

Récepteurs et voies de signalisation

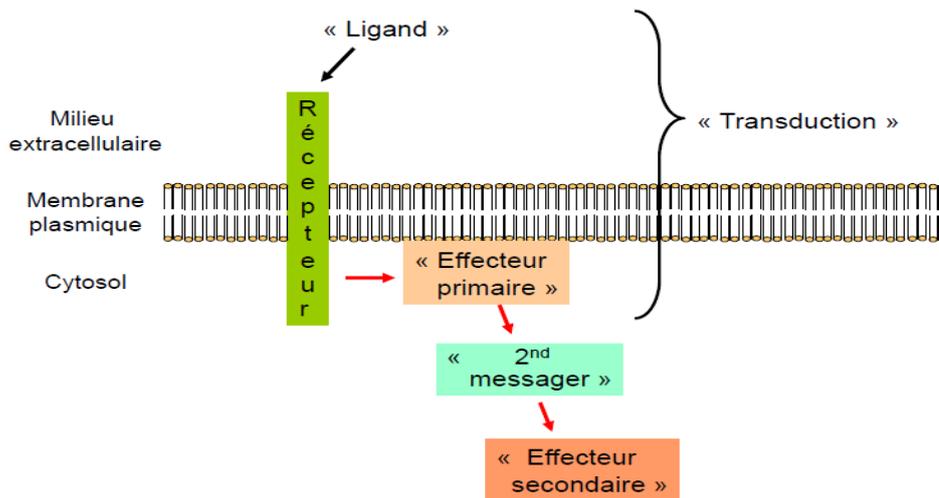
La cellule répond sélectivement par des récepteurs spécifiques. Dans la plupart des cas, ces récepteurs sont des protéines transmembranaires situées à la surface de la cellule cible. Lorsqu'ils fixent la molécule de signalisation extracellulaire (ou le ligand), ils s'activent et engendrent une cascade de signaux intracellulaires qui modifient le comportement de la cellule. Dans d'autres cas, les récepteurs sont intracellulaires et les molécules de signalisation doivent entrer dans la cellule pour les activer : ces molécules sont dans ce cas suffisamment petites et hydrophobes (ou gazeuses) pour diffuser au travers de la membrane plasmique. C'est le cas par exemple des récepteurs pour les hormones stéroïdiennes, des récepteurs de la vitamine D ou encore des récepteurs aux œstrogènes.

I. Les récepteurs membranaires

1. Structure

Ces récepteurs sont situés dans la membrane cytoplasmique de la cellule. Ils se divisent en 3 parties :

- une partie extracellulaire → elle comporte le site de reconnaissance du ligand ;
- une partie transmembranaire → permet le passage du message de l'extérieur vers l'intérieur ;
- une partie intracellulaire → elle peut permettre la génération de messagers cellulaires.



2- Fonctionnement

L'activation de la partie extracellulaire entraîne des réactions intracellulaires permettant la transduction (transmission) du signal vers l'intérieur de la cellule. Ces modifications peuvent s'effectuer dans le cytoplasme et parfois atteindre le noyau. Les conséquences de la fixation du ligand peuvent être simples :

- ouverture d'un canal ionique,
- activation d'un transporteur membranaire ; ou plus complexes :
- création d'un second messager,
- activation d'une cascade de réactions.
- Un récepteur membranaire peut également être un récepteur-enzyme, un récepteur couplé à une protéine G, un transporteur ou un canal.

A. Les récepteurs canaux ioniques

C'est une superfamille de récepteurs multimériques dont chaque monomère possède **4 domaines transmembranaires**. Ces récepteurs sont des canaux dont l'ouverture est modulée par la fixation de ligands. L'ouverture du canal permet la circulation d'un ion selon le gradient de concentration. Ainsi les ions circulent du plus concentré vers le moins concentré. Entrée de cations (Na^+ , K^+ ou Ca^{2+}) a pour conséquence une dépolarisation et l'entrée d'anions (Cl^-) a pour conséquence une hyperpolarisation de la cellule, et par suite, des effets cellulaires.

A.1. Types :

A.1.1. Récepteur ionotropique = récepteur est également le pore (= canal ligand-dépendant)

Fixation du ligand au récepteur → activation du récepteur → changement de conformation = ouverture du pore → ions suivent le gradient électrochimique

Les récepteurs-canaux ioniques (ionotropiques)

= Canaux ioniques ligands dépendants

- Protéines membranaires impliquées dans le passage d'ions selon leur gradient de concentration
- ions entrants : Na^+ , Ca^{2+} , Cl^-
- ion sortant : K^+
- Leur ouverture se fait en réponse à un neurotransmetteur (GABA, glutamate)

(se distinguent des canaux voltage dépendants qui s'ouvrent en réponse à une modification du potentiel de membrane)

	out	in
Na^+	140 mM	14 mM
Ca^{2+}	1 mM	10^{-7} M
Cl^-	147 mM	14 mM
K^+	5 mM	140 mM

