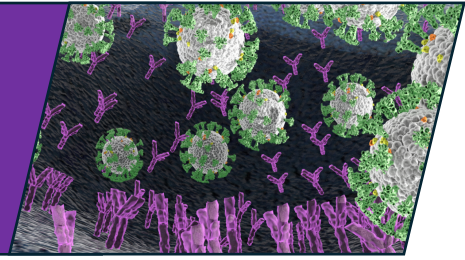


SIGNALISATION CELLULAIRE



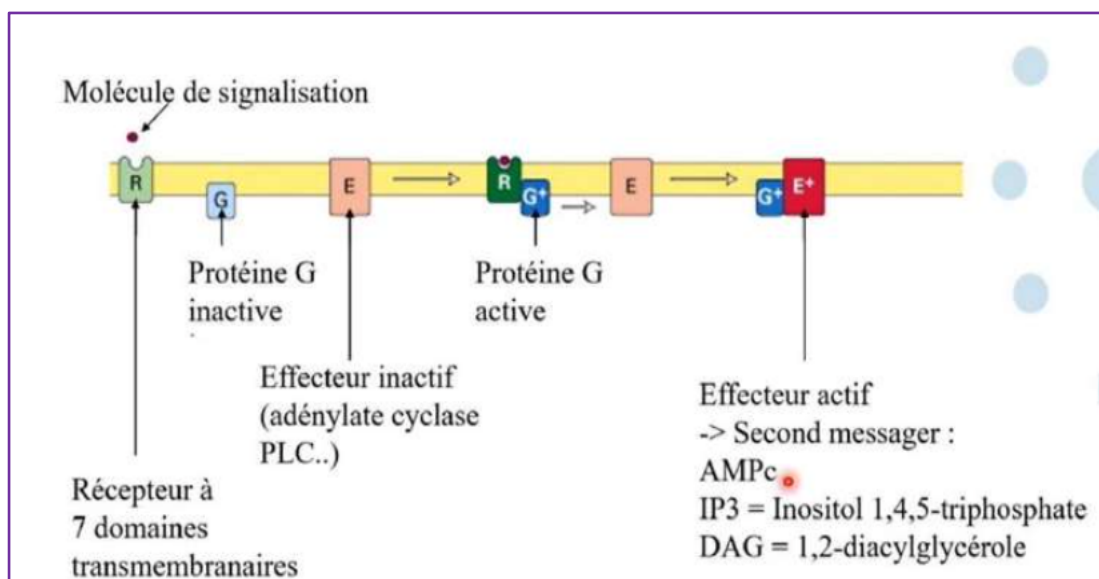
Allo ?? C'est Matisticule à l'appareil et je vais vous accompagner pour la troisième partie du cours de signalisation cellulaire qui traite des : **récepteurs couplés aux protéines G**

Si vous avez l'impression que le cours est interminable vous faites fausse route, vous aller voir cette partie est relativement chill et y'a rien de bien compliqué. Bon courage !!

III – Exemples des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

- Ces **récepteurs** sont couplés avec des **protéines G hétérotrimérique** associée à la membrane (**différentes** des petites protéines G). Ils sont non seulement couplés à celles-ci mais ils les contrôlent également.
- Ce récepteur n'est pas un **single-path** mais un **multi-path** possédant **7 domaines transmembranaires**.
- On a un **effecteur inactif membranaire enzymatique** (adénylate cyclase, PLC) qui synthétisent un **effecteur** (respectivement AMPc ou IP3 et DAG).

En gros on a un **messager primaire** (adrénaline...) qui va se fixer sur notre récepteur à 7 domaines transmembranaires. Celui-ci va interagir et permettre l'activation d'une protéine G qui va à son tour permettre l'activation d'un effecteur membranaire qui de par son activité enzymatique augmente la quantité d'un autre effecteur qui peut être assimilé à un **messager secondaire intracytoplasmique**.



Les récepteurs couplés aux protéines G

- * Un grand nombre de récepteurs différents (homme >> 1000 récepteurs)
- * Un même ligand peut activer plusieurs membres de la famille des récepteurs (> 9 récepteurs pour l'adrénaline, et > 5 pour l'acétylcholine).
- * Premier messenger = ligand extracellulaire, ion calcium, photons :
 - acide aminé ou dérivé (noradrénaline, dopamine histamine...)
 - glycoprotéines ou peptides (FSH, TSH, LH...)
 - Lipide hydrosoluble (prostaglandines, cannabinoïdes..)
 -

MAIS DE QUOI SONT CONSTITUÉS LES PROTÉINES G ?

