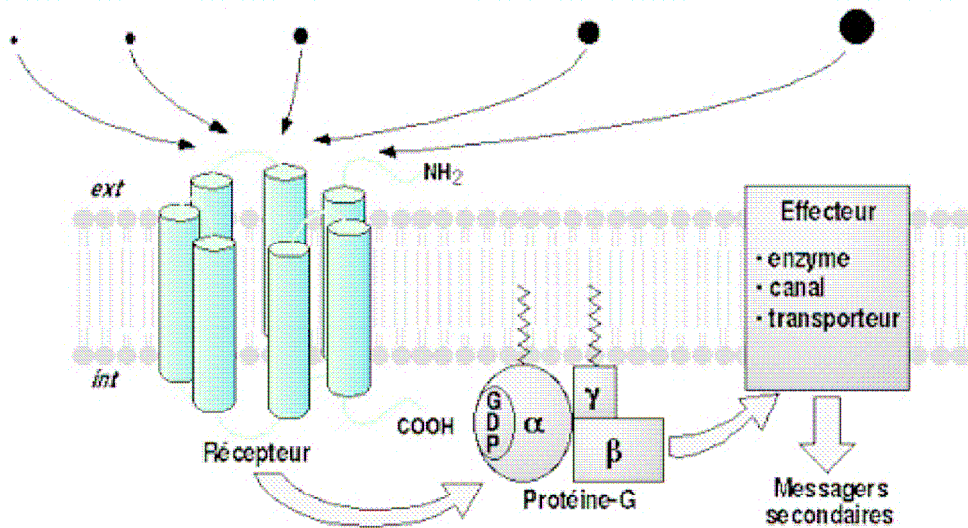
Ces récepteurs peuvent être sujets à des **modifications post-traductionnelles** : N-glycosylation ou acylations. Ces modifications peuvent conduire à l'obtention d'une « **pseudo 4^{ème} boucle** » intracellulaire (I4) due à la formation d'un pont disulfure entre les chaînes latérales de 2 résidus de cystéine.



Le premier RCPG cloné est la **rhodopsine** (pigment au niveau des récepteurs visuels) qui est une protéine qui a la configuration des RCPG. Il s'agit d'un récepteur particulier parce qu'il est **fixé en permanence à son ligand** qui est la molécule 11-cis-rétinal (cf. figure). L'**activation du récepteur** va intervenir **suite à l'isomérisation du ligand** c'est-à-dire de la transformation du 11-cis-rétinal en tout-trans-rétinal induite par les photons.



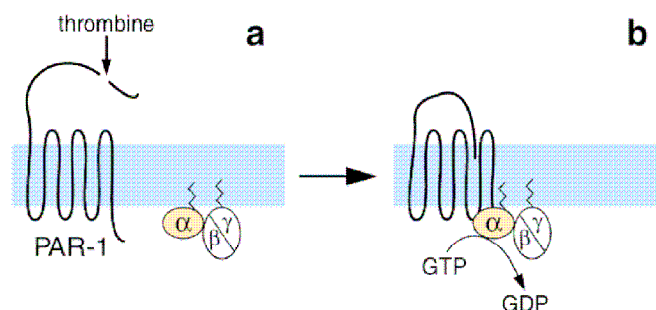
Tous les autres récepteurs couplés aux protéines G ne sont pas couplés en permanence à leur ligand. La fixation du ligand au récepteur provoque l'**activation d'une protéine G** qui est intracellulaire et qui **active à son tour une série d'effecteurs intracellulaires** membranaires ou cytosoliques et ces effecteurs **permettent la modification de la concentration intracellulaire de seconds messagers**.



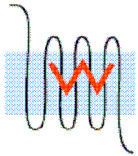
Les **effecteurs cibles** des protéines G peuvent être des **enzymes** (adénylate cyclase, phospholipase C ...), des **canaux**, des **transporteurs**.

La modulation de ces effecteurs conduit à la modification des concentration intracellulaires des divers seconds messagers. Pour activer le RCPG, les molécules informatives ou les ligands utilisent divers modes d'action/fixation (voir page suivante).

La modalité d'action utilisée par la thrombine provoque une coupure de l'extrémité N-terminale qui s'engouffre dans les domaines transmembranaires du RCPG. Elle se trouve alors dans la configuration dans laquelle le RCPG peut activer la protéine G correspondante.

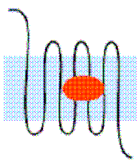


Diversité dans le mode de fixation des ligands sur les récepteurs couplés aux protéines G



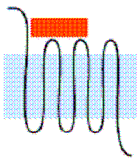
Lumière

Les récepteurs visuels (rhodopsine et opsines des cônes) présentent la particularité de posséder un "ligand intrinsèque", le chromophore 11-cis-rétinal, qui subit après absorption d'un photon, une photo-isomérisation qui va activer le récepteur.



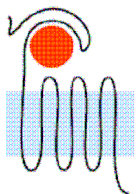
Catécholamines, autres petits ligands

Les récepteurs des petites molécules tel que les catécholamines présentent un site de liaison souvent situé au niveau des régions transmembranaires des récepteurs.



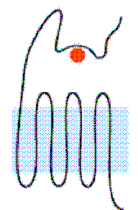
Peptides, chimiokines

Les sites de liaison des ligands sont situés au niveau des boucles extracellulaires et l'extrémité N-terminale.



Hormones glycoprotéiques

Les hormones glycoprotéiques (FSH, HCG, LH, TSH) ont leur sites souvent localisés dans l'extrémité N-terminale souvent longue de ces récepteurs.

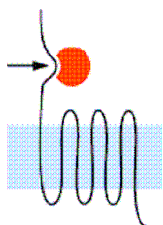


Glutamate, Ca²⁺

Le glutamate et le Calcium se lient à l'extrémité N-terminale de leur récepteur respectif.

Dans le cas du Calcium, ce sont des groupements chargés négativement qui reconnaissent le cation

► clusters d'acides aminés



Thrombine

La thrombine (enzyme protéolytique qui permet de détacher 4 peptides du fibrinogène qui se transforme en fibrine lors de sa coagulation) active ses récepteurs selon un mode d'action particulier. Ils sont appelés PAR-1 (protease activated receptor 1) et lors de la fixation de la thrombine sur ce récepteur, celui-ci est clivé dans son extrémité N-terminale. La nouvelle extrémité ainsi libérée constitue le vrai ligand agoniste du récepteur.