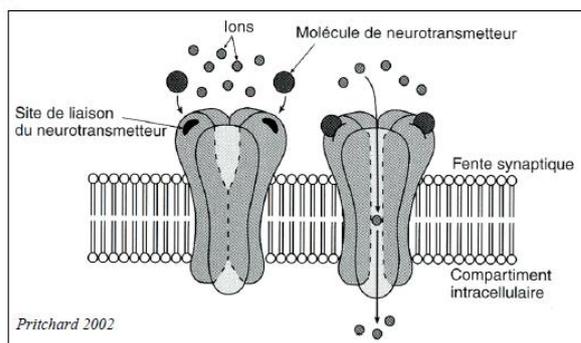


Figure 1. Structure des récepteurs canaux ioniques

A.1.2. Récepteur métabotrope = récepteur du ligand et canal sont deux entités différentes
 Fixation du ligand au récepteur → activation du récepteur → messenger intracellulaire (ou chaîne d'activation) → messenger intracellulaire active le canal ionique → ions suivent le gradient électrique.

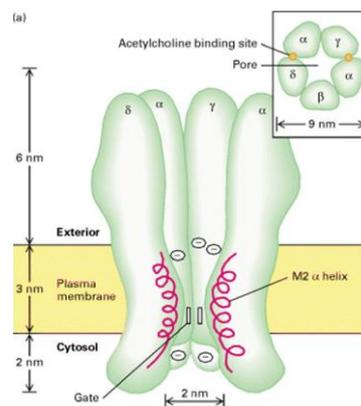
Deux types

❖ **Récepteur cholinergique métabotrope = récepteur muscarinique**

- Agoniste spécifique = muscarine (substance provenant de champignons)
- Conduction lente et prolongée (extinction du signal plus lente car amplification)
- Récepteur stimulateur et inhibiteur = induit l'entrée d'anions et la sortie de cations (= hyperp)
- **Structure :**
 - 7 domaines transmembranaires
 - N-term extracellulaire
 - C-term intracellulaire
- Fixation de l'Acétylcholine au récepteur → activation du récepteur → activation d'une protéine G → activation d'un effecteur.

❖ **Récepteur cholinergique ionotrope = récepteur nicotinique**

Exemple : Le récepteur nicotinique musculaire de l'acétylcholine est un pentamère de 300 kDa formé de 5 sous-unités : 2 sous-unités α portant les sites de fixation du ligand, 1 sous-unité β , 1 sous-unité γ et 1 sous-unité δ . Ces 5 sous-unités délimitent le canal ionique.



La fixation de l'acétylcholine sur chaque sous-unité α provoque une réorganisation de la structure des 5 sous-unités qui déclenche l'ouverture du canal ionique. Conséquences : entrée de Na^+ à l'origine d'une dépolarisation de la cellule musculaire. C'est ainsi que le récepteur nicotinique joue un rôle important dans la transmission neuromusculaire et le couplage excitation-contraction.

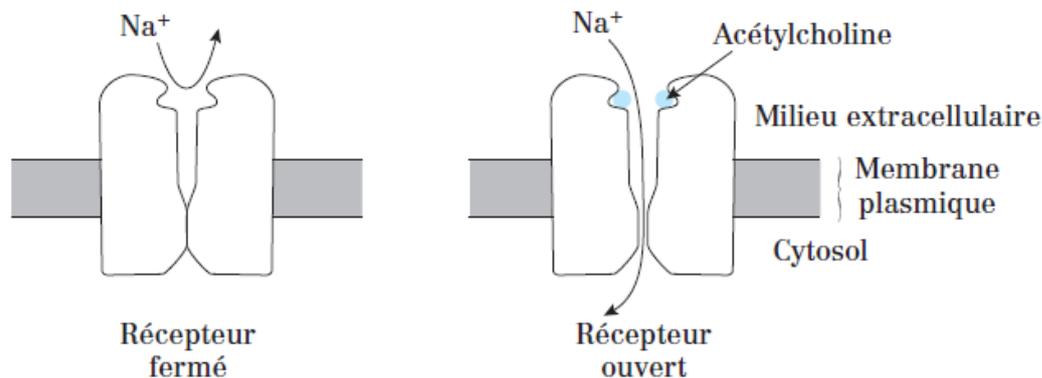


Figure 2. Principe de fonctionnement d'un récepteur canal (ici récepteur nicotinique de l'acétylcholine)

B. les récepteurs membranaires couplés aux protéines G (RCPG)

B.1. Structure des RCPG

Ils appartiennent à une superfamille de protéines qui possèdent **7 domaines transmembranaires**. Leur **extrémité N-terminale est extracellulaire** et ils **fonctionnent souvent sous forme d'homo- ou d'hétérodimère**.