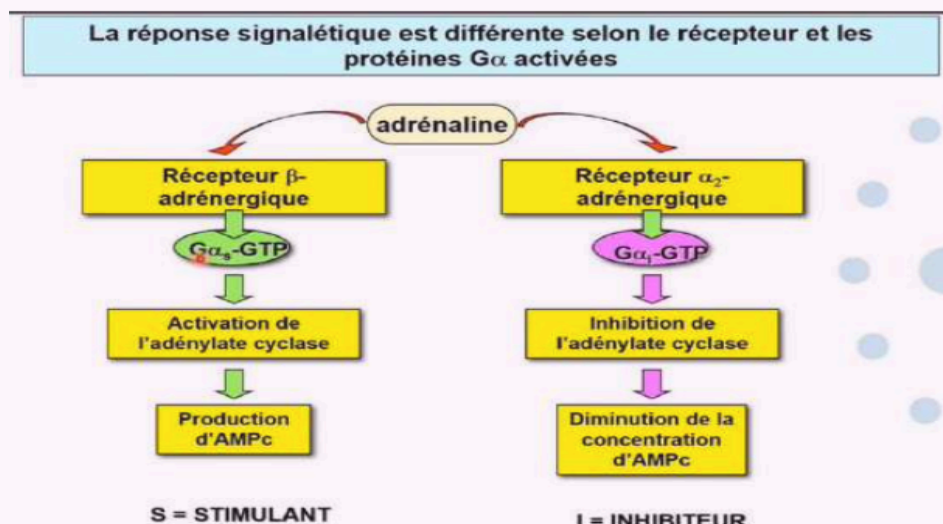
(aller dis-nous tout Matisse stpppp)

Le récepteur RCPG possède comme dit précédemment **7 domaines transmembranaires**. La protéine G est **hétérotrimérique** ce qui signifie qu'elle est constituée de **3 sous-unités** : α β et γ .

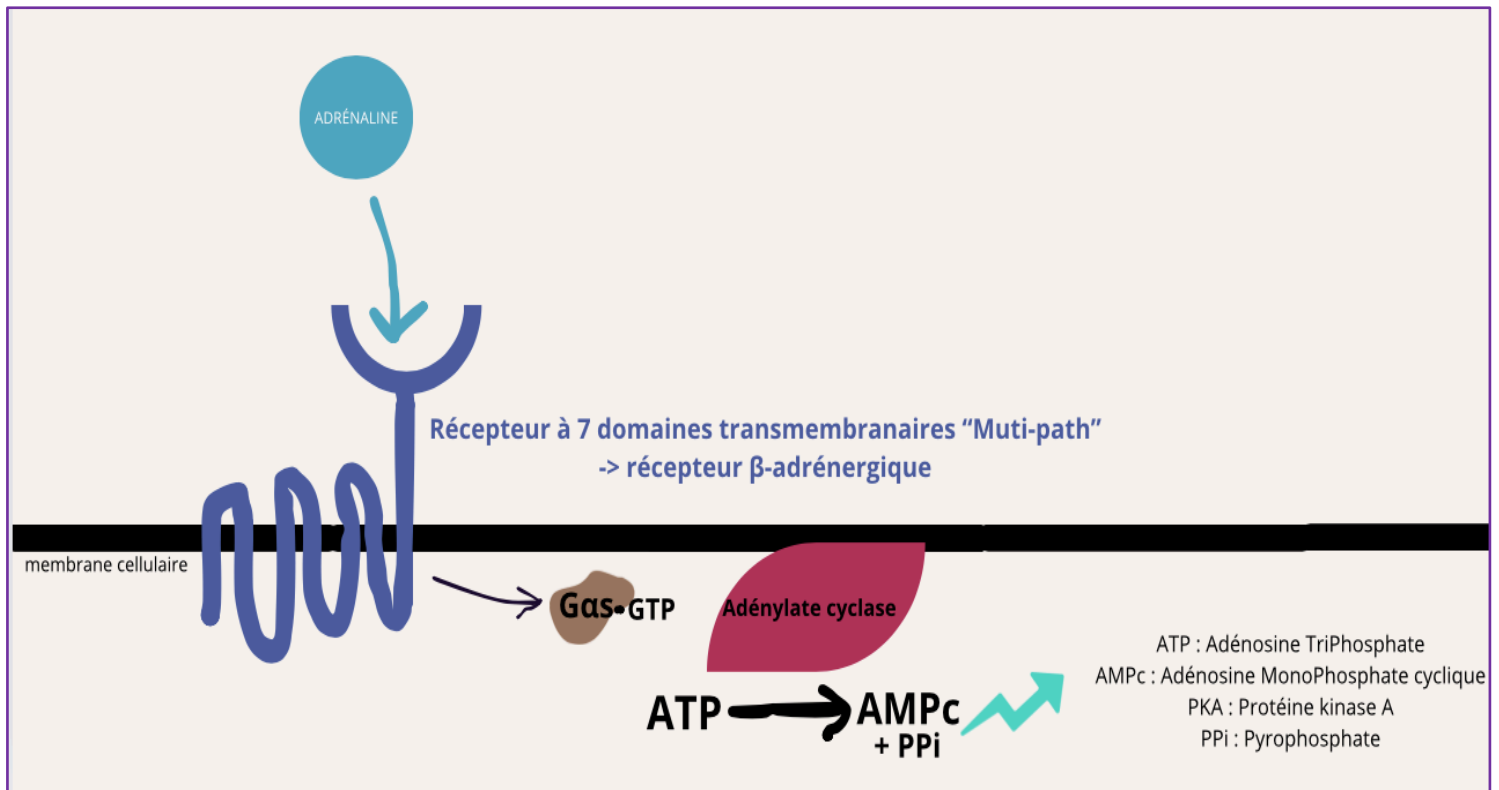
La sous-unités α est associée au **GDP**. L'interaction entre le **premier messenger** et le **récepteur** va induire **l'activation de $G\alpha$** qui par un **échange** va se retrouver associée au **GTP**. La conséquence de cette activation est de **dissocier l'hétérotrimère** en une sous-unité **$G\alpha$ -GTP** associée et un **hétérodimère $\beta\gamma$** .

