

Chapitre 2:
RCPG : récepteurs et protéine G

Dr. Marie BIDART

Plan du cours

➤ Les RCPG

- ✓ Structure des RCPG
- ✓ Diversité et classification des récepteurs
- ✓ Activation des RCPG

➤ Les protéines G

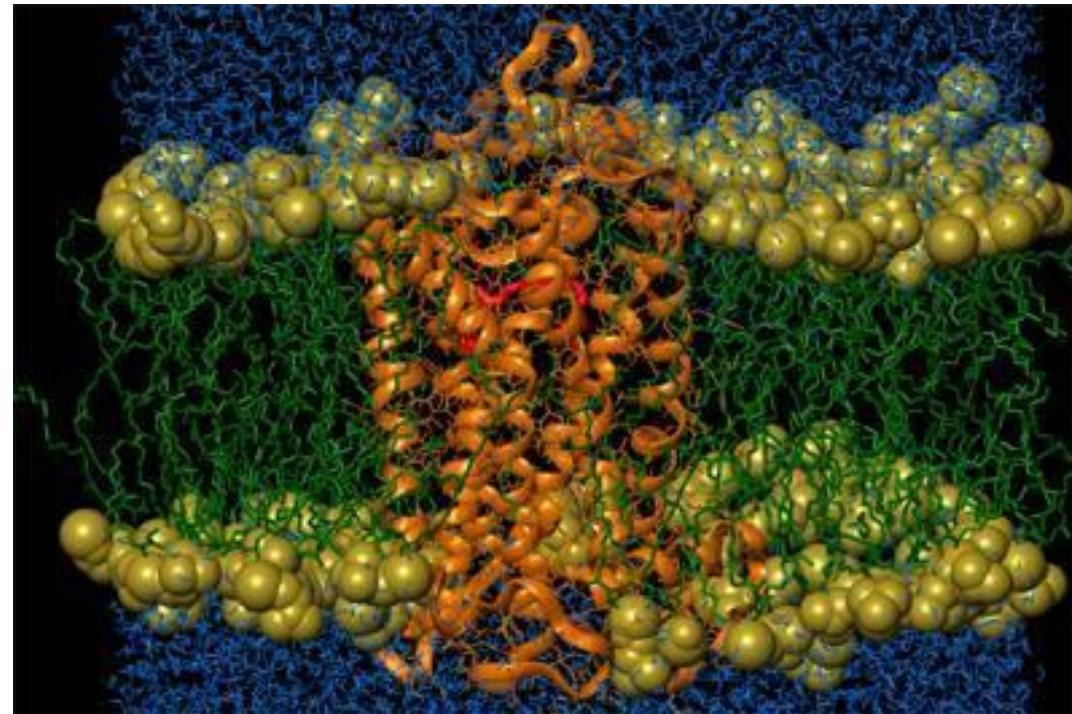
- ✓ La famille des protéines G
- ✓ Structure des protéines G hétérotrimériques
- ✓ Diversité des sous-unités α
- ✓ Cycle d'activation des protéines G
- ✓ Les régulateurs des protéines G trimériques (RGS)

Objectifs pédagogiques du cours

- Objectif : Connaître la structure et le mécanisme d'activation des RCPG.

Les RCPG

a. Structure des RCPG