B.2. Cascade d'activation des RCPG

La voie de signalisation par les RCPG fait intervenir 6 partenaires :

- Le **premier message** qui est un ligand extracellulaire. Ex : noradrénaline, glucagon.
- Les **RCPG**.
- Les **protéines G hétérotrimériques (= transducteurs)**.
- Des **effecteurs primaires** qui sont des canaux ioniques ou des enzymes. Ex : adénylate cyclase, phospholipase C...
- Des **seconds messagers** dont la concentration intracellulaire est contrôlée par les effecteurs primaires. Ex : AMPc, Ca²⁺...
- Des **effecteurs secondaires** activés par les seconds messagers. Ex. : protéine kinase A activée par AMPc.

La fixation du premier message sur le RCPG aboutit après un très important **phénomène d'amplification**, à la modification de nombreuses activités cellulaires.

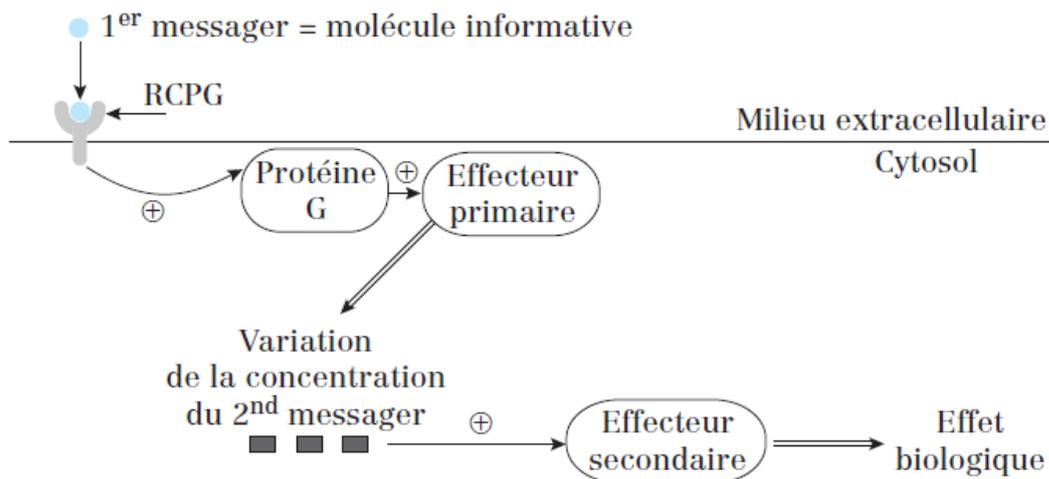


Figure 3. Evènements consécutifs à la fixation d'une molécule informative hydrosoluble sur un RCPG

❖ Les protéines G hétérotrimériques

Elles appartiennent à une vaste superfamille de protéines liant le GTP et l'hydrolysant en GDP. Elles sont composées de 3 sous-unités (SU) :

- Une **SU α** qui fixe le GDP et le GTP et possède une activité GTPasique ;
- Une **SU β** et une **SU γ** qui forment un dimère indissociable. La SU α et la SU γ sont liées de manière covalente à des acides gras, ce qui leur permet de s'ancrer de façon temporaire au feuillet cytosolique de la membrane plasmique.

❖ Le transfert d'informations entre le RCPG et l'effecteur primaire repose sur le cycle fonctionnel des protéines G :

- 1) La fixation du premier message sur le RCPG active la protéine G et déclenche l'échange d'une molécule de GDP par une molécule de GTP au niveau de la SU α .
- 2) Cet échange induit la dissociation du complexe trimérique et la SU α se sépare des deux autres.
- 3) α et $\beta\gamma$ modulent l'activité de nombreux effecteurs primaires :

- la SU α des **protéines Gs** stimule l'adénylate cyclase ;
- la SU α des **protéines Gi** inhibe l'adénylate cyclase ;
- la SU α des **protéines Gq** stimule la phospholipase C (PLC) ;
- le dimère $\beta\gamma$ des protéines G active des canaux à K^+ .

Suite au détachement du premier messager, la SU α exerce une **activité GTPasique** qui conduit à l'**hydrolyse du GTP** et à la reconstitution de la forme trimérique inactive (liée au GDP).

❖ Cibles des protéines G hétérotrimériques

○ La voie adénylate cyclase – AMPc

L'**adénylate cyclase** est une enzyme transmembranaire dont le site actif est tourné vers le cytosol. Lorsqu'elle est activée par la SU α , elle catalyse la transformation d'ATP en **AMPc**, petite molécule soluble qui se répand dans le cytosol et agit comme **second messenger**. L'effet principal de l'AMPc est l'activation de la **PKA**, une Protéine Kinase AMPc-dépendante. Cette PKA peut alors phosphoryler de nombreux substrats, ce qui amplifie considérablement les effets des signaux extracellulaires.

