

2. Récepteurs et voies de signalisation

2. Récepteurs et voies de signalisation

Les récepteurs

Concept de récepteur:

Les récepteurs sont des protéines membranaires ou intracellulaires capables de reconnaître et de fixer de façon spécifique des médiateurs endogènes. La fixation du médiateur déclenche une réponse biologique obtenue par l'intermédiaire d'un amplificateur et d'un effecteur.

L'action du médicament sur sa cible conduit souvent à la modulation d'un constituant cellulaire qui intervient dans le fonctionnement normal de la cellule: un **second messenger**

❑ Récepteurs des médicaments

Dans la grande majorité des cas les récepteurs aux médicaments sont des protéines:

- récepteurs à des hormones ou neuro- transmetteurs
- systèmes de transport membranaires : canaux, pompes, transporteurs (ex: cocaïne, furosémide)
- enzymes : (ex: aspirine)
- cytosquelette : (ex : colchicine)
- fusion de vésicules : (ex : toxine botulinique)

Toutes ces protéines existent souvent sous plusieurs isoformes:

- substance plus ou moins sélective pour diverses isoformes
- manque de sélectivité souvent sources d'effets indésirables

1. Récepteurs membranaires:

1.1. Les récepteurs couplés aux protéines G

1.2. Canaux ioniques

1.3. Récepteurs -enzymes
– protéine-kinases
– guanylate cyclase

1.4. Intracellulaires
– facteurs de transcription

1.1. Récepteurs couplés à une protéine G

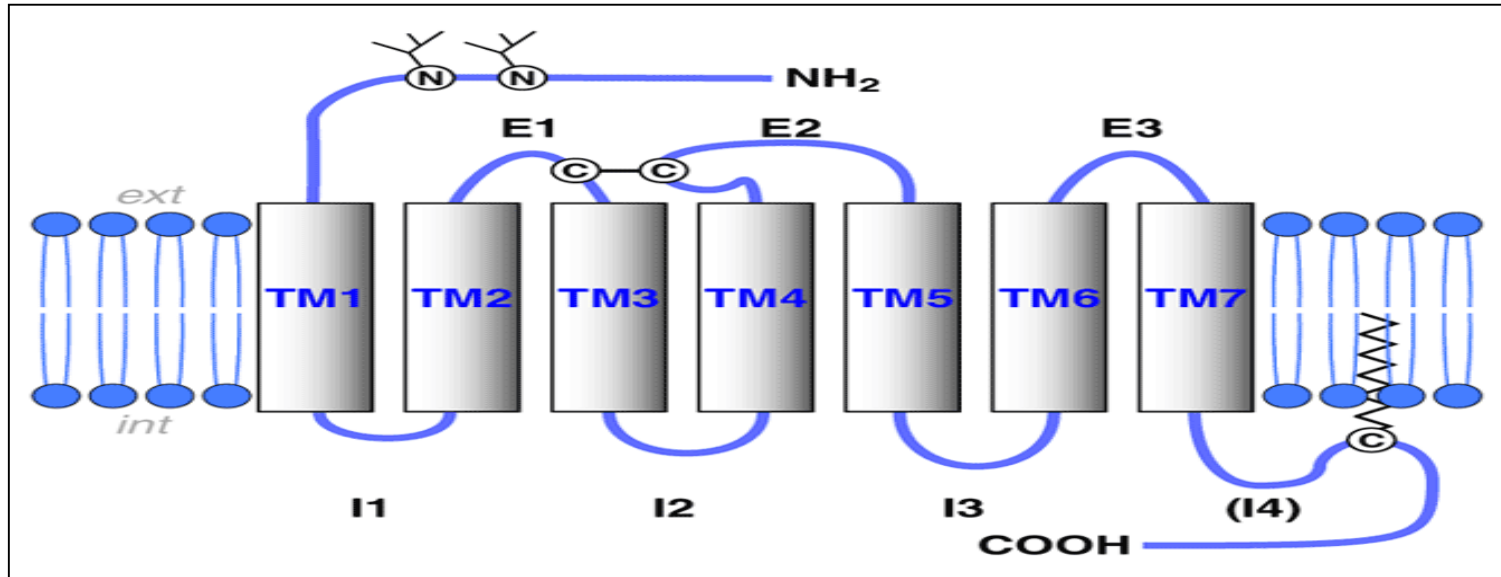
Structure du récepteur :

- - Protéine avec 7 domaines transmembranaires
- - Un site de liaison extracellulaire : ligand
- - Un site de liaison intracellulaire : protéine G
- - hétérotrimérique à 3 sous-unités protéiques :

Cascade de l'activation :

1. Liaison du ligand => changement de conformation
2. Activation de la protéine G
3. Activation de la protéine cible (effecteur primaire)
4. Activation du second messenger
5. Activation de l'effecteur secondaire

ce récepteur est couplé à une protéine G

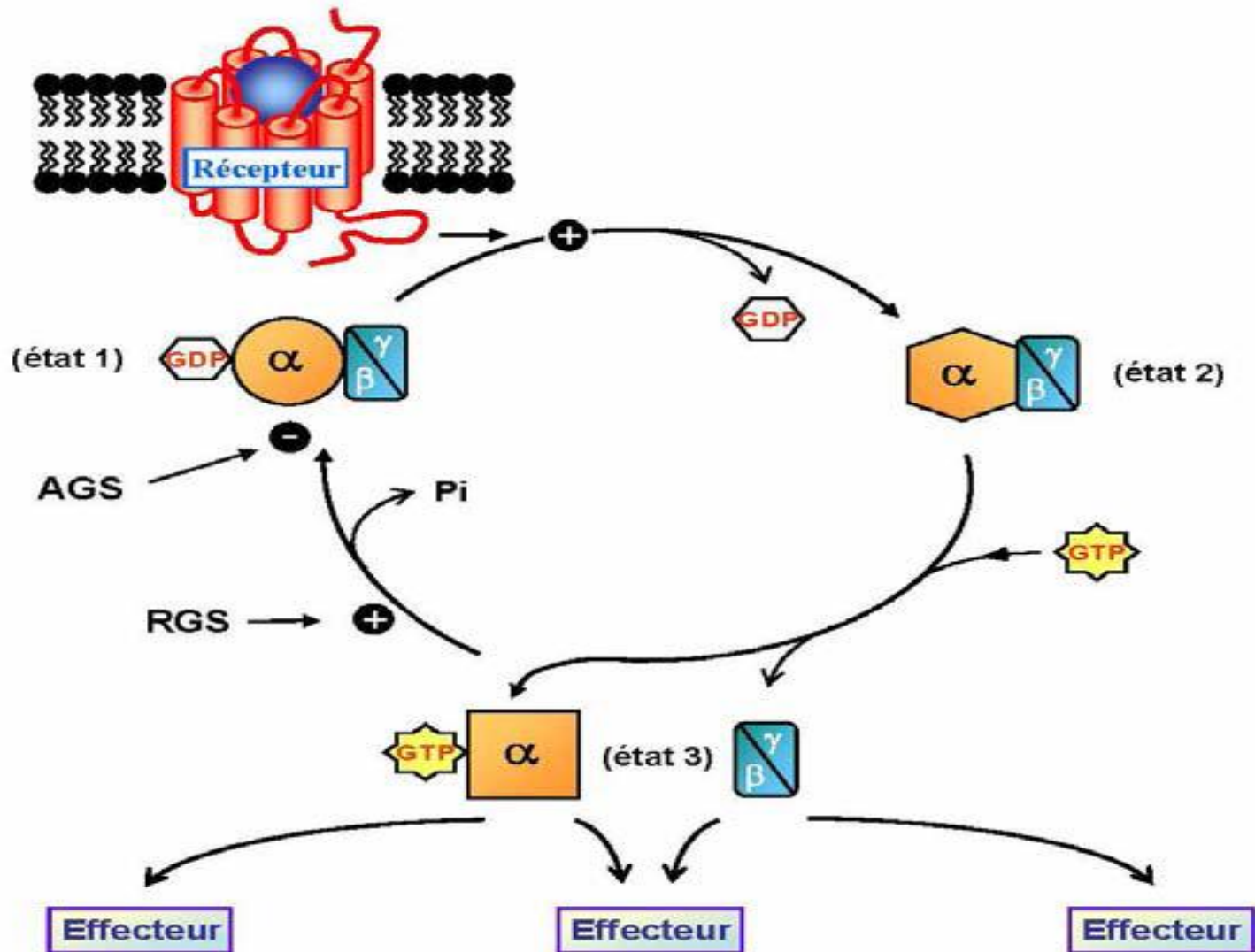


Représentation schématique d'un RCPG, en deux dimensions. Les sept domaines transmembranaires hydrophobes (TM1 à TM7), sont reliés par trois boucles intracellulaires (I1, I2, I3) et trois extracellulaires (E1, E2, E3). Un pont disulfure relie E1 à E2. L'extrémité amino-terminale (NH₂) est extracellulaire, l'extrémité carboxy-terminale (COOH) est intracellulaire. Cette dernière peut présenter un ancrage lipidique dans la membrane, ce qui crée une quatrième boucle, (I4), (Harvey., 2019)

Les protéines G:

Localisation et structure

- **Se trouvent à la face interne de la membrane plasmique.**
- **constituées de 3 sous unités alpha, bêta, gamma.**
- **Il existe différentes protéines G parce que sa sous unité alpha est différente.**
- **Les protéines G associées à différents récepteurs.**