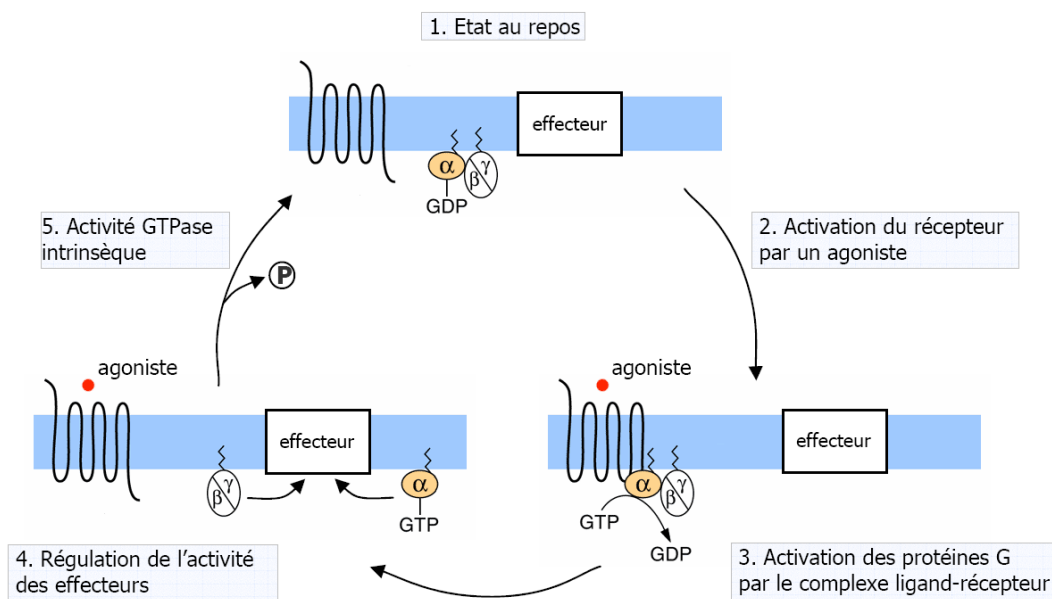
Les mécanismes d'activation de la protéine G

A l'état de repos, la protéine G est constituée de **3 sous-unités associées** : α , β et γ . C'est donc une **protéine trimérique** qui porte sur la sous-unité α une molécule de GDP.

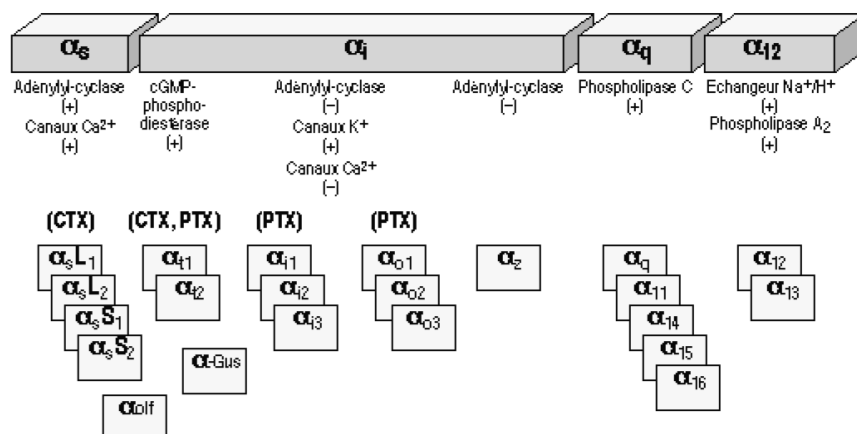
Suite à l'activation du complexe ligand/récepteur, on assiste à un remplacement de la molécule de GDP en GTP ; il y a donc séparation des 3 sous-unités : d'une part la sous-unité α qui porte le GTP, d'autre part les sous-unités β et γ .

Dans la plupart des cas c'est la sous-unité α -GTP qui module les effecteurs.

Tant que le RCPG est activé par son ligand et en absence de phénomènes de désensibilisation, le cycle d'activation de la protéine G continuera. Sinon on assiste à un retour à l'état de repos de la protéine G qui se fait grâce à l'activité de la GTPase permettant la transformation du GTP en GDP sur la sous-unité α . Les 3 sous-unités peuvent alors se réassocier.



Il existe diverses catégories de sous-unités α . On distingue les **sous-unités G_{α_s}** , stimulatrices de l'activité de l'adénylate cyclase et les **sous-unités G_{α_i}** , inhibitrices de l'adénylate cyclase. On distingue aussi les **sous-unités G_{α_q}** , stimulatrices de la phospholipase C et les **sous-unités $G_{\alpha_{12}}$** qui stimulent des échangeurs Na^+/H^+ et la phospholipase A_2 .