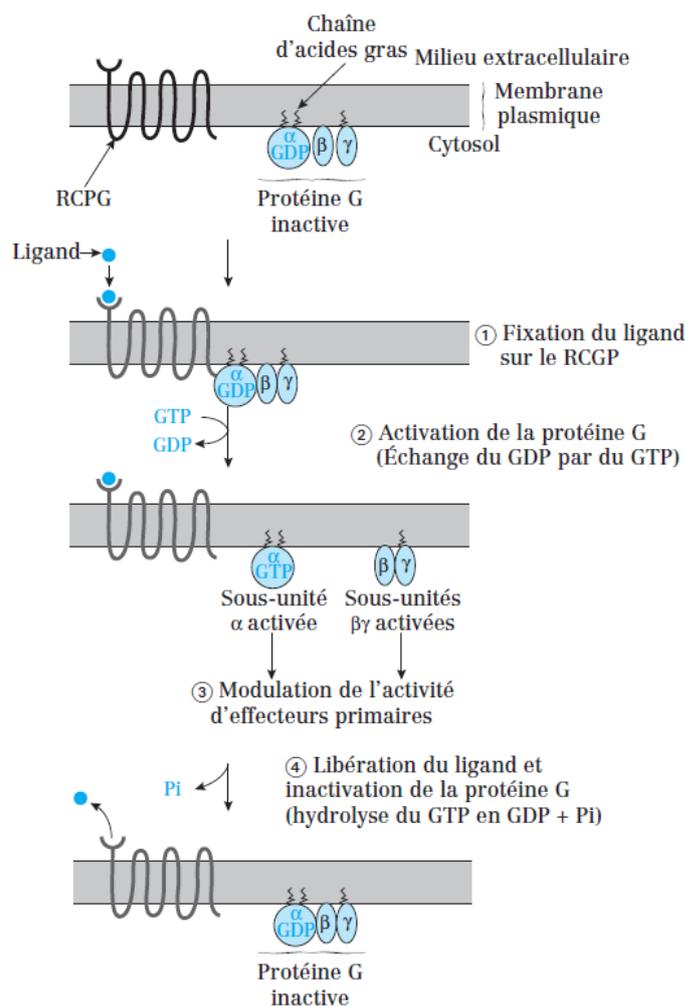


Figure 4. Principe de fonctionnement d'un récepteur couplé aux protéines G (RCPG)

○ **La voie phospholipase C (PLC) – IP₃, DAG et Ca²⁺**

Cette voie est activée par l'intermédiaire d'une enzyme cytosolique située à proximité de la membrane plasmique : la **PLC**. Lorsque la PLC est activée par la **SUq**, elle hydrolyse le **PIP₂** (Phosphatidyl Inositol 4, 5-bisphosphate), un composant du feuillet interne de la membrane plasmique.

L'hydrolyse produit du **DAG** (DiAcylGlycérol), qui reste dans la membrane, et de l'**IP₃** (Inositol Tri Phosphate), petite molécule soluble. L'**IP₃** quitte la membrane pour aller se fixer sur son récepteur, situé **sur la membrane du REL**. Ce récepteur est un canal Ca²⁺ qui s'ouvre et permet la libération de Ca²⁺ dans le cytoplasme. Les ions Ca²⁺ se fixent et activent la **calmoduline**. Celle-ci devient alors capable d'activer de nombreuses enzymes dont des protéines kinases Ca²⁺/ calmoduline dépendantes (**CaM Kinase**). Le **DAG** active une **PKC** (Protéine Kinase Calcium-dépendante). Elle phosphoryle de nombreux substrats qui relaient le message, en particulier des facteurs de transcription.