$G\alpha$ -GTP peut retourner à une **forme inactive** en étant associé à des **signaux de régulation** ayant une activité **GTPase** (Regulator of G-protein signaling). On peut aussi **inhiber le premier messenger** par une protéine bloquant **l'accès cytosolique** du récepteur **aux protéines G hétérotrimériques** et donc bloquant leur **activation**.

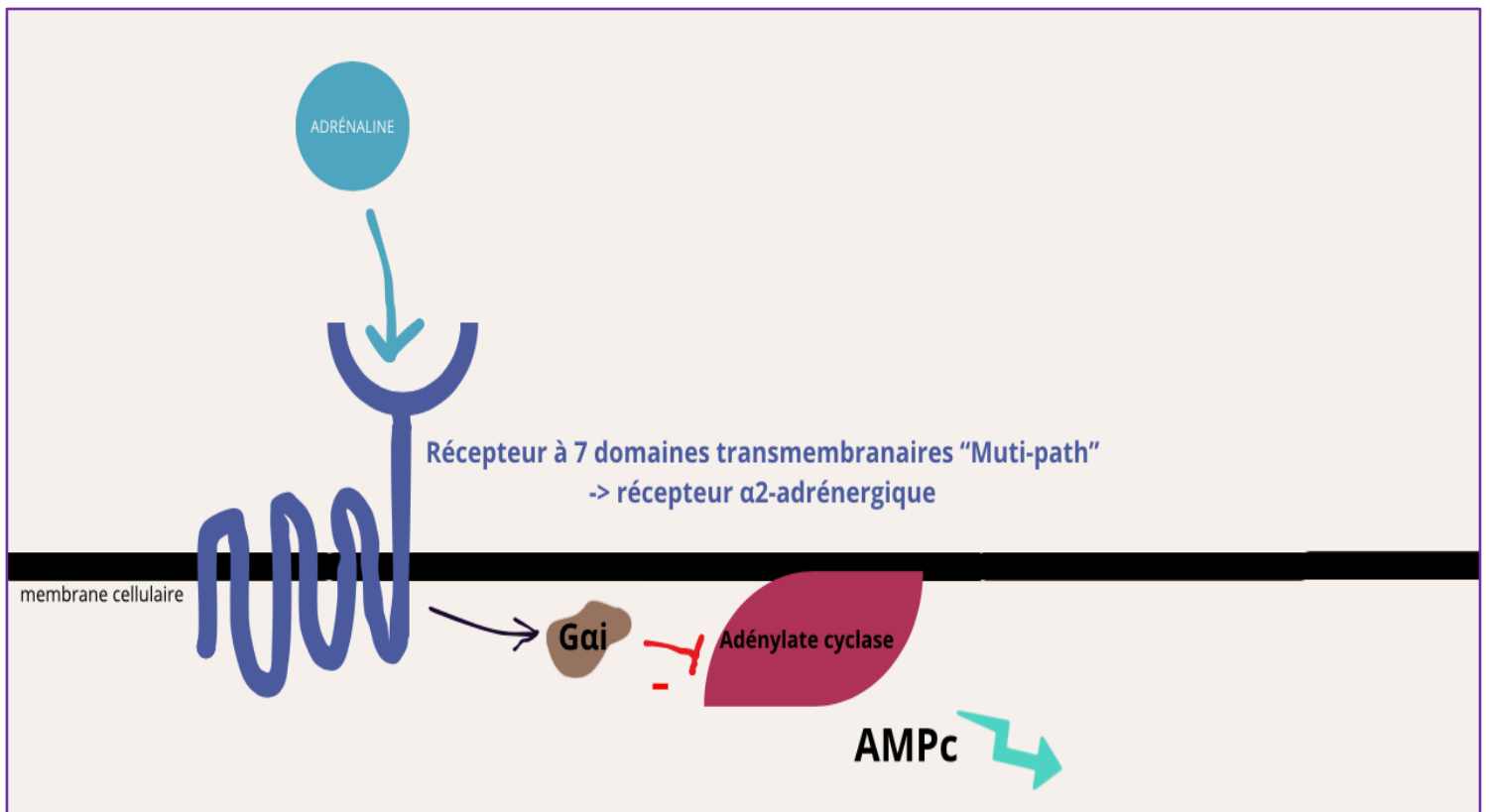
Le même RCPG peut interagir avec **plusieurs protéines G différentes** . La **sous-unités α** donne son **identité** à la protéine G. Il y'a **différentes protéines $G\alpha$** .