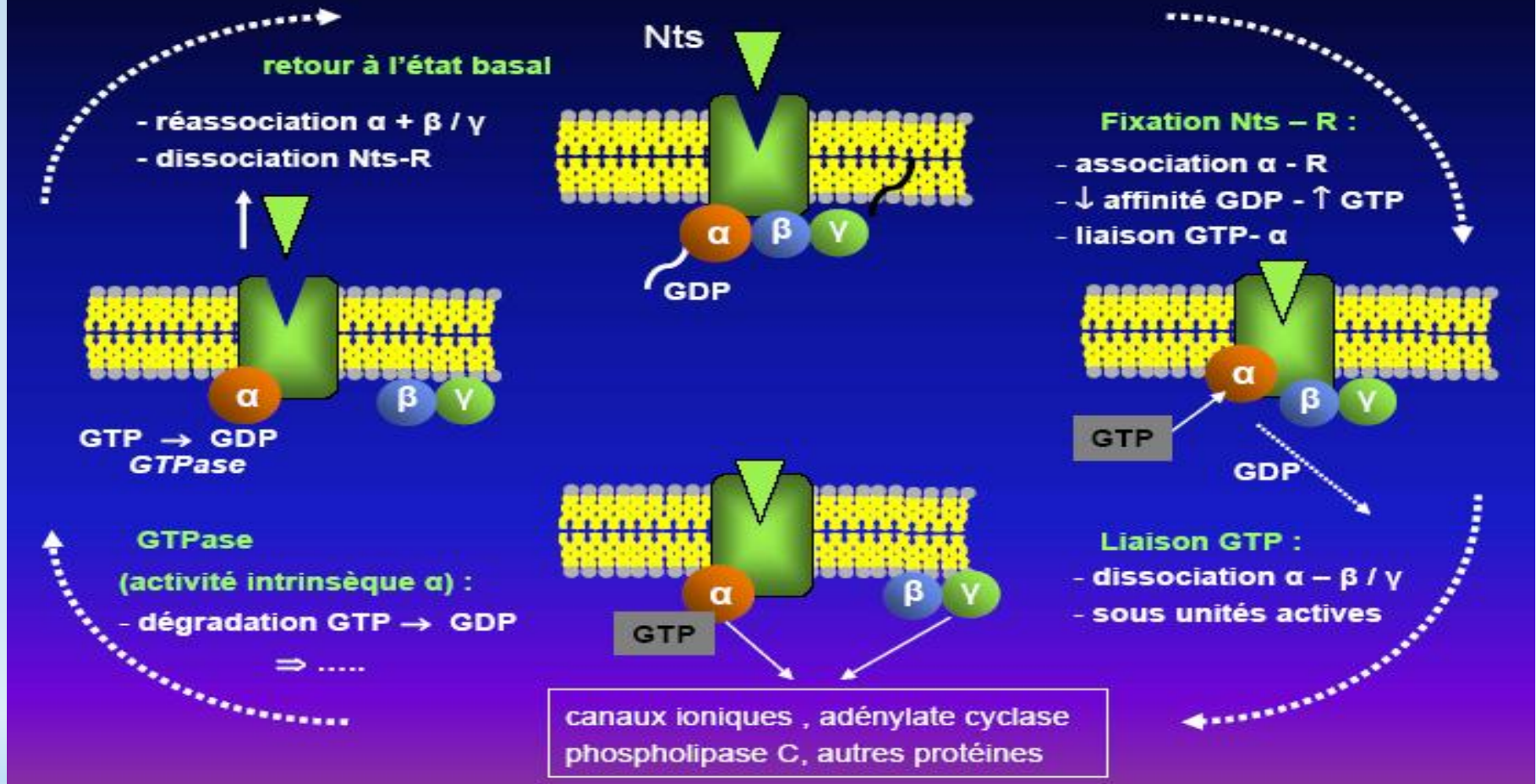
protéine-G associée au GDP (Bockaert and Pin, 1998).

□ La protéine-G associée au GDP, est inactive dans l'état 1. Le récepteur activé stimule la libération du GDP. L'état 2, très transitoire, est caractérisé par l'absence de nucléotide au sein de la sous-unité α . L'association du GTP au site nucléotidique entraîne la dissociation entre les différents partenaires pour agir sur leurs effecteurs appropriés (état 3). Les protéines RGS interviennent dans le cycle d'inactivation des protéines G en accélérant la vitesse d'hydrolyse du GTP. (Bockaert and Pin, 1998).

□ Cycle d'activation des protéines G par les RCPG

- * En état d'inactivité, les sous unités (α et $\beta\gamma$) de la protéine G sont associées et α étant liée à une molécule de GDP.
- * L'activation du R par son agoniste (ligand) va entraîner un changement conformationnel du R ce qui va induire une affinité pour la protéine G particulière et pour former une association.
- * Cette interaction entre la protéine G et E va modifier la sous unité α qui va perdre son affinité pour GDP et acquérir une affinité plutôt pour GTP qui le fixe à la place de GDP libéré.
- * Cet échange va permettre l'activation de la protéine G et entraîner sa dissociation en une sous-unité α et un dimère $\beta\gamma$
- * La sous-unité α liée au GTP mais également le dimère $\beta\gamma$ vont pouvoir interagir avec les effecteurs appropriés.
- * Puis le GTP est hydrolysé en GDP grâce à l'activité GTPasique intrinsèque de la sous-unité α , permettant la reformation de nouveau du complexe $\alpha\beta\gamma$ inactif.

protéines G cycle fonctionnel



L'activation des récepteurs couplés aux protéines G correspond à une cascade d'événements tels que : (i) l'activation du récepteur par la fixation de son ligand; (ii) l'activation d'une protéine G par hydrolyse du GTP; (iii) l'activation ou l'inhibition d'une protéine effectrice par une sous-unité de la protéine G. (Alberto et al., 2011).

Diversité des sous-unités $G\alpha$ des protéines-G :

Les protéines- $G\alpha$ peuvent être réparties en quatre classes, en fonction des homologies de séquence :

$Gs\alpha$, $Gi/o\alpha$, $Gq/11\alpha$, et $G12\alpha$.

La classe $G_s\alpha$ ("s" pour : stimulant l'adénylate cyclase) est composée de quatre types de sous-unités G_s .

La classe $G_{i/o}\alpha$ ("i" pour : inhibant l'adénylate cyclase) comporte les deux types de transducine G_{t1} et G_{t2} (des cellules en bâtonnet et en cône de la rétine), trois sous-unités G_i , trois sous-unités G_o ("o" pour : other) et la sous-unité G_z .

La classe $G_{q/11}\alpha$ est constituée de G_q , G_{11} , G_{14} , G_{15} , G_{16}

La classe $G_{12}\alpha$, enfin, est formée des sous unités G_{12} et G_{13} .

❑ Il est remarquable chez $G\alpha$ -GTP purifiées que l'hydrolyse de GTP en GDP est trop lente et en réalité cette hydrolyse nécessite un 4^{ème} partenaire en plus des 3 partenaires classiques (RCPG, protéines G et effecteurs) qui soit : des protéines RGS pour « Regulator of G-protein Signaling ». Ces protéines accélèrent de 50 à 100 fois l'hydrolyse du GTP des sous-unités α . Ces protéines sont considérées donc des éléments régulateurs des protéines G.

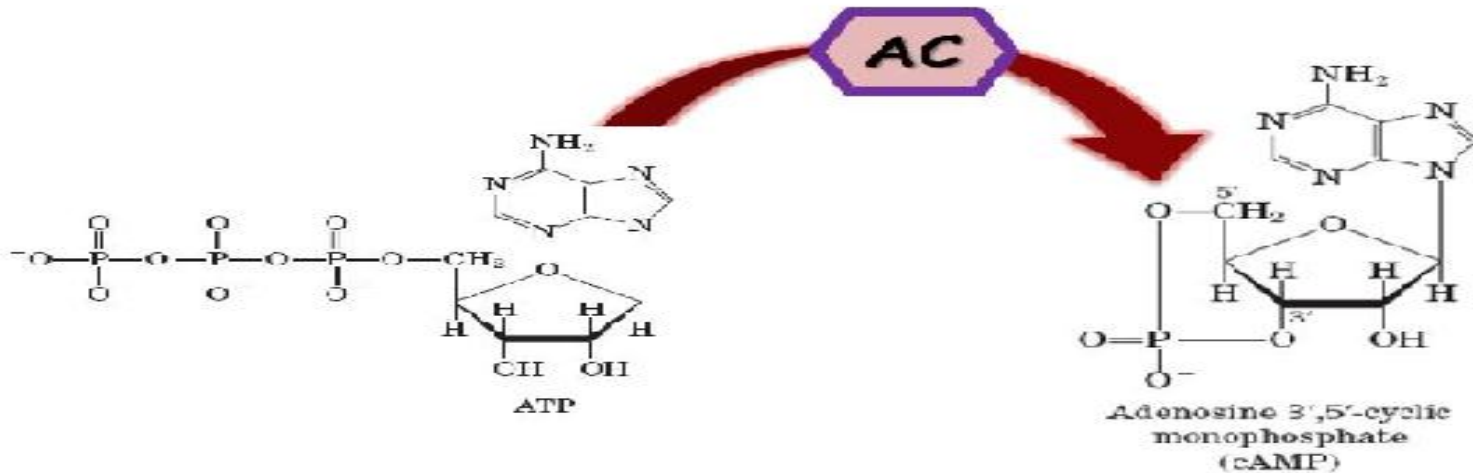
Les voies effectrices des protéines G

Les effecteurs sont considérés comme le 3ème partenaire impliqué dans la transduction du signal associée aux RCPGs. Les protéines G sont capables de moduler l'activité de ces effecteurs par les sous-unités α liées au GTP, mais également via les dimères $\beta\gamma$. Ces voies effectrices de transduction du signal sont essentiellement

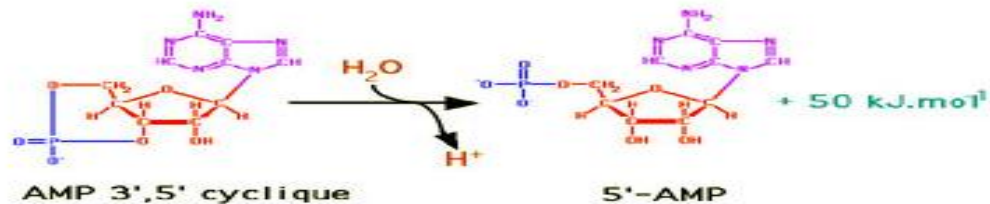
1. Voie de l'adénylate cyclase : c'est une voie qui recrute l'adénylate cyclase (AC) comme effecteur. Cette enzyme est une glycoprotéine transmembranaire à 12 domaines et compte 9 isoformes. Elle possède des sites de liaison de Gs qui l'active et Gi qui l'inhibe et également des sites de régulations de son activité qui peuvent être phosphorylés, entre autres, par les PKA et PKC entre autres pour les inhiber (rétrocontrôle négatif). L'AC catalyse la réaction de formation de l'AMPc, qui est le second messenger produit, à partir d'ATP.