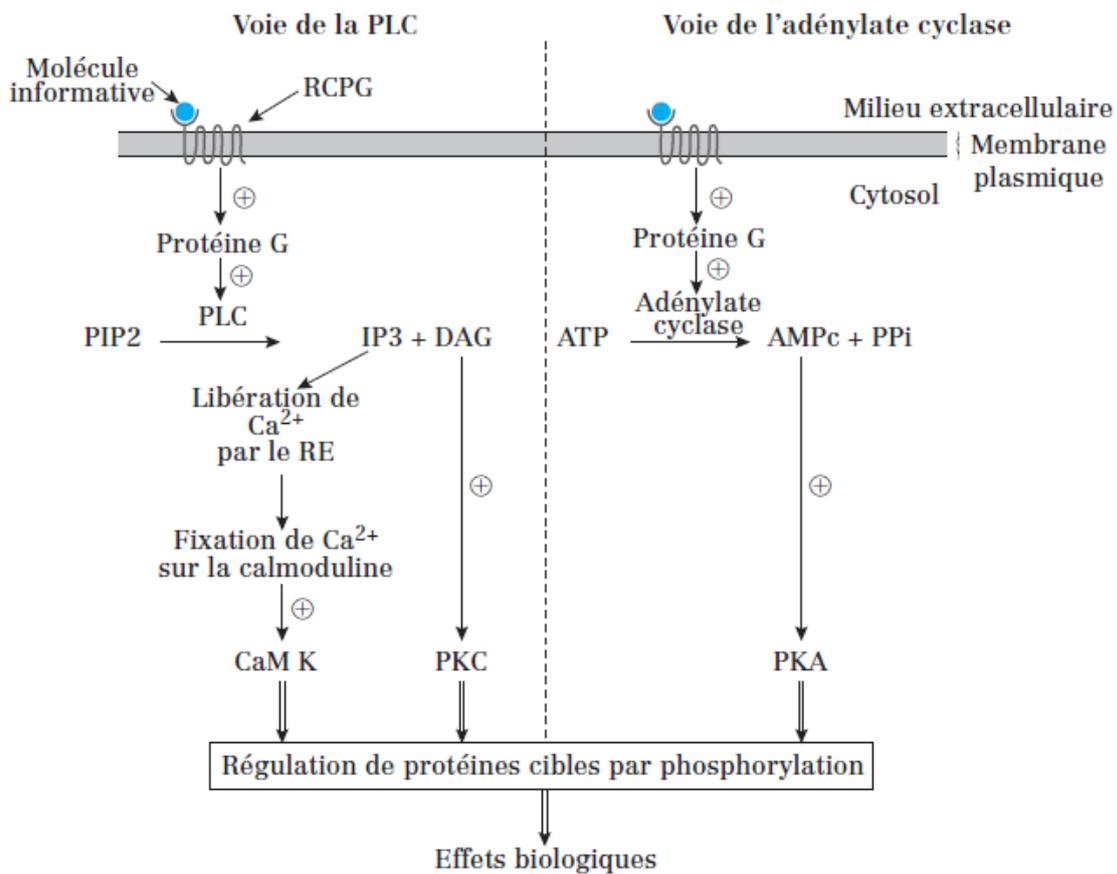


Figure 5. Comparaison des voies de l'adénylate cyclase et de la PLC consécutives à la fixation d'une molécule hydrosoluble sur un RCPG

C. Les récepteurs enzymes

C.1. Structure

Ils possèdent :

- un seul domaine transmembranaire ;
- un domaine extracellulaire N-terminal glycosylé qui fixe le ligand ;
- une extrémité cytoplasmique C-terminale qui porte l'activité enzymatique intrinsèque ou est directement associée à une enzyme.

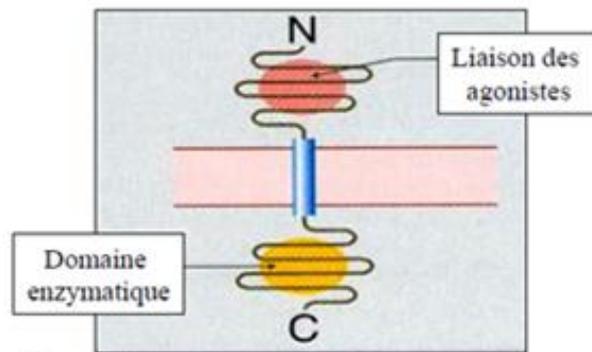


Figure 6. Structure des récepteurs enzymes

C.2. Caractéristiques

Ils sont inactifs à l'état de monomère et agissent pour la plupart sous forme de dimère. Il existe plusieurs classes de récepteurs enzymes. Les plus répandus sont les récepteurs à activité **tyrosine-kinase**. Ils jouent un rôle déterminant dans l'action des **facteurs de croissance** (PDGF, EGF...) et de l'**insuline**.

❖ Les récepteurs tyrosine-kinases : Exemple des récepteurs aux facteurs de croissance GF

La fixation successive de 2 molécules de ligand induit la **dimérisation du récepteur et son autophosphorylation** qui lui permet alors de recruter des protéines associées.

Cette fixation permet au récepteur d'activer la protéine **G monomérique Ras**. Cette activation est indirecte et fait intervenir :

- une protéine intermédiaire, qui se fixe sur le récepteur (**Grb2**) ;
- une protéine qui se fixe sur Grb2 et stimule l'échange de GDP par du GTP au niveau de Ras (**Sos = GEF**). Ras activée induit une cascade de phosphorylations dans laquelle une série de protéines kinases interagissent de manière séquentielle : **MAP-kinasekinase- kinases (= Raf)** et **MAP-kinase-kinases (= MEK)**. La dernière kinase est une **MAP kinase** (*Mitogene Activated Protein Kinase*). Cette cascade aboutit à la modification d'activité de protéines cytosoliques et à l'activation de facteurs de transcription. Cette voie permet de réguler la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire.