Les effecteurs des protéines G

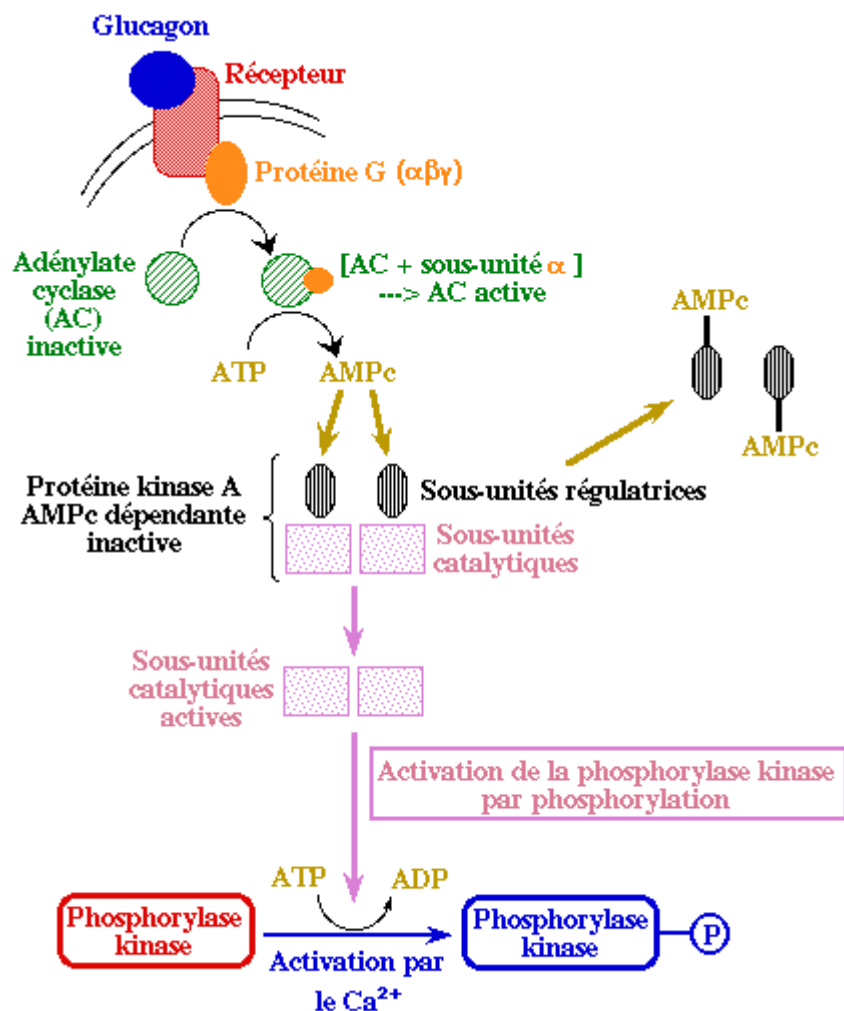
- **Adénylate cyclase**

C'est une enzyme qui **catalyse la synthèse du second messenger AMPc à partir de l'ATP**. Il s'agit d'une enzyme membranaire qui est constituée par **12 régions transmembranaires**. Elle est activée par des protéines G_s et inhibée par G_i .

L'AMPc synthétisée stimule la **protéine-kinase A** qui, au repos lorsqu'elle est inactive, est constituée de **4 sous-unités à savoir 2 régulatrices R et 2 catalytiques C**. En se fixant aux sous-unités R, l'AMPc permet la libération des sous-unités C qui deviennent actives et peuvent catalyser des réactions de phosphorylation en un site de séquence : deux acides aminés basiques suivis d'un acide aminé neutre et d'une sérine ou d'une thréonine.

La pKa phosphoryle des protéines impliquées dans les processus métaboliques mis en jeu lors de l'effort physique ou du jeûne : glycolyse ou néoglucogenèse (=fabrication de glucose à partir de substrats glucidiques).

L'extinction du signal interviendra lorsque l'AMPc sera dégradée par une phosphodiesterase en 5'AMP.

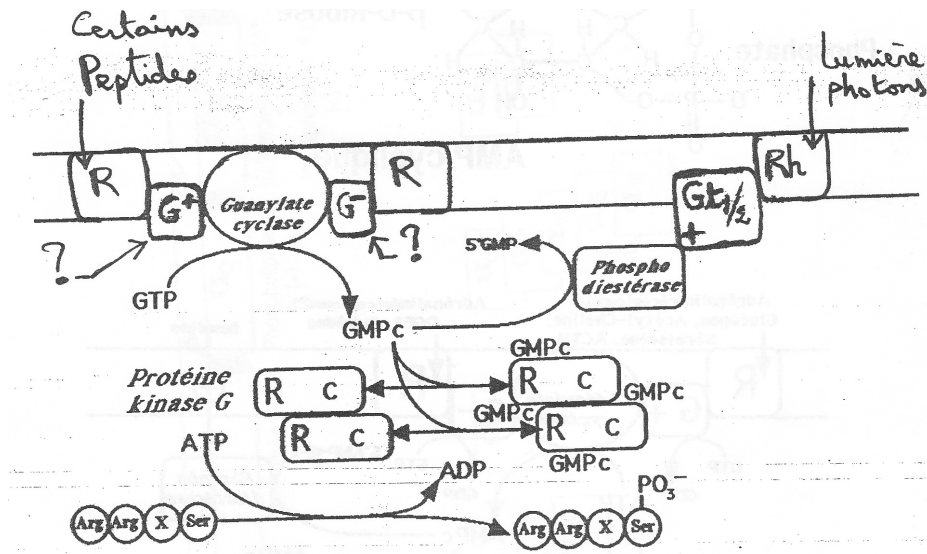


E. Jaspard (2006)

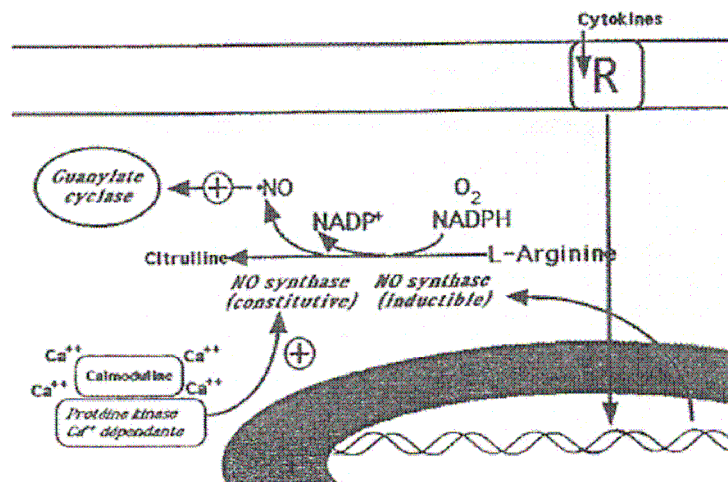
- **La guanylate cyclase**

C'est une **enzyme permettant la synthèse du GMPc à partir de l'hydrolyse du GTP**. L'**augmentation de la concentration intracellulaire de GMPc** permet d'activer une **protéine-kinase G (pkG)** constituée de **2 sous-unités à la fois régulatrices et catalytiques** à l'état inactif.

En se liant à ces 2 sous-unités, la GMPc active la pkG qui a alors pour fonction de phosphoryler diverses protéines différentes de celles phosphorylées par la pkA mais le site de phosphorylation est homologue puisqu'il est constitué de deux acides aminés basiques, d'un acide aminé neutre et d'une sérine ou d'un thréonine.



Par exemple, dans les cellules musculaires lisses, la pkG active peut phosphoryler des pompe à calcium qui contribuent à l'excrétion du calcium hors des cellules. Comme le calcium est indispensable à la contraction, son élimination provoque un relâchement des muscles lisses. Si cela concerne les vaisseaux sanguins, on obtient une vasodilatation qui est responsable de la baisse de la tension artérielle (=hypotension).



L'extension du signal est provoqué par la dégradation du GMPc par une phosphodiesterase qui hydrolyse le GMPc en 5'-GMP.

- **La phospholipase C**

C'est une enzyme qui hydrolyse les liaisons esters des phospholipides. Il existe 4 liaisons esters dans les phospholipides :

- entre chacun des deux acides gras et le glycérol ;
- entre le glycérol et le phosphate ;
- entre le phosphate et l'alcool.