Ici on peut retrouver un schéma représentant un récepteur multi-path associé à une protéine G-alpha stimulante :



Tandis qu'ici elle aura plutôt l'effet contraire soit inhibiteur :



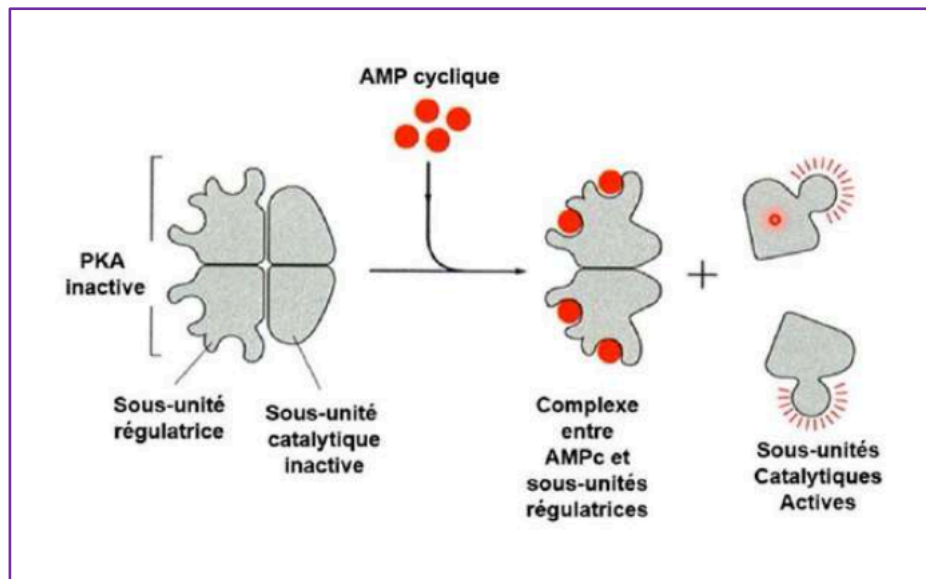
EXEMPLE :

On retrouve par exemple dans les **cellules du tissu nodal** du cœur les récepteurs **β -adrénergique**. On voit qu'en fonction du contexte cellulaire la même adrénaline peut avoir des effets **stimulants ou inhibiteurs**.

Point sur l'AMP cyclique :

● **Le G_q** va réguler des enzymes membranaires notamment l'adénylate cyclase. Cette enzyme synthétise l'**AMPc**. On libère ainsi l'AMPc dans le cytosol et va **interagir** avec une autre enzyme : la PKA (protéine kinase A).

● Cette enzyme a **deux sous-unités régulatrices** et **deux sous-unités catalytiques inactives** à l'état de base. Lorsque l'**AMPc** se fixe aux sous-unités régulatrices, les sous-unités catalytiques **sont libérées et activées**.