❖ **L'AMPc**, comme étant second messenger, active des protéines kinases dites AMPc-dépendante (PKA), (Fig.8) ; active également les canaux cationiques non sélectifs présents dans les cellules cardiaques du nœud sinusal. Il est dégradé par des phosphodiesterases (PDE) en 5' AMP inactif .

❖ **Voie de la phospholipase C (PLC):** L'une des voies de seconds messagers étudiée fut la voie de l'activation de la phospholipase C qui s'effectue en plusieurs étapes : La fixation du ligand au récepteur d'intérêt induit l'activation de la protéine G et sa dissociation en Gq-GTP et les sous unités $\beta\gamma$; Gq activée va se lier sur la PLC qui provoque son activation ; la PLC activée entraînera l'hydrolyse des phosphatidylinositol monophosphate et diphosphate (PIP et PIP2) donnant ainsi 2 seconds messagers qui sont DAG (diacylglycérol) et IP3 (inositol 3 phosphates).



Phosphodiesterase



L'AC Hydrolyse l'ATP en AMP avec cyclisation de ce dernier en AMPc. Or, la PDE hydrolyse le cycle en régénérant AMP inactif(Alberto et al., 2011).

- **Le IP3** est un second messenger produit par hydrolyse de PIP2 qui a pour rôle d'activer les récepteurs canaux de Ca^{++} de la membrane de réticulum endoplasmique lisse (REL), afin d'augmenter la concentration calcique de cytosol .

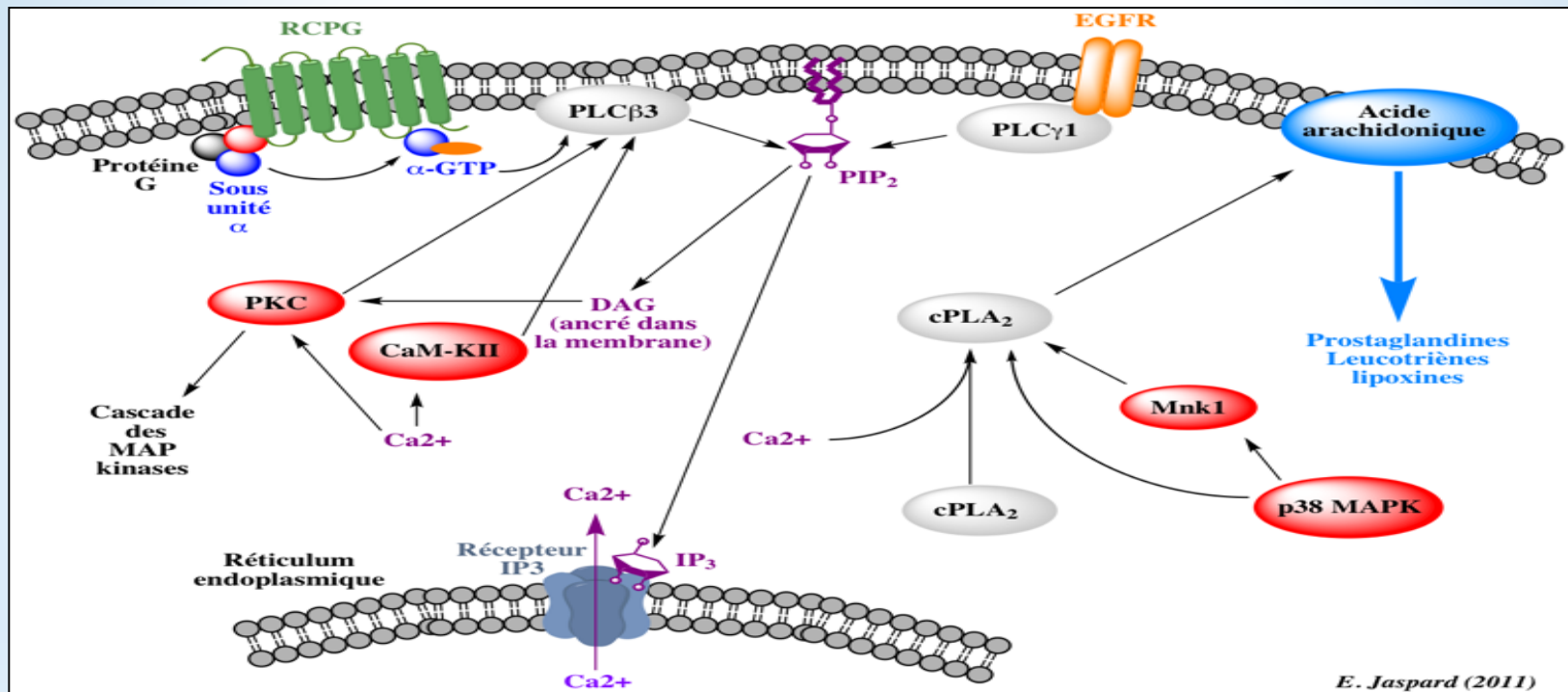
- **Le Ca^{++}** en concentration élevée dans le cytosol, 4 ions calciques vont activer la calmoduline inactive (CAM) en Ca^{++} -CAM active, cette dernière va à son tour activer les PK inactives en PK actives responsables sur la phosphorylation de beaucoup de protéines.

Quand **le Ca^{++}** est en concentration élevée dans le cytosol, 4 ions calciques vont activer la calmoduline inactive (CAM) en Ca^{++} -CAM active, cette dernière va à son tour activer les PK inactives (dépendantes de la CAM) en PK actives responsables sur la phosphorylation de beaucoup de protéines dans la cellule.

➤ **Le DAG** est un produit comme nous l'avons vu des PIP2 membranaires, cependant il reste ancré à la membrane plasmique. Ce second messenger membranaire joue un rôle dans la transmission du signal en activant la protéine kinase C (PKC) en collaboration avec les ions calciques sachant que la production de DAG dans la membrane facilite la translocation de PKC du cytosol vers la membrane plasmique.

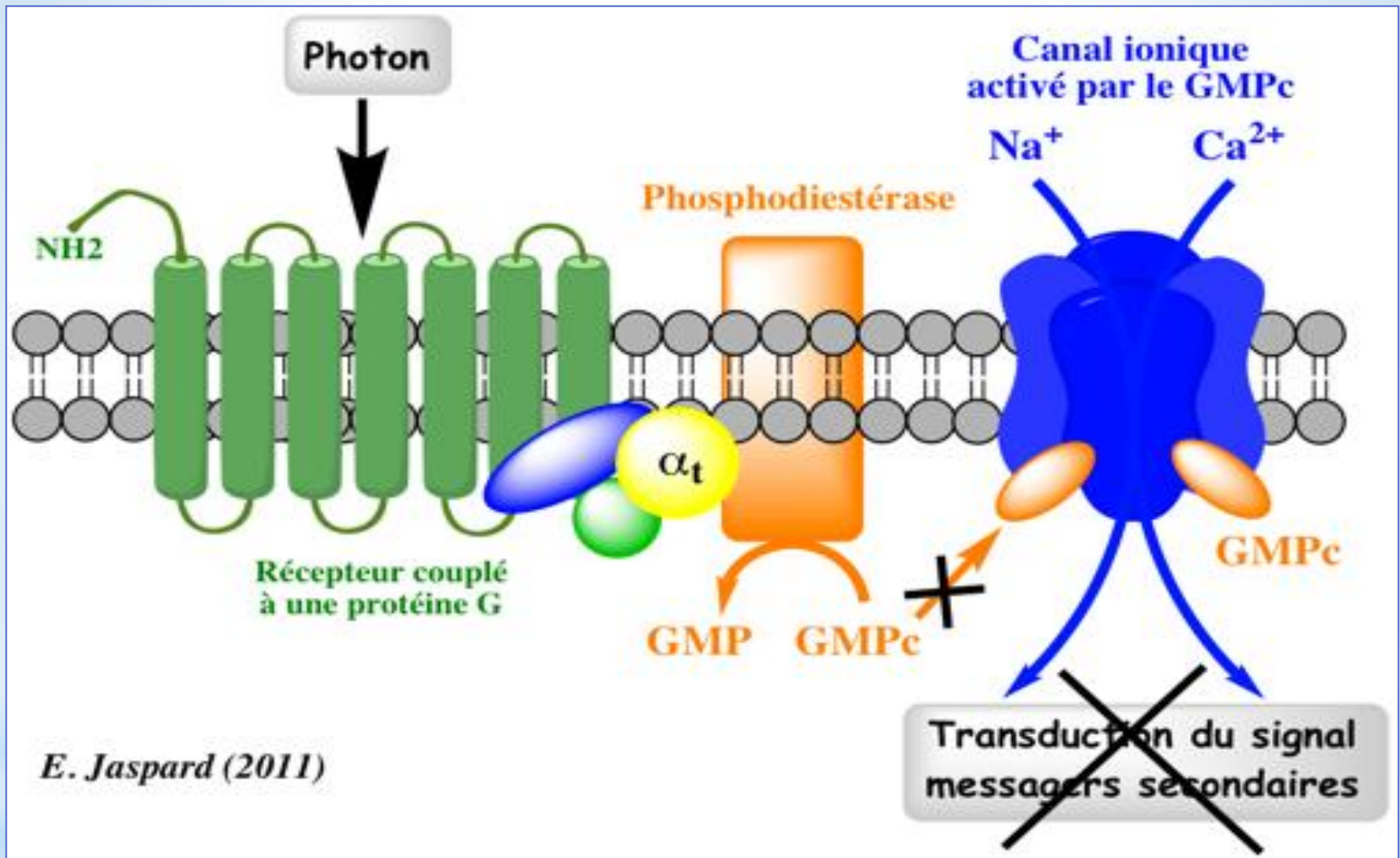
➤ **Voie de la Phospholipase A2 (PLA2)** : Activée par certains RCPG couplés à protéine G α 12.