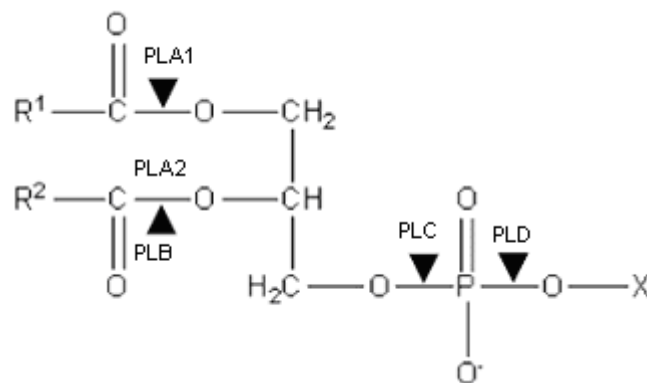
Les **phospholipases A1** hydrolysent l'**acide gras de l'alcool primaire** en C1, libérant un acide gras et un isophospholipide.

Les **phospholipases A2** hydrolysent l'**acide gras de l'alcool secondaire** en C2, libérant un acide gras et un lysophospholipide.

Les **phospholipases B** hydrolysent **deux liaisons esters** en C1 et C2, libérant 2 acides gras et un glycérophosphoryl-alcool.

Les **phospholipases C** hydrolysent la **liaison entre le phosphate et la fonction alcool primaire** en C3, libérant un diglycéride et un phosphoalcool.

Les **phospholipases D** hydrolysent la **liaison entre l'alcool et la fonction acide du phosphate**, libérant un acide phosphatidique et un alcool.



Les phospholipases C catalysent l'hydrolyse du PIP2 membranaire en diglycérides (DAG) et IP3. Il existe plusieurs espèces de phospholipases C :

- La **phospholipase Cβ**, qui est activée par les récepteurs couplés aux protéines G ;
- La **phospholipase Cγ** qui est activée par des récepteurs enzyme tyrosine kinase ;
- La **phospholipase Cδ** qui est activée par l'IP3.

Une fois activée, la **Cβ** permet donc de transformer le PIP₂ membranaire en diglycérade et IP₃. L'augmentation de la concentration intracellulaire d'IP₃ permet l'activation des récepteurs canaux calciques des citernes du réticulum endoplasmique (RE) ce qui provoque la sortie du calcium des réserves et l'augmentation de la concentration cytosolique de calcium.

L'IP₃ peut être phosphorylé en IP₄ qui active alors l'ouverture des canaux calciques de la membrane plasmique ce qui entraîne l'entrée du calcium extracellulaire dans le cytosol.

Au final, on assiste à une élévation rapide et importante de la concentration de calcium cytosolique, c'est ce qu'on appelle le **signal calcique**.

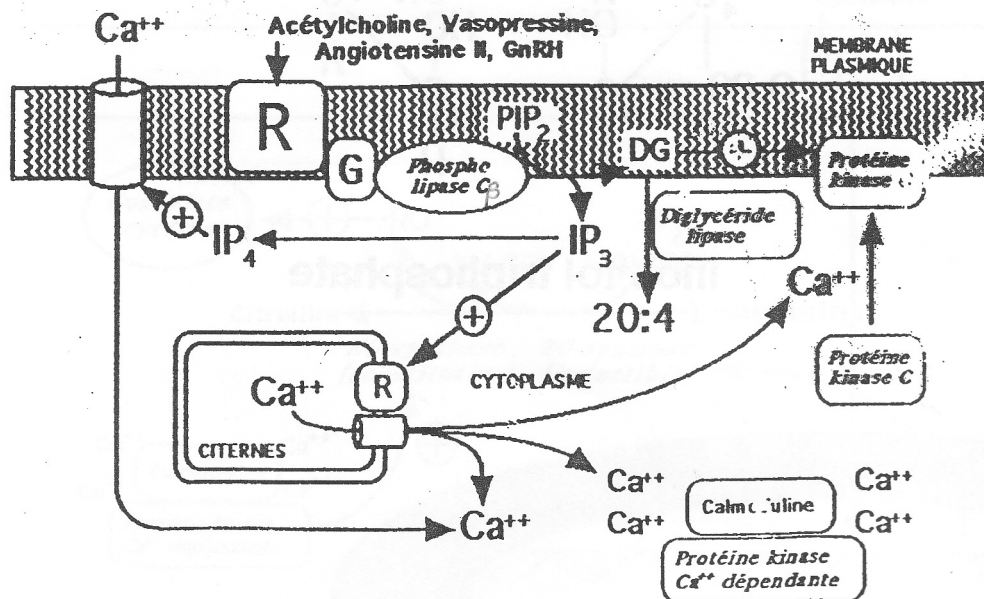
Cette augmentation va activer diverses protéines calcium-dépendantes telle que la calmoduline capable elle-même d'activer des protéines-kinases calcium-dépendantes.

Le calcium permet également la translocation d'une pKc du cytoplasme vers la membrane plasmique où elle est activée par les diglycérades membranaires. Les diglycérades peuvent aussi être transformés par une diglycérade lipase qui libère de l'acide arachidonique.

L'extinction du signal intervient quand l'IP₃ est dégradé dans le cycle des phosphoinositides.

Dans certains types cellulaires, les canaux calciques des citernes du RE sont **insensibles à l'IP₃**. Ces canaux sont inhibés par un alcaloïde végétal : la ryanodine. On les appelle des **récepteurs ryanodine**.

On retrouve cette situation dans certain type de cellule musculaire et dans les cellules du pancréas exocrines. Dans ces cellules, les récepteurs ryanodine répondent à un autre second messenger : l'ADP ribose cyclique qui est produit par l'hydrolyse du NAD⁺ qui conduit à l'obtention de la nicotinamide et de l'ADP ribose cyclique. L'**enzyme** responsable de cette hydrolyse est appelée **ADP ribosyl cyclase**. Elle est sous la dépendance du taux de calcium intracellulaire ou sous la dépendance de récepteurs propres. Lorsque le taux de calcium est abaissé dans ces cellules, l'ADP ribosyl cyclase produit le **second messenger ADP ribosyl cyclique** qui ouvre les canaux ou les récepteurs ryanodine.



Les récepteurs canaux activés par les ligands

(LGIC : Ligand Gated Ion Channels)

Canal

Protéine transmembranaire qui permet le passage à travers une membrane de corps chimiques chargés (ions) dans le **sens du gradient**.

Ses chaînes d'acides aminés traversent plusieurs fois la membrane et ménagent au sein de la membrane une ouverture facilitant le passage de substances hydrophiles et de corps chimiques qui passent du milieu le plus concentré vers le moins concentré.

Lorsque le transport concerne une molécule chargée, la membrane intervient en fournissant de l'énergie motrice.