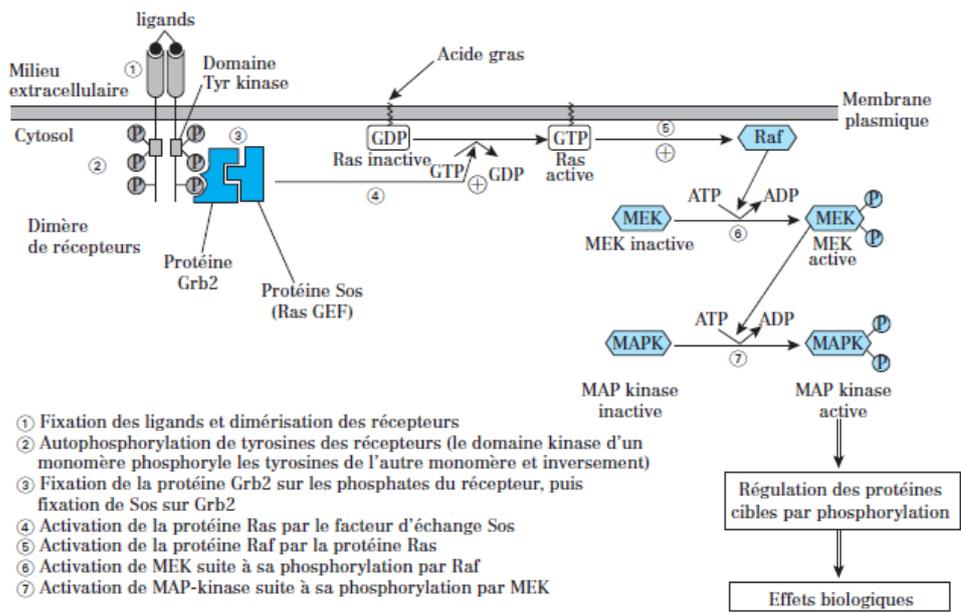


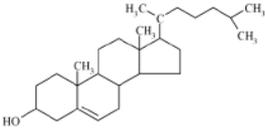
Figure 7. Activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase

II. Les récepteurs nucléaires

Les récepteurs nucléaires forment une superfamille de facteurs de transcription. Ils régulent une variété de fonctions biologiques, dont la croissance, le développement, la reproduction, le métabolisme, et ce, chez une multitude d'organismes vivants.

Ces protéines exercent un contrôle direct sur l'expression de gènes cibles en réponse à différents signaux. Elles participent ainsi au contrôle de différents mécanismes cellulaires dont la prolifération, l'apoptose, la différenciation et l'homéostasie. Parmi les récepteurs nucléaires connus on retrouve les récepteurs des hormones stéroïdiennes, des hormones thyroïdiennes, des acides rétinoïques, et de la vitamine D. Bien que pour plusieurs de ces facteurs de transcription une interaction à un ligand soit nécessaire à leur activation, il existe un ensemble de récepteurs, définis comme orphelins, pour lesquels aucun ligand n'a été identifié

II.1. Les ligands

<p>I - Hormones stéroïdes</p> <p>Synthétisées à partir du cholestérol</p>  <ul style="list-style-type: none">- Corticostéroïdes<ul style="list-style-type: none">• Glucocorticoides• Minéralocorticoides- Hormones gonadiques<ul style="list-style-type: none">• Oestrogènes• Androgènes• Progestatifs	<p>II Hormones thyroïdiennes</p> <ul style="list-style-type: none">- Thyroxine (T₄)- Triiodothyronine (T₃) <p>III Rétinoïdes</p> <ul style="list-style-type: none">- Acide 9-cis rétinoïque- Acide tout-trans rétinoïque <p>IV Vitamine D:</p> <ul style="list-style-type: none">- 1,25(OH)₂vitamine D₃ <p>V Eicosanoïdes:</p> <ul style="list-style-type: none">- 15-déoxy-Δ^{12,14}-PGJ₂ <p>VI Acides gras insaturés</p> <ul style="list-style-type: none">- ω2, ω3, ω6 et ω9
<p>Hormones stéroïdiennes</p>	<p>Hormones non-stéroïdiennes</p>

II.2. Structure :

Ces récepteurs constituent une **superfamille de protéines** qui présentent de fortes similitudes de séquences.

Ils comportent **5 domaines** :

- Le **domaine A/B** (extrémité N-terminal) : domaine variable qui agit comme un **facteur de régulation de la transcription = domaine de transactivation**.
- Le **domaine C** : domaine de fixation à l'ADN qui présente une architecture à deux **doigts de zinc**. Un doigt de Zn = 4 Cys liés à un atome de zinc. Il est responsable de la liaison du récepteur à la région **ERH** (Élément de Réponse à l'Hormone ou HRE en anglais) des gènes cibles.
- Le **domaine D** : domaine charnière.
- Le **domaine E** (extrémité C-terminal) : comporte le site de liaison du ligand et un signal de localisation nucléaire (**NLS**) qui peut être masqué par les **PAR (Protéines Associées aux Récepteurs)** et démasqué par la fixation du ligand.