La fixation du calcium au domaine N-terminal du cPLA₂ induit sa translocation du cytosol à la membrane plasmique. Cette enzyme hydrolyse une fonction ester des phospholipides membranaires (phosphatidylcholine) pour libérer l'acide arachidonique, acide gras polyinsaturé précurseur de la synthèse des éconasoides responsable en l'occurrence sur la réponse inflammatoire (Prostaglandines ; Thromboxanes et Leucotriènes)



Production de IP3 et DAG sous l'activité lipasique de la phospholipase C induite par Gq. Le IP₃ va se fixer sur son propre récepteur au niveau du REL pour pomper le Ca⁺⁺ dans le cytosol et le DAG membranaire active la PKC avec le concours des ions calcique cytosolique libéré sous l'effet de IP3. Le Ca⁺⁺ est aussi un activateur de la phospholipase A2 qui transloque vers la membrane pour libérer l'ac. Arachidonique (Jaspard 2011).

Voie de la cGMP phosphodiesterase : Dans le système rétinien, la rhodopsine (pour les bâtonnets) et 3 opsines distinctes (pour les cônes sensibles aux couleurs) servent de récepteurs pour la lumière. La molécule qui absorbe le photon est le 11-cis-rétinal lié de manière covalente à une lysine dans la 7^è hélice transmembranaire. La rhodopsine s'associe à une protéine G appelée transducine (α_1 , α_2) responsable sur l'activation de la phosphodiesterase (PDE) qui à son tour hydrolyse GMP cyclique (GMPc). La réduction en concentration de GMPc va provoquer la fermeture d'un canal ionique et l'hyperpolarisation de la cellule.



La transduction du signal photonique via le récepteur Rhodopsine couplé aux protéines Gt1 et Gt2 au niveau de la rétine (Jaspard, 2011).

2. Récepteurs membranaires couplés aux canaux ioniques (Récepteurs canaux)

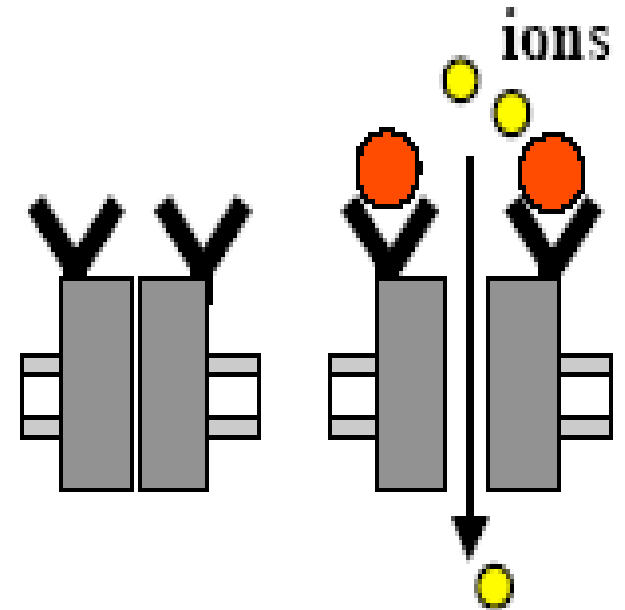
Signalisation par ouverture et fermeture des canaux membranaires. Appelés Récepteur ionotrope

Médiateur extracellulaire (chimique)

Ouverture et fermeture des canaux

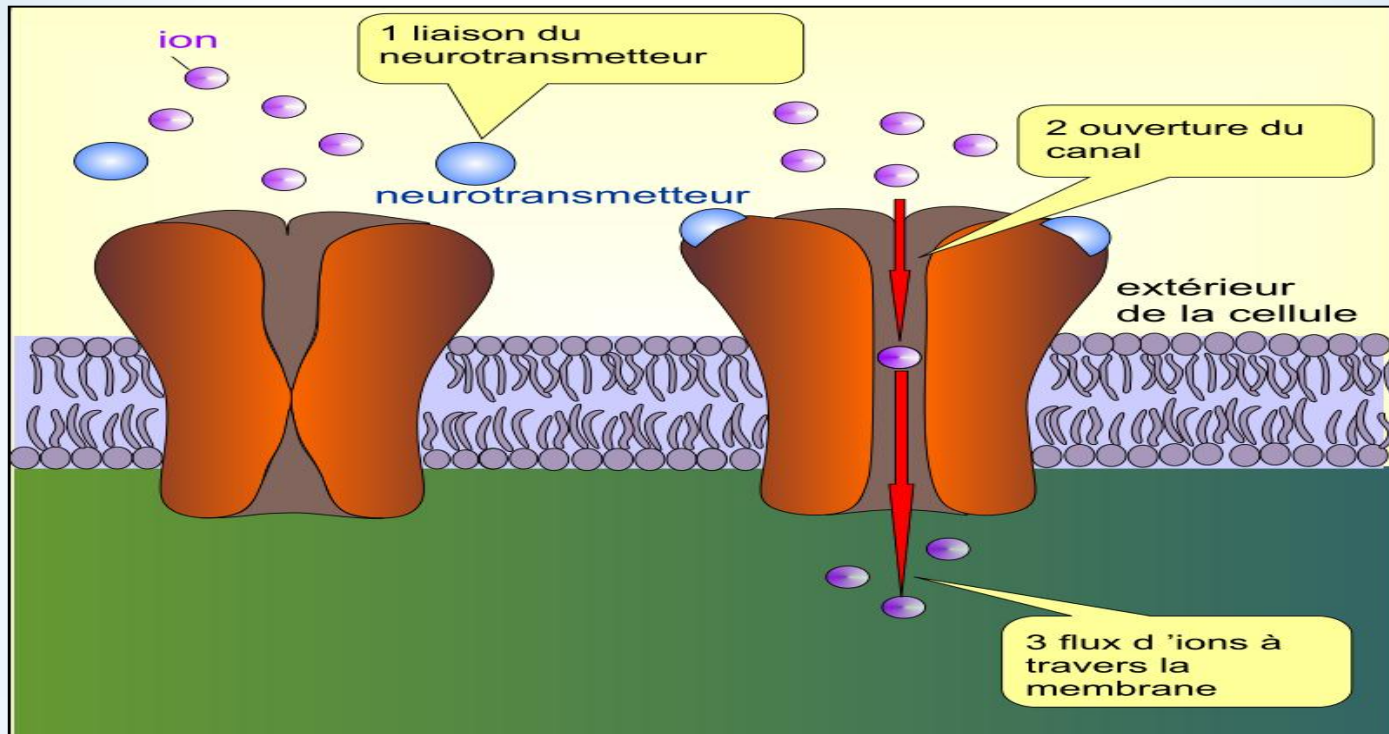
Signal électrique

(Purves et al., 2005).



Propriétés

- ❓ Récepteurs de neuromédiateurs permettant la transmission du signal entre deux cellules**
- ❓ Fonction associée de canal ionique**
- ❓ Tous situés sur la membrane plasmique**
- ❓ Formés de plusieurs sous-unités polypeptidiques**
- ❓ Caractérisés par la structure à 4 hélices α de chaque sous-unité**
- ❓ Leur stimulation ne nécessite pas l'entrée de l'agoniste dans la cellule**
- ❓ Permet le passage d'ions (+ vers - concentré)**



Ici le cas de la neurotransmission où le neurotransmetteur se fixe sur un site extracellulaire du récepteur canal induisant ainsi l'ouverture de ce canal (Purves et al., 2005).