Il existe des canaux ne laissant passer qu'un ion spécifiquement et ce dans un seul sens. D'autres permettent le passage dans un même sens de deux corps chimiques : **canaux symports** et d'autres permettent le passage de deux corps chimiques ensemble mais dans le sens opposé : **canaux antiports**.

Pompe

Protéine transmembranaire qui permet le **transport actif** à travers la membrane, de corps chimiques chargés à **contre-gradient**.

Pour vaincre la différence de concentration, une pompe doit consommer de l'énergie, qu'elle acquiert en utilisant le potentiel électrique de la membrane, ou bien en hydrolysant des liaisons riches en énergie, tel que le font les ATPases.

Les LGIC sont subdivisés en 3 super-familles :

Récepteurs nicotinoïdes	<ul style="list-style-type: none">- nicotiques- GABA_A, GABA_C- sérotoninergiques de type III- glycine- anioniques du glutamate (invertébrés)
Récepteurs cationiques du glutamate	<ul style="list-style-type: none">- NMDA (N-méthyl D-aspartate)- AMPA- Kainate
Récepteurs ionotropiques de l'ATP	<ul style="list-style-type: none">- P2_x (P2_{x1}, P2_{x2})

Les récepteurs nicotinoïdes

Tous ces récepteurs sont constitués de **5 sous-unités homologues** (pentamères). Chacune peut être subdivisée en un large domaine N-terminal extracellulaire suivi par 3 segments transmembranaires, d'une boucle intracellulaire de longueur variable, d'un 4^{ème} segment transmembranaire et l'extrémité C-terminale est extracellulaire.

Ex 1 : Les récepteurs nicotiniques

Sont des **récepteurs de l'acétylcholine** (ACh) qui est le ligand naturel de ces récepteurs. L'ACh utilise deux types de récepteurs : les **muscariniques** qui sont des récepteurs métabotropes comme les RCPG et les **nicotiniques** qui sont des récepteurs canaux activés par des ligands.

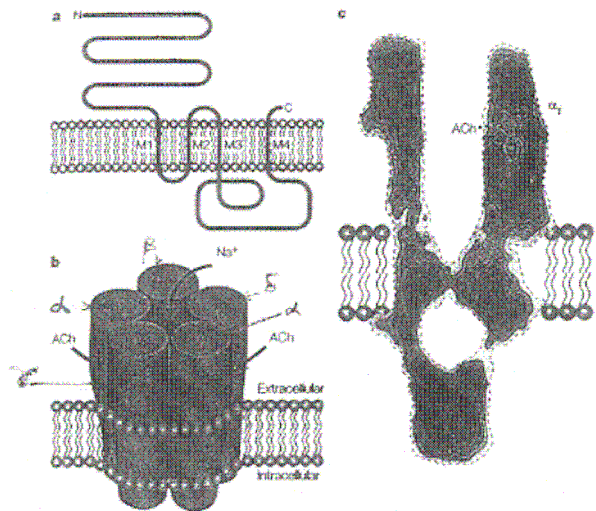


Figure 1 | Structure of the nicotinic acetylcholine receptors. a | The threading pattern of receptor subunits through the membrane. b | A schematic representation of the quaternary structure, showing the arrangement of the subunits in the muscle-type receptor, the location of the two acetylcholine (ACh)-binding sites (between an α - and a γ -subunit, and an α - and a δ -subunit), and the axial cation-conducting channel. c | A cross-section through the 4.8 Å structure of the receptor determined by electron microscopy of tubular crystals of *Torpedo* membrane embedded in ice. Dashed line indicates proposed path to binding site. Part c reproduced with permission from RER 22 © 1999 Academic Press.

Ces deux types de récepteurs ont été ainsi désigné à cause des molécules informatives exogènes qui ont permis leur caractérisation : la muscarine, principe actif extrait des champignons (Amanite) et la nicotine (Tabac).

Ce sont des pentamères formés grâce à l'association de 4 sous-unités homologues α , β , γ et δ . Les possibilités de configuration ou d'association de sous-unités pour la formation du récepteur sont très importantes car chacune des sous-unités peut se présenter sous plusieurs sous-types différents : 9 pour la sous-unités α et 4 pour la sous-unité β . On trouve les récepteurs nicotiniques dans différents tissus mais le système neuromusculaire reste la principale zone d'excrétion.

Une configuration donnée de récepteur peut être caractéristique d'une structure donnée pour justifier une transmission cholinergique optimale dans cette structure et le changement de configuration peut entraîner des perturbations dans cette transmission.

Ex 2 : Les récepteurs GABA

Le GABA est un **neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central** (SNC) et il possède 3 grands types de récepteurs pour induire ses effets : les R-GABA_B métabotropes et les R-GABA_A et R-GABA_C ionotropes.

Le **R-GABA_A** est un pentamère constitué par les **sous-unités α , β , γ , δ , ϵ et π** . Le plus souvent ce sont les sous-unités **α , β et γ** qui forme le récepteur de l'organisme et en particulier des sous-types ont été identifiés : 6 pour la sous-unité α , 4 pour β et 4 pour γ . Les possibilités de configuration de ces récepteurs sont aussi très importantes puisque chacun de ces sous-types peut participer à l'organisation des R-GABA_A.

Dans l'encéphale, la forme prépondérante des R-GABA_A est $2\alpha_1, 2\beta_2, 1\gamma_2$.

Le R-GABA_A est un canal laissant passer les ions Cl, il s'agit d'un **influx d'ion Cl** (= entrée dans la cellule) : on parle alors de **GABA hyperpolarisant** ; mais il peut arriver que ce soit un **efflux d'ions Cl** dans certaines conditions particulières tenant compte de l'environnement de la cellule (ex : au cours du développement du SNC) : on parle alors de **GABA dépolarisant**.

Sur le récepteur, le **GABA possède un site propre** sur lequel **son effet peut être antagonisé de manière compétitive par la bicuculine**. En dehors, il existe des **sites allostériques** capables de reconnaître des molécules qui potentialisent l'action du GABA sur son récepteur ou qui l'inhibent.

On observe donc un site allostérique de fixation des neurostéroïdes, des barbituriques et des benzodiazépines qui sont des activateurs allostériques ou potentialisateurs de l'effet du GABA sur les R-GABA_A.

Il existe aussi un site allostérique pour la picrotoxine capable d'agir comme antagoniste non compétitif du GABA.

Le **R-GABA_C** présente des similitudes avec le R-GABA_A : c'est un **récepteur canal qui laisse passer les ions Cl**. Il est constitué de **5 sous-unités** sauf qu'elles sont des sous-unités **p** (rho) qui peuvent de présenter sous 3 types.