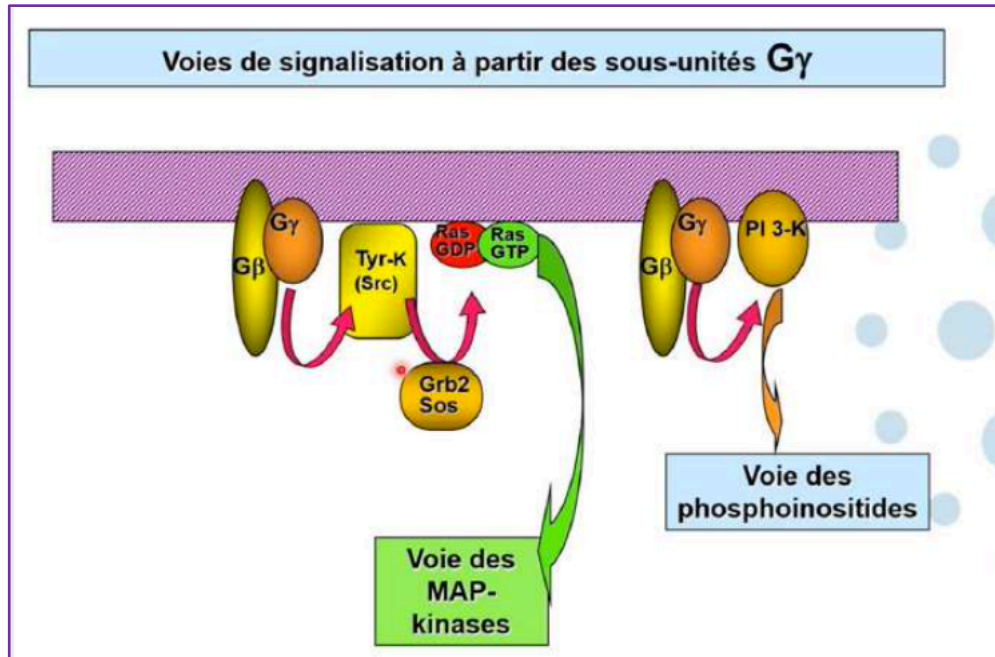


> Ces dernières sont ensuite transloquées dans le noyau. *(on verra ça à la toute fin du cours ne vous inquiétez pas ces sous unités catalytiques jouent un rôle important notamment la phosphorylation...)*

MAIS QU'ADVIENT-IL DE L'HÉTÉRODIMÈRE $\beta\gamma$?

- ➔ Ces sous-unités vont activer d'autres **voies de signalisation** notamment celle des phosphoinositides (PI3-K).
- ➔ Elles vont aussi agir sur la voie des MAP-kinases à travers **l'activation d'une autre tyrosine kinase**, *Src*, associée à la **phase cytosolique** de la membrane plasmique mais **pas à un récepteur**. *Src* va à travers **Grb2 SOS** activer la voie des MAP-kinases. *Revoyez vite fait signalisation cellulaire 2 si ce n'est pas clair pour vous. On retrouve certains acteurs en commun notamment SOS qui est une GEF avec l'interaction avec les deux switch 1 et 2 de RAS (les doigts vous vous souvenez)*

→ On peut alors activer les mêmes voies à travers des protéines différentes !!



Conclusion -> action de la PKA (activée au préalable par l'AMPc)

● Une des cibles de ces sous-unités est la **protéine CREB** qui **phosphorylée** (par la kinase catalytique) est **activée** sous forme de **facteur de transcription** et comme souvent, on a un effet sur **l'expression de gènes cibles** porteurs dans leurs **promoteurs** de site **CRE** (CREB Responsive Element).

● On aura une **modification locale la chromatine** car **CREB phosphorylée** va permettre la fixation de protéines de type **HAT**, *que vous avez vu en Biomol* (histone acétyltransférase) avec comme exemple **CBP/P300** qui vont donc permettre **l'accès** et la **stabilisation** de **l'ARN polymérase** et de la **transcription des gènes cibles**.

C'est l'heure des Dédís !!!!!

Dédís à la climatisation

Dédís à la bouffe indienne

Dédís aux Varois on est les meilleurs et tout le monde le sait

Dédís à Valère Germain t'es vraiment le maïs que tu penses être

Dédís à la team du cabanon de Carquei, je vous aime les mecs

Dédís à la raclette

Dédís à la fondue } Le mec aime le fromage mdr

Et dédis aux produits de notre terroir

Pas d'Anti-Dédís car je suis de bonne humeur on va dire...