Classification:

?? Deux classes

?? Récepteurs des médiateurs dits excitateurs

?? stimulation provoque une dépolarisation de la cellule

?? perméables aux *cations* monovalents et divalents

?? exemples: récepteurs nicotiniques

?? Récepteurs des médiateurs dits inhibiteurs

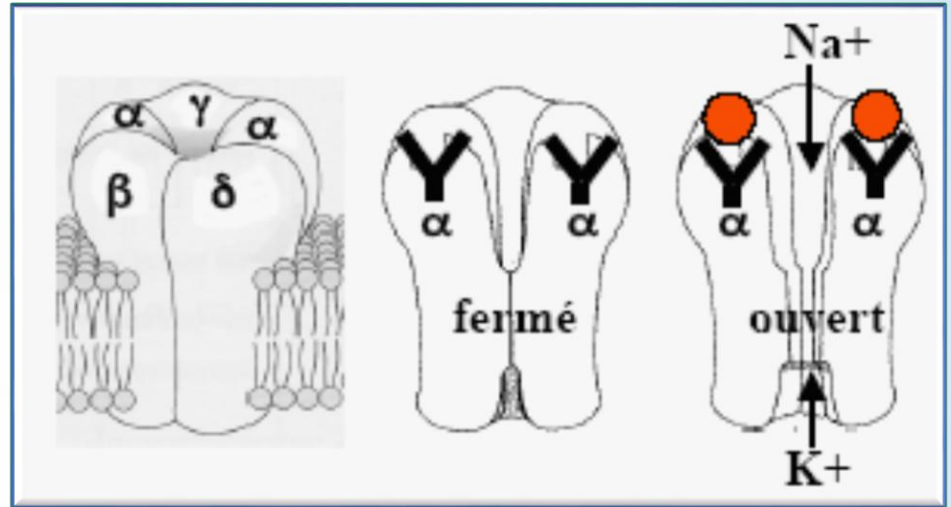
?? stimulation provoque une hyperpolarisation de la cellule

?? sélectif des *anions*

Ex. Récepteur nicotinique d' Acétylcholine (nAChR)

Structure:

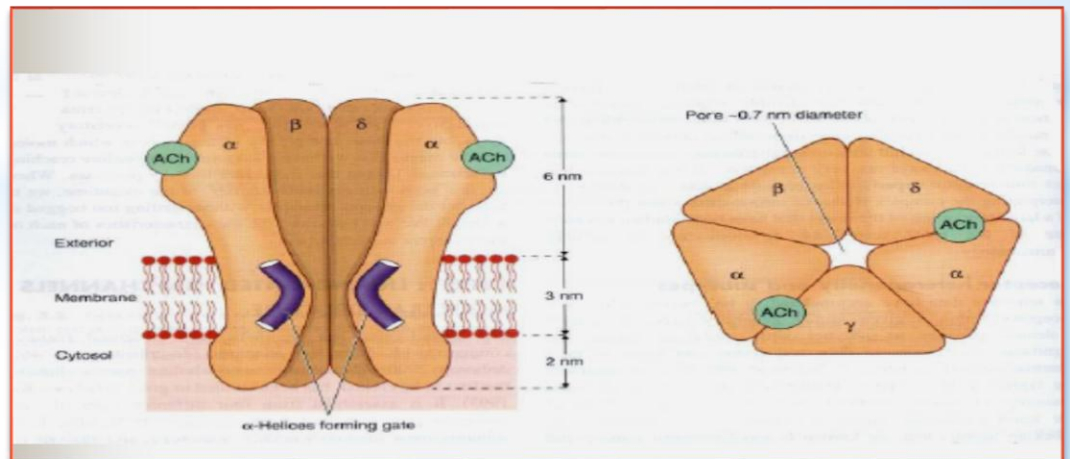
- Protéine transmembranaire.
- 5 sous-unités (α , β , δ , α , γ).
- 4 domaines transmembranaires par sous-unité.
- ACh se lie avec les deux sous-unités α .



(Georges et al., 1982)

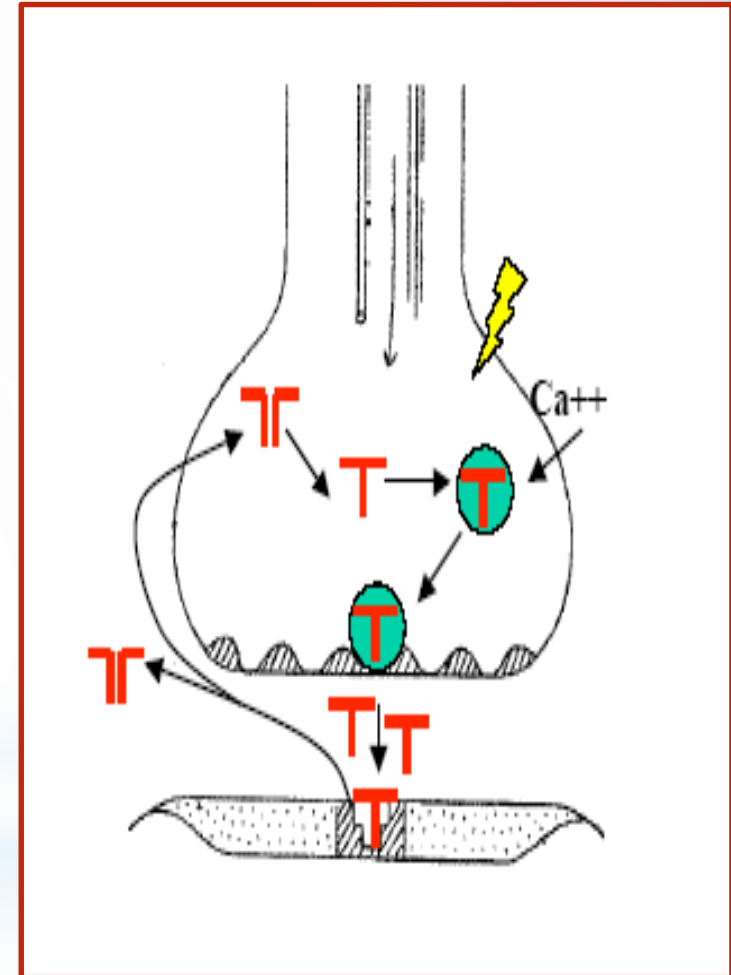
Fonctions:

1. Liaison de l' ACh
2. Ouverture du canal
3. Entrée / sortie des ions
4. Changement de voltage
5. Dégradation d' ACh
6. Fermeture du canal



Transmission dans le synapse chimique

1. Synthèse de neurotransmetteur (T) et stockage dans les vésicules
2. Potentiel d'action
3. Dépolarisation de la terminaison
4. Entrée de Ca^{++}
5. Exocytose des vésicules
6. Libération de T
7. Diffusion et liaison de T au récepteur post-synaptique
8. Ouverture de canaux postsynaptiques
9. Potentiel post-synaptique (PPS)
10. Inactivation / Dégradation/ Recapture de T



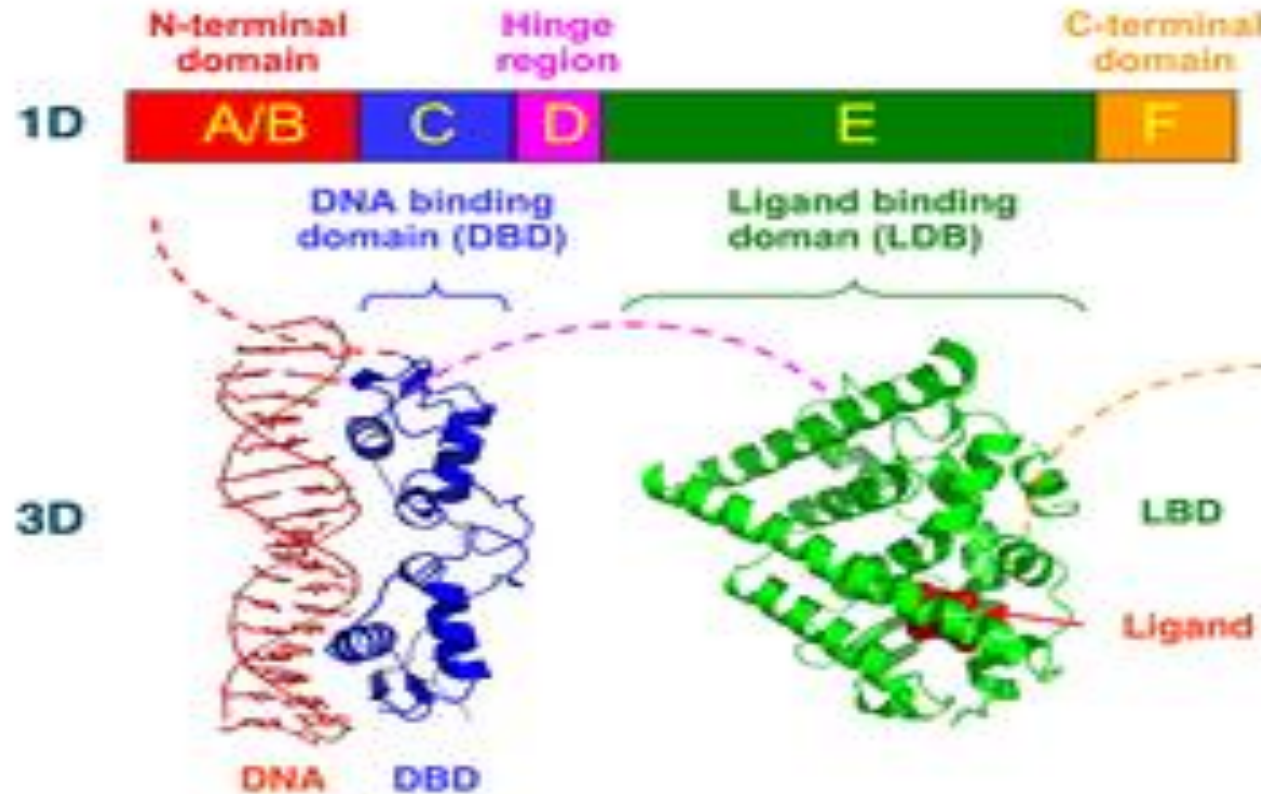
Barnard, 19890)

Récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires (NRs ; Nuclear Receptors) sont des facteurs de transcription potentiellement activables par un signal habituellement lipophile. La nature des ligands leur permet de franchir facilement les membranes cellulaires, et se complexer avec leurs récepteurs dont la localisation est intra-cellulaire. Actuellement, 48 NRs ont été identifiés chez l'homme. D'un point de vue fonctionnel, on peut définir trois classes de récepteurs nucléaires :

- * - Les récepteurs endocriniens ayant un ligand de forte affinité,
- * - Les récepteurs nucléaires orphelins possédant un ligand de faible affinité dont les ligands identifiés sont dérivés des lipides alimentaires.
- * - Certains récepteurs nucléaires ayant des effets autrement que par leur qualité de facteurs de transcription. Ils peuvent par exemple agir sur d'autres voies de signalisation intracellulaire.