Il existe aussi des possibilités de configurations différentes puisqu'on peut avoir une association de tous ces sous-types de la même sous-unités.

Il possède aussi un **site propre à la fixation du GABA** qui n'est **pas antagonisé par la bicuculine** mais par la TPMPA.

Le R-GABA_C n'a **pas de site allostérique pour la picrotoxine** qui agit comme un antagoniste non compétitif. Comme le R-GABA_A **il a un site de phosphorylation** dans son domaine intracellulaire.

Les récepteurs cationiques du glutamate

D'une façon général, on retrouve **4 sous-unités** (tétramères). Chacune est constituée par un large domaine N-term extracellulaire suivi par 1 segment transmembranaire, d'une boucle intramembranaire, d'un 2^{ème} segment transmembranaire, d'un 2^{ème} domaine extracellulaire, d'un 3^{ème} segment transmembranaire et de l'extrémité C-term intracellulaire.

Ex 1 : NMDA

Les acides aminés excitateurs tels que l'acide glutamique ou l'acide aspartique ont en commun la capacité d'augmenter l'activité des neurones dans le SNC en utilisant différents types de récepteurs comme les récepteurs quisqualates métabotropes ou les récepteurs canaux comme le NMDA, AMPA, Kainate (KA).

Le glutamate et l'aspartate sont considérés comme des ligands naturels et il existent des ligands exogènes qui leurs ressemblent et ont permis de caractériser les récepteurs des acides aminés excitateurs.

Quisqualate, kainate et le N-méthyl-D-aspartate sont des ligands endogènes.

Le récepteur est constitué par un complexe protéique transmembranaire avec plusieurs sites de liaisons et un canal cationique perméable aux ions Ca, Na et K.

Le récepteur NMDA a plusieurs sites de liaisons : il existe **un site de liaison principal** permettant les interactions avec les agonistes tels que le NMDA ou le L-glutamate. Ce site est capable de fixer un antagoniste compétitif comme l'AP5 (D-2-amino-5-phosphonopentanoïque) et le CPP. Le **2^{ème} site allostérique** est capable de fixer la glycine qui potentialise l'effet du glutamate ou du NMDA sur le récepteur. L'activation du site de la glycine est nécessaire au fonctionnement du récepteur NMDA.

A l'intérieur du canal il existe 2 autres sites qui peuvent bloquer l'influx ionique : le **site cationique voltage-dépendant** qui fixe l'ion Mg²⁺ et le site de liaison des médicaments psychoactifs qui agissent comme des antagonistes non compétitifs du récepteur NMDA, p.e : TCP et PCP.

Au repos, le complexe canal/récepteur participe peu à la transmission synaptique car le canal est constamment bloqué par les ions Mg²⁺. Une dépolarisation membranaire permettra

d'enlever le « bouchon Mg^{2+} » ce qui favorise l'ouverture et la modulation du canal et l'influx ionique par les ligands qui peuvent se fixer sur le site principal et le site allostérique.

Le récepteur NMDA intervient dans les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation. L'antagoniste diminue les performances cognitives.

Il intervient aussi dans la potentialisation à long terme qui est une augmentation de l'efficacité de la transmission synaptique. Elle est considérée comme un modèle synaptique de mémoire.

Ils sont concentrés dans les zones impliquées dans l'apprentissage et la mémoire dans l'encéphale (hippocampe) ; ils possèdent les sous-unités 2N-R1 et 2N-R2.

Ex 2 : AMPA

D'un point de vue pharmacologique il est moins bien caractérisé que le NMDA. L'agoniste principal est l'AMPA qui a permis de caractériser le récepteur. Le quisqualate et le L-glutamate agissent aussi comme des agonistes.

Les antagonistes sont le GAMS, le DGG et le CNQX.

Le canal constitué par le récepteur est perméable aux cations monovalents tels que les Na et les K.

Les sous-unités du récepteur sont dénommées différemment selon les auteurs : Glu-R1 – Glu-R6 selon Seeburg et Glu-Ra – Glu-Rf selon Heinemann.

D'un point de vue fonctionnel, il joue un rôle essentiel dans la transmission synaptique dans la plupart des synapses glutamatergiques. Cette famille de récepteur est largement représentée dans le SNC où il existe des concentrations importantes de récepteurs AMPA au niveau du cervelet, de l'hippocampe, du néocortex, du bulbe olfactif et du striatum.

Les récepteurs ionotropiques de l'ATP

Ces récepteurs sont fonctionnels sous forme d'un trimère mais certains chercheurs indiquent qu'il existerait sous la forme d'un hexamère dans les tissus biologiques (association de 2 trimères).

Chaque sous-unités est constituées par un domaine extracellulaire encadré par 2 segments transmembranaires, les extrémités N-terminale et C-terminale sont intracellulaires.

Ex : P2X

L'ATP utilise des récepteurs métabotropes P2Y aussi.

Il existe 7 sous-unités X : de X1 – X8.

Le canal est formé par l'association d'au moins 3 sous-unités mais on le retrouve naturellement sous forme d'hexamère dans les tissus biologiques.

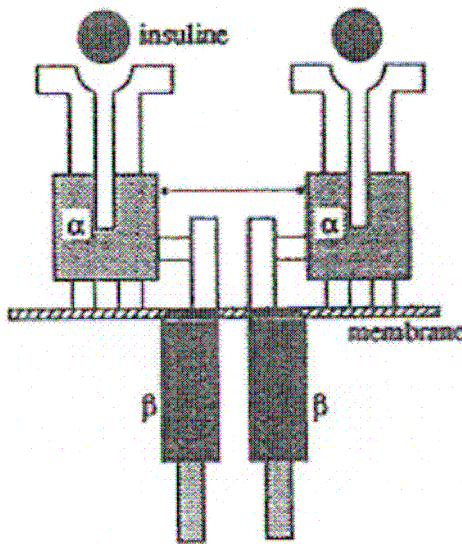
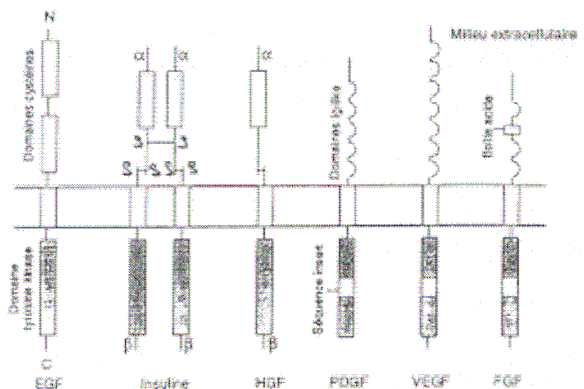
Les récepteurs enzymes

Il s'agit de récepteurs qui possèdent une activité enzymatique intrinsèque, c'est-à-dire que la fixation du ligand sur un domaine extracellulaire du récepteur permet la stimulation de l'activité enzymatique qui est portée par le domaine intracellulaire du récepteur.