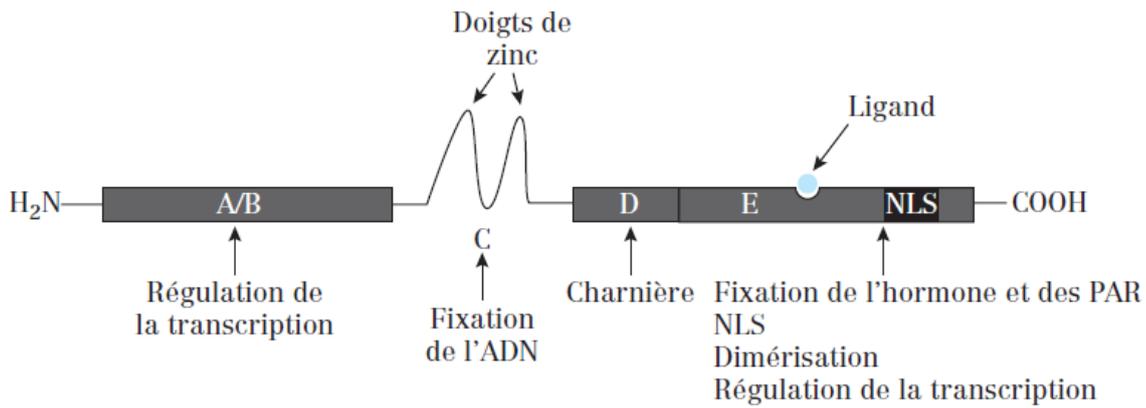


Figure 8. Représentation schématique d'un récepteur nucléaire

II.3.2. Mécanisme d'action des récepteurs nucléaires (exemple des récepteurs aux hormones stéroïdes)

Les **récepteurs libres** sont fixés à plusieurs protéines (**PAR : Hsp70, Hsp90**) pour former un **complexe inactif**, c'est-à-dire incapable de se fixer sur l'ADN. Les PAR masquent le doigt de zinc et le NLS. Le récepteur libre mais associé aux PAR est activé par la fixation de l'hormone.

- 1) La **liaison de l'hormone libère le récepteur du complexe PAR** et induit une transconformation du récepteur qui autorise sa dimérisation.
- 2) Le **NLS est démasqué et le complexe hormone-récepteur est transloqué** dans le noyau où il peut se fixer à la région ERH d'un gène.