Structural Organization of Nuclear Receptors



Organisation structurale des récepteurs nucléaires
(Wikipedia)

****b. Classification des récepteurs nucléaires***

□ Actuellement, plus de 48 récepteurs sont identifiés et classés selon leurs fonctions inhérentes à la nature et la propriété hormonale des ligands. Dans cette classification, on attribue le nom du ligand hormonal à son récepteur correspondant comme suit :

□ **AR** : *Androgen Receptor* ; **CAR** : *Constitutive Androstane Receptor* ; **ER** : *Estrogen Receptor* ; **ERR** : *Estrogen-Related Receptor* ; **FXR** : *Farnesoid X Receptor* ; **GCNF** : *GR* : *Glucocorticoid Receptor* ; **HNF-4** : *Hepatocyte Nuclear Factor 4* ; **LRH-1** : *Liver Receptor*

➤ Homolog-1 ; LXR : Liver X Receptor ; MR : Mineralocorticoid Receptor ; NGFI-B : Nerve Growth Factor IB-like receptor ; PNR : Photoreceptor-specific Nuclear Receptor ; PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor ; PR : Progesterone Receptor ; PXR / SXR : Pregnane X Receptor / Steroid and Xenobiotic Receptor ; RAR : Retinoic Acid Receptor ; ROR : RAR-related Orphan Receptor ; RXR : Retinoid X Receptor ; SF-1 : Steroidogenic Factor-1 ; SHP : Small Heterodimer Partner ; TLX : Tailless homolog ; TR : Thyroid Hormone Receptor ; TR2,4 : Testicular orphan Receptor 2,4 ; VDR : Vitamin D Receptor.

➤ On peut classer également ces récepteurs à 4 types, en fonction de la nature de leur liaison aux éléments de réponse hormonale (HRE) :

➤ La liaison du ligand aux récepteurs nucléaires de type I dans le cytosol entraîne la dissociation des protéines de choc thermique, l'homodimérisation, la translocation du cytoplasme vers le noyau cellulaire et la liaison à des séquences spécifiques d'ADN appelées éléments de réponse hormonale (HRE). Les récepteurs nucléaires de type I se lient aux HRE constitués de deux demi-sites séparés par une longueur variable d'ADN, et le deuxième demi-site a une séquence inversée par rapport au premier (répétition inversée). Les récepteurs nucléaires de type I comprennent le récepteur aux androgènes, les récepteurs aux œstrogènes, le récepteur des glucocorticoïdes et le récepteur de la progestérone.

En outre, certains récepteurs nucléaires qui se lient sous forme de monomères ou de dimères, avec seulement un seul domaine de liaison à l'ADN du récepteur se fixant sur un seul demi-site HRE. Ces récepteurs nucléaires sont considérés comme des récepteurs orphelins, car leurs ligands endogènes sont encore inconnus. Le complexe récepteur nucléaire / ADN recrute ensuite d'autres protéines qui transcrivent l'ADN en aval de HRE en ARN messenger et éventuellement en protéine, ce qui provoque un changement dans la fonction cellulaire.

Typell : Ces récepteurs, contrairement au type I, sont retenus dans le noyau quel que soit le statut de liaison du ligand et se lient en outre sous forme d'hétéro-dimères (généralement le cas de RXR : Retinoid X Receptor) à l'ADN

➤ En l'absence de ligand, les récepteurs nucléaires de type II sont souvent complexés avec des protéines corépresseurs. La liaison du ligand au récepteur nucléaire provoque la dissociation du corépresseur et le recrutement des protéines coactivatrices. Des protéines supplémentaires, dont l'ARN polymérase, sont ensuite recrutées dans le complexe NR / ADN qui transcrit l'ADN en ARN messenger. Les récepteurs nucléaires de type II comprennent principalement, par exemple le récepteur de l'acide rétinoïque, le récepteur du rétinoïde X et le récepteur de l'hormone thyroïdienne.

➤ **Type III** : Les récepteurs nucléaires de type III sont similaires aux récepteurs de type I car les deux classes se lient à l'ADN en tant qu'homodimères. Cependant, contrairement aux récepteurs nucléaires de type I, les récepteurs nucléaires de type III se lient à des répétitions directes au lieu de répétitions inversées.

Type IV : Les récepteurs nucléaires de type IV se lient sous forme de monomères ou de dimères, mais seulement un seul domaine de liaison à l'ADN du récepteur se lie à un seul demi-site HRE.

c. Structure des récepteurs nucléaires

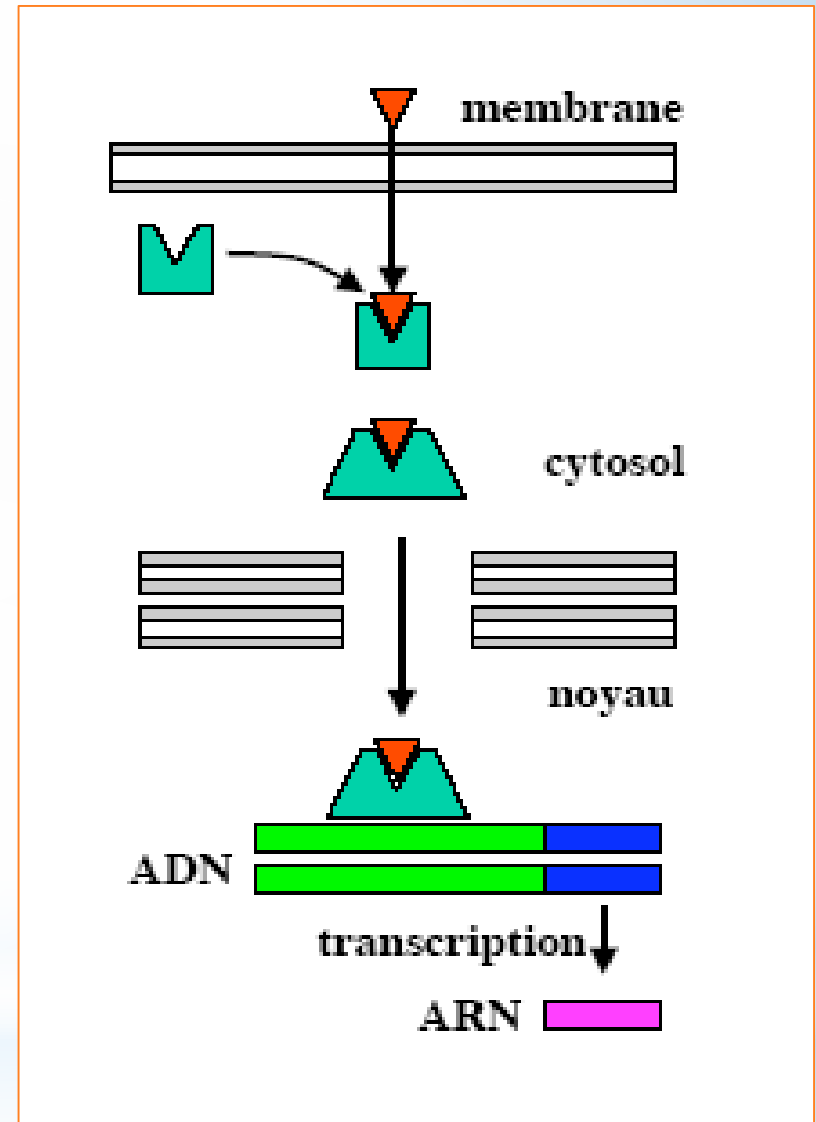
- Les récepteurs nucléaires sont des protéines dont la taille varie classiquement entre 40 et 100 kDa. Ils ont été subdivisés arbitrairement en 5 ou 6 domaines (A, B, C, D, E, F).
- - A/B : Domaine à longueur Variable qui servira de facteurs de régulation
- - C : Domaine en doigt de Zinc, domaine de fixation, sur la séquence HRE (Hormone Responsive Element) de l'ADN

- D : Charnière (articulateur), permet le changement de conformation du récepteur et sa dimérisation , c'est le fragment le plus petit.
- E : Domaine de fixation du ligand (hormone ...)
 - F : Signalisation de localisation nucléaire (SLN) ("Nuclear Localisation Signal" ,
permet au récepteur d'être adressé au noyau et d'y rester.
- Le domaine C, qui est le plus conservé au sein du groupe, est considéré comme la "signature" de la super-famille des récepteurs nucléaires. Il représente le domaine de liaison à l'ADN (DBD : DNA Binding domaine). Le domaine de liaison du ligand (LBD), se trouve au niveau du domaine E pour les ligands identifiés. On trouve également, surtout au niveau des domaines B et E, des surfaces d'interaction avec des régulateurs transcriptionnels que l'on appelle fonction de transactivation (AFs : *activation functions*).