Il existe divers types de récepteurs enzymes :

- récepteurs à activité tyrosine-kinase ;
- récepteurs à activité tyrosine-phosphatase ;
- récepteurs à activité sérine/thréonine-kinase ;
- récepteurs à activité guanylate (guanylyl) cyclase (portée directement par domaine intracellulaire du récepteur).

Au niveau des récepteurs à activité tyrosine-kinase on peut citer différents ligands qui utilisent ces récepteurs. Ils appartiennent à la famille des facteurs de croissance NGF, EGF, FGF, ...
L'insuline (hormone hypoglycémiante) utilise aussi ce type de récepteur.

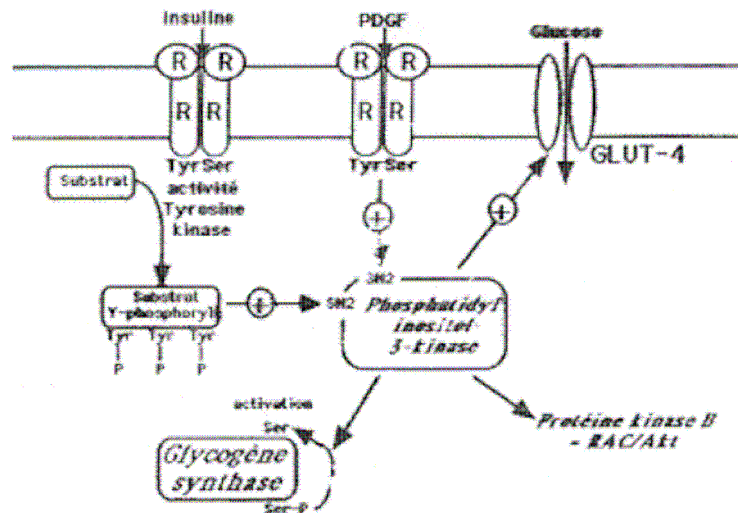


En absence du ligand, le récepteur est sous forme **monomère**. Il est constitué par une sous-unité α extracellulaire qui comporte le domaine de fixation du ligand et une sous-unité β intracellulaire qui porte l'activité tyrosine-kinase. Les 2 sous-unités sont reliées par un pont disulfure. Ce récepteur contient une sérine phosphorylée en absence du ligand.

Lorsque l'insuline se fixe, elle induit la **dimérisation** du récepteur qui résulte de l'association de deux monomères par les ponts disulfures entre les 2 sous-unités. La sérine est déphosphorylée et on observe une activité tyrosine-kinase entre les éléments constitutifs du récepteur : **autophosphorylation**.

Ensuite l'activité tyrosine-kinase porte sur une protéine cytoplasmique ce qui déclenche une cascade de réactions intracellulaires conduisant aux effets hypoglycémiant de l'insuline.

Ces effets sont obtenus grâce à une translocation des transporteurs du glucose du cytoplasme vers la membrane cytoplasmique où il faciliteront le passage du glucose dans la cellule. Mais il y a aussi une stimulation de la synthèse du glycogène par l'activation de la glycogène synthase.

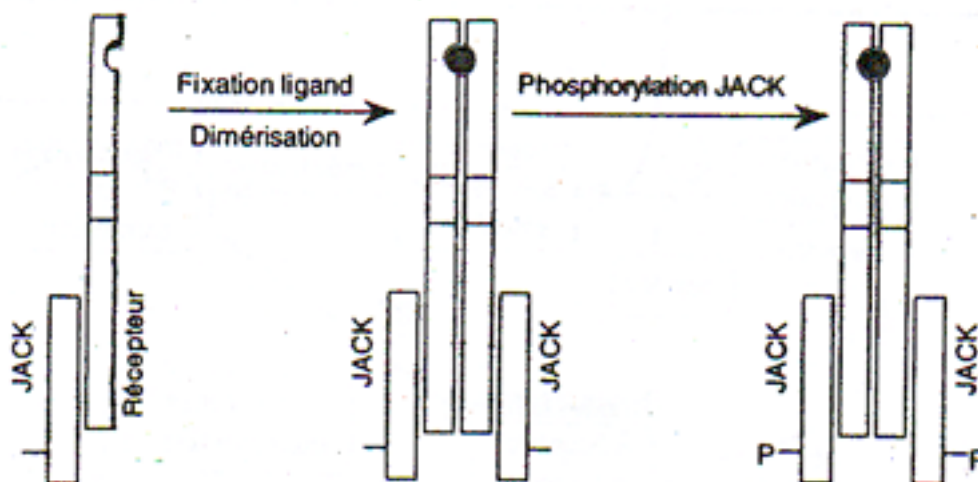


Les récepteurs liant des protéines à activités enzymatiques

Ce sont des récepteurs qui n'ont pas d'activité enzymatique intrinsèque mais qui sont capables de lier des protéines à activité enzymatique. Le plus souvent ils lient des protéines à activités tyrosine-kinase : protéine JACK et protéine TYK.

Ces récepteurs sont sous la forme de monomères en absence de ligand et il y a dimérisation lorsque le ligand se fixe.

De nombreuses cytokines utilisent ce type de récepteur. Les hormones de croissance et la PRL (prolactine) également.