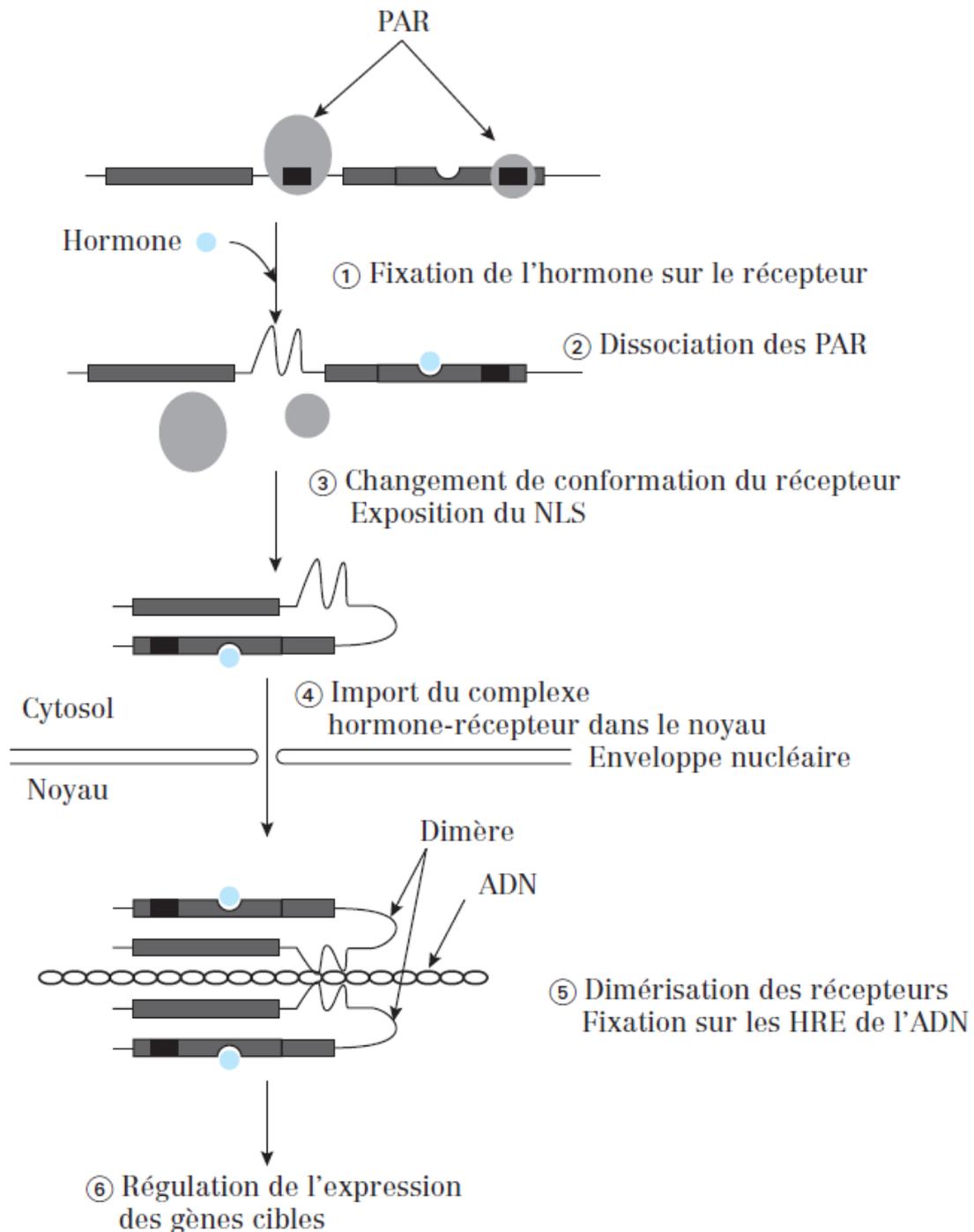


Figure 9. Principe de fonctionnement d'un récepteur nucléaire

La réponse globale à une **hormone stéroïdienne** se déroule en deux étapes :

1) L'induction de quelques gènes spécifiques est dite **primaire** : les gènes sont **transcrits en ARNm** qui sont exportés dans le cytosol et **traduits en protéines**.

2) Certaines de ces **protéines (de réponse primaire)** peuvent agir à leur tour comme des facteurs de régulation de transcription de gènes. C'est la réponse **secondaire**. Elles peuvent avoir un effet :

- **inhibiteur** sur les gènes de la réponse primaire (rétrocontrôle négatif) ;
- **stimulateur** sur d'autres gènes, caractéristiques de la réponse secondaire

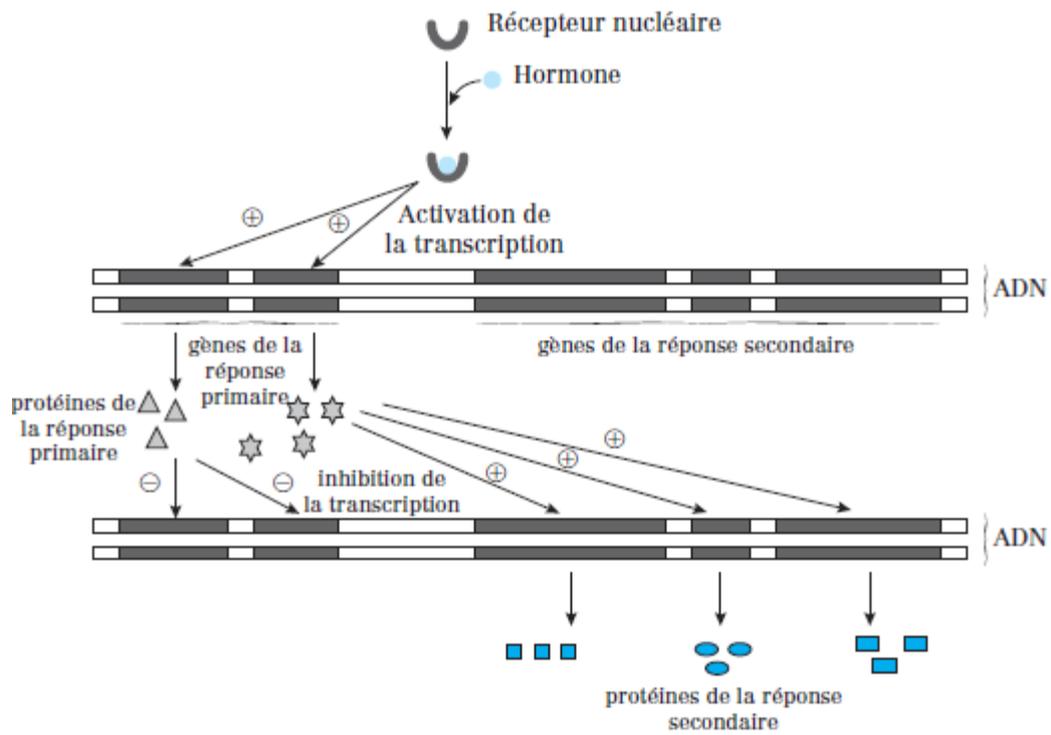


Figure 10. Réponses primaire et secondaire consécutives à la fixation d'un complexe *hormone stéroïde/récepteur* sur l'ADN