Cascade de signalisation :

- Diffusion de l'hormone à travers la membrane plasmique.
- Liaison à son récepteur protéique intracellulaire.
- Activation du récepteur (modification de conformation).
- Transport du complexe R-stéroïde dans le noyau (via pores).
- Liaison à la séquence régulatrice du gène (ADN).
- Activation ou inhibition de la transcription (ARNm).

Augmentation ou diminution de la synthèse de protéine spécifique.

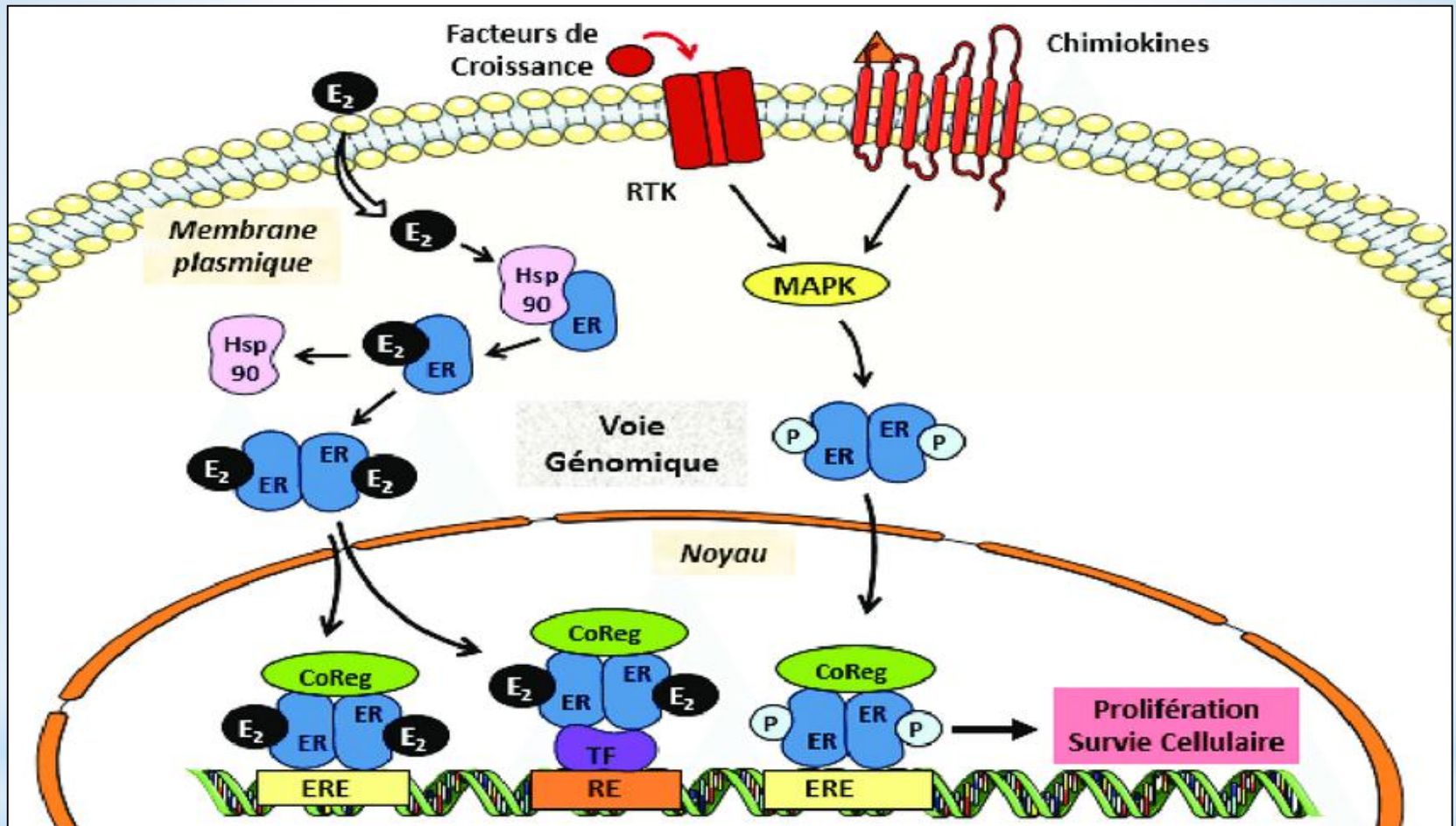


(Harel and genna ,2011)

d. Commutateur moléculaire (ex: GTP)

- Parmi les commutateurs dans le processus de signalisation cellulaire on peut citer :
- Guanosine tri-phosphate (GTP) et Guanosine di-phosphate (GDP). Les deux jouant le rôle d'interrupteur moléculaire quand ils sont liés à une protéine qui peut avoir 2 positions « on » et « off ». En effet, ces nucléotides di et triphosphates se fixent sur une protéine telle que La protéine G. Dans ce cas Les GTPases alternent entre une forme inactive liée au GDP et une forme active liée au GTP. Les GAP, GDI et GEF régulent le niveau d'activation des GTPases par intégration de leurs activités antagonistes

- ❖ - Les GEF (guanine nucleotide-exchange factors) permettent l'activation de la GTPase en favorisant le remplacement du GDP par un GTP,
- ❖ Les GAP (GTPase-activating proteins) catalysent l'hydrolyse du GTP par la GTPase et permettent donc un passage rapide vers son état inactif
- ❖ - Il y'a également un GDI (GDP dissociation inhibitors) maintiennent les GTPases dans leur état inactif et les rendent solubles en permettant sa dissociation des membranes dans lesquelles elles sont ancrées



Fonctionnement et signalisation du récepteur nucléaire. Ici, l'exemple de la voie de signalisation génomiques d'Estradiol récepteur alpha (ERα) (Le Romancer et al., 2011).

3. Récepteurs à enzymes

Ces récepteurs se caractérisent par les propriétés suivantes :

- Protéines transmembranaires, formes insolubles.

- Extrémité extracellulaire liant le médiateur

- Extrémité intracellulaire possédant une activité Enzymatique

- Protéines cytosoliques, formes solubles.

On peut retrouver parmi ces récepteurs 3 grands types d'activités:

- Activité guanylyl-cyclase ou guanylate cyclase.

- Activité tyrosyl-kinase

- Activité tyrosyl-phosphatase

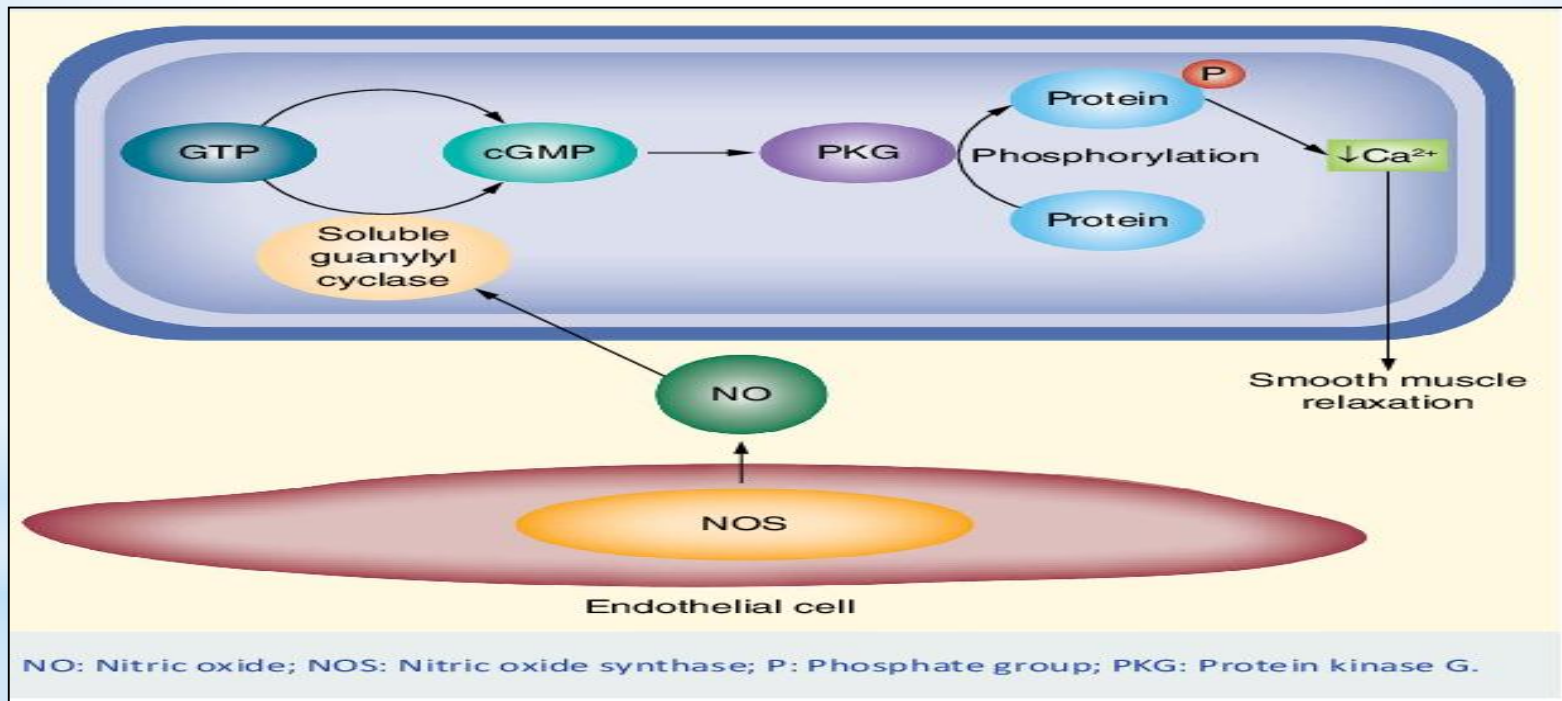
a. Récepteurs à activité guanylyl-cyclase (GC)