Les récepteurs nucléaires

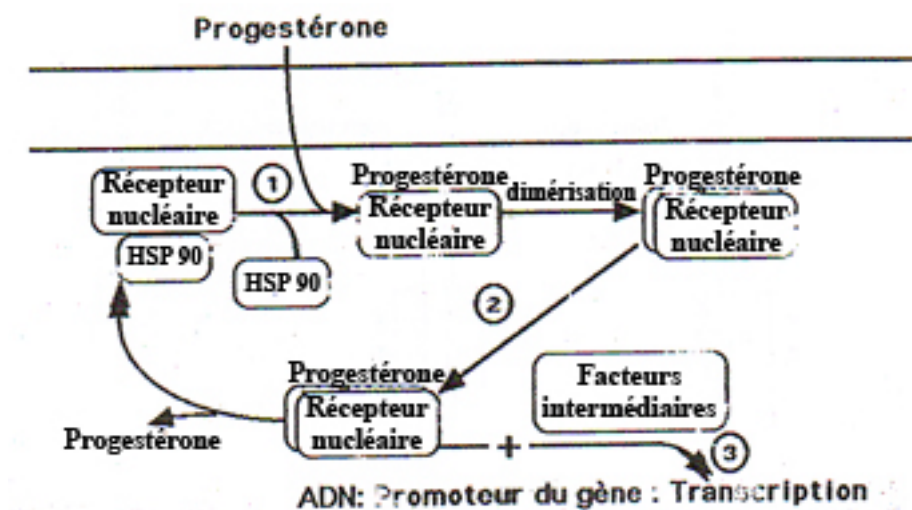
Les molécules informationnelles hydrophobes telles que les stéroïdes sont capables de franchir la membrane plasmique et se lient à des récepteurs intracellulaires nucléaires. Il y a différentes possibilités : les molécules informationnelles peuvent se lier à des récepteurs dans le cytoplasme qui peuvent également traverser le cytoplasme sous forme d'inclusions lipidiques pour rejoindre le noyau où elles activent le récepteur nucléaire ; ou ces molécules se fixent à des récepteurs cytoplasmiques qui rentrent dans le noyau pour activer les récepteurs nucléaires.

D'une façon générale, les récepteurs nucléaires sont associées à des **protéines chaperonnes** qui sont des protéines liant d'autres protéines au moment de la synthèse à la sortie des ribosomes pour permettre de prendre une configuration spatiale spécifique.

Ils existent différents types et les protéines de choc thermique ou HSP (heat shock protein) sont les mieux connues. Il existe les HSP 70, protéine du CMH et les HSP 90, inhibiteurs physiologiques des récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes (progestérone et glucocorticoïdes).

Au repos, les récepteurs nucléaires sont fixés à HSP90 qui les inactivent et lorsque le ligand se fixe il y a séparation de l'HSP 90 avec le récepteur nucléaire. Il y a dimérisation entre le récepteur et son ligand qui est capable de se fixer sur des séquences nucléotidiques spécifiques de l'ADN appelées HRE (hormone responsive element). Cette liaison permet au récepteur d'activer la transcription des gènes sensibles à l'hormone ou la molécule informationnelle concernée.

Des facteurs intermédiaires sont quelques fois nécessaires.



Pour bloquer/antagoniser les actions des récepteurs il existent au moins 3 grands possibilités :

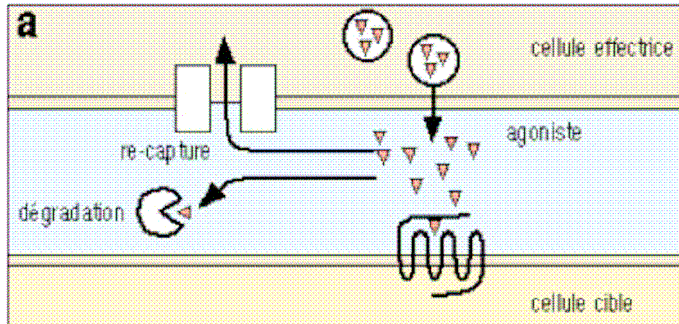
- certaines substances inhibent la dissociation du HSP 90 ;
- d'autres inhibent la liaison du complexe ligand/récepteur sur l'ADN ;
- ou d'autres inhibent l'activation de la transcription.

Par exemple le RU486 est un antagoniste bloquant le récepteur de la progestérone et des glucocorticoïdes.

Mécanismes d'inactivation et de désensibilisation

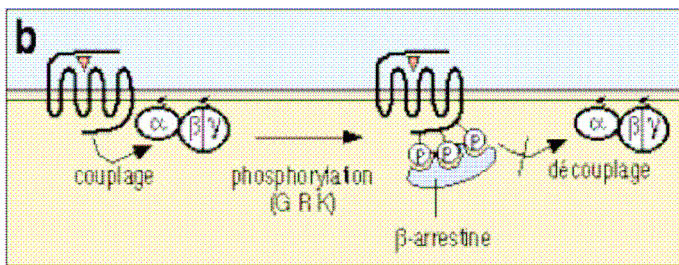
Il existe 4 grands mécanismes d'inactivation et de désensibilisation permettant de terminer le signal induit par une molécule informationnelle :

Régulation de la concentration en agoniste



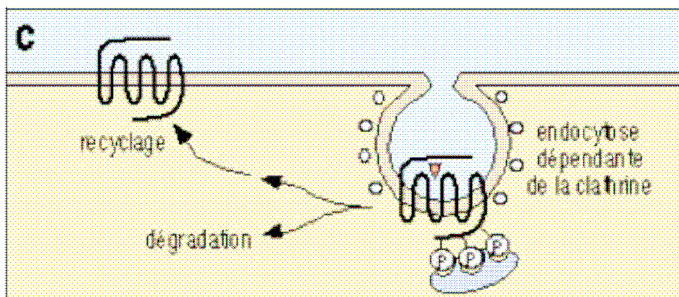
Il y a diminution de la concentration en agoniste grâce à l'action d'enzymes spécifiques capables de dégrader la molécule informationnelle ou bien par re-capture de l'agoniste dans une communication de synapse.

Régulation de la concentration en agoniste



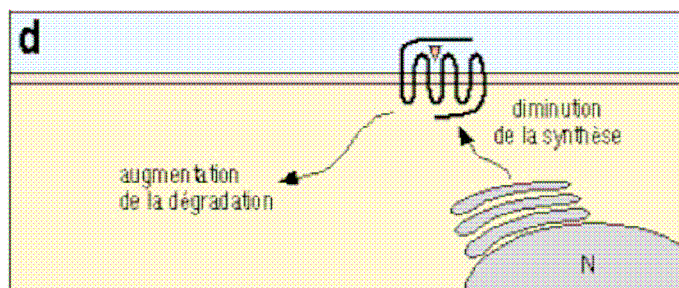
Le signal peut être arrêté lorsque le domaine intracellulaire du récepteur est phosphorylé ce qui le rend incapable d'activer la protéine G. Les enzymes capables de phosphoryler le domaine intracellulaire des RCPG appartient à la famille des GRK (G protein coupled receptor kinases)

Processus d'internalisation du complexe ligand/récepteur



Le complexe est endocyté et il entre dans le cycle de recyclage permettant de ramener le récepteur à la membrane cellulaire, ou dans le cycle de dégradation lorsque les vésicules d'endocytose se lient à des lysosomes.

Régulation négative du nombre de récepteur à la surface



Lorsqu'une cellule cible est exposée de façon chronique à un ligand agoniste, il y a diminution de la synthèse du récepteur ou une accélération de la dégradation du récepteur.