Ils existent sous deux formes dans la cellule:

La forme non soluble membranaire (GC), est une protéine homodimérique antiparallèle. Récepteur des peptides natriurétiques. Elle fabrique le GMP cyclique (GMPc) à partir de GTP. Ce second messenger est un activateur des protéines kinases dépendant de GMPc (PKG) qui assurent la phosphorylation de plusieurs protéines

➤ *La forme soluble (sGC), cytosolique*, est une protéine hétérodimérique. Récepteur de monoxyde d'azote (NO). Elle produit également le GMPc, qui joue le rôle de messenger secondaire au même titre que AMPc. L'Enzyme sGC intervient dans un mécanisme qui a surpris plus d'un biologiste lors de sa découverte. En effet, son ligand n'est autre que le NO, un gaz *soluble et à durée de vie très courte*. Ce NO est produit par l'endothélium vasculaire et diffuse jusqu'aux cellules de la couche musculaire où active la guanylate cyclase qui va produire du GMPc qui par divers voies va aboutir à la relaxation des fibres musculaires lisses du vaisseau sanguin, ce qui explique l'effet vasodilatateur du NO. Le retour au repos s'effectue par hydrolyse du GMPc en 5'GMP grâce à une PDE (isoforme de celle impliquée dans le système Adénylate Cyclase/AMPc/PKA).

- Cette sGC est la clé de la voie de signalisation de NO qui s'avère prometteuse sur le plan pharmacologique pour beaucoup de chercheurs, notamment dans le domaine cardiovasculaire et pulmonaire ainsi que dans le dysfonctionnement érectile chez l'homme .



Rôle de NO dans l'activation de sGC et son effet sur la relaxation des muscles lisses des vaisseaux sanguins (Nossam et al et al., 2013).

b. Récepteur à Activité tyrosyl-kinase

- Récepteur membranaire composé d'un domaine extracellulaire comportant le site de fixation du ligand, et une extrémité cytoplasmique à activité enzymatique. L'agoniste induit une dimérisation du récepteur, une autophosphorylation du récepteur et une phosphorylation d'autres protéines-substrats. Parmi ces récepteurs, on cite :
- Récepteurs des facteurs de croissance cellulaire (EGF, PDGF, TGF, Il faut noter que ces tyrosyl-kinases (PTKs) ont l'importance de phosphoryler des protéines sur résidu tyrosine dans la régulation des événements de signalisation intracellulaires. Or, il existe d'autres enzymes Tyrosyl-phosphatases (PTPs), qui sont un groupe d'enzymes qui éliminent les groupes phosphate des résidus de tyrosine phosphorylés sur les protéines CSF, ...)

➤ La phosphorylation de la tyrosine protéique est une modification post-traductionnelle commune qui peut créer de nouveaux motifs de reconnaissance pour les interactions protéiques et la localisation cellulaire, affecter également la stabilité des protéines et réguler l'activité enzymatique. En conséquence, le maintien d'un niveau approprié de phosphorylation des protéines tyrosine est essentiel pour de nombreuses fonctions cellulaires. Les PTP catalysent l'élimination d'un groupe phosphate attaché à un résidu tyrosine, en utilisant un intermédiaire enzymatique cystéinyl-phosphate. Ces enzymes sont des composants régulateurs clés dans les voies de transduction du signal (telles que la voie MAP kinase) et le contrôle du cycle cellulaire, et sont importantes dans le contrôle de la croissance, de la prolifération,

de la différenciation, de la transformation et de la plasticité synaptique des cellules. Il est maintenant clair que les activités des PTPs sont spécifiques, hautement régulées, et qu'elles doivent être coordonnées avec celles des PTKs pour une régulation adéquate des événements de signalisation intracellulaire.

? Activité enzymatique intrinsèque

? L'agoniste induit:

- une autophosphorylation du récepteur
- une phosphorylation d'autres protéines cellulaires

? Domaine extracellulaire = site de liaison du médiateur

? Extrémité cytoplasmique = activité enzymatique

? Exemples:

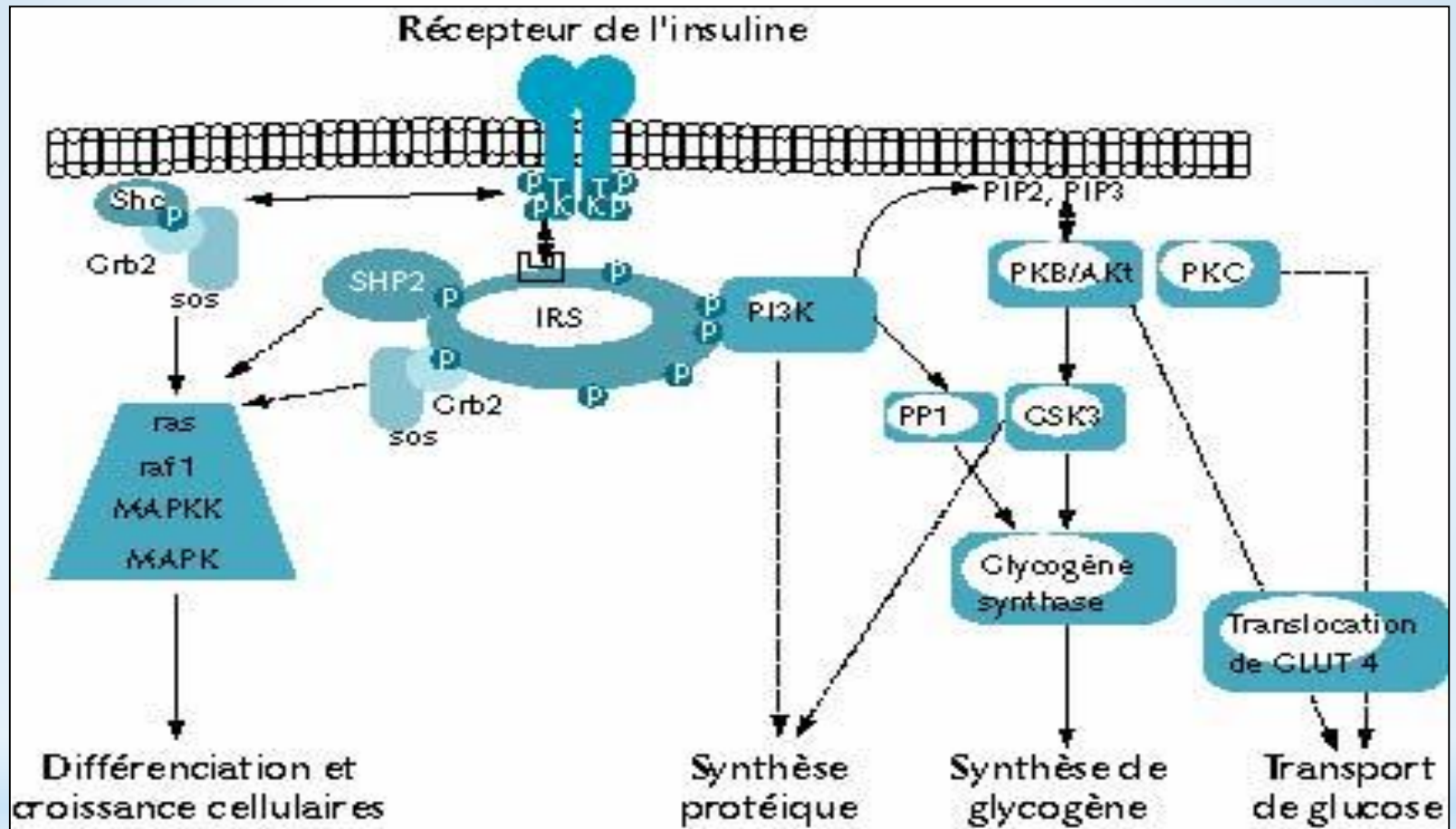
- Facteurs de croissance cellulaire (EGF, PDGF, TGF, CSF)
- Récepteur de l'insuline

C.RÉCEPTEURS À ACTIVITÉ TYROSYL-PHOSPHATASE

- ❑ Déphosphorylation de protéines phosphorylées
- ❑ Structure ressemble aux facteurs de croissance
- ❑ 2 formes:
 - membranaires
 - solubles

Action par un *mécanisme enzymatique*:

- liaison non réversible
- substrat de remplacement,
- faux substrat



Récepteur à domaine tyrosyl-kinase de l'insuline. Signalisation anabolique (Vigouroux and Capeau, 2002).

Le premier messenger interagit avec son récepteur et cette interaction induit un « signal », par une voie de signalisation intracellulaire, qui modifie le comportement de la cellule cible. Ces voies de signalisation intracellulaires sont extrêmement diverses, parfois très courtes (ouverture des canaux ioniques) parfois en longues cascades d'interactions protéiques impliquant la production, par des molécules effectrices, de substances qui diffusent dans la cellule (ou sa membrane) et qu'on qualifie de « seconds messagers » (ex AMPc). Ces voies de signalisation ont pour but de perturber l'homéostasie cellulaire et d'imposer un changement pour ajuster l'activité de la cellule aux besoins de l'organisme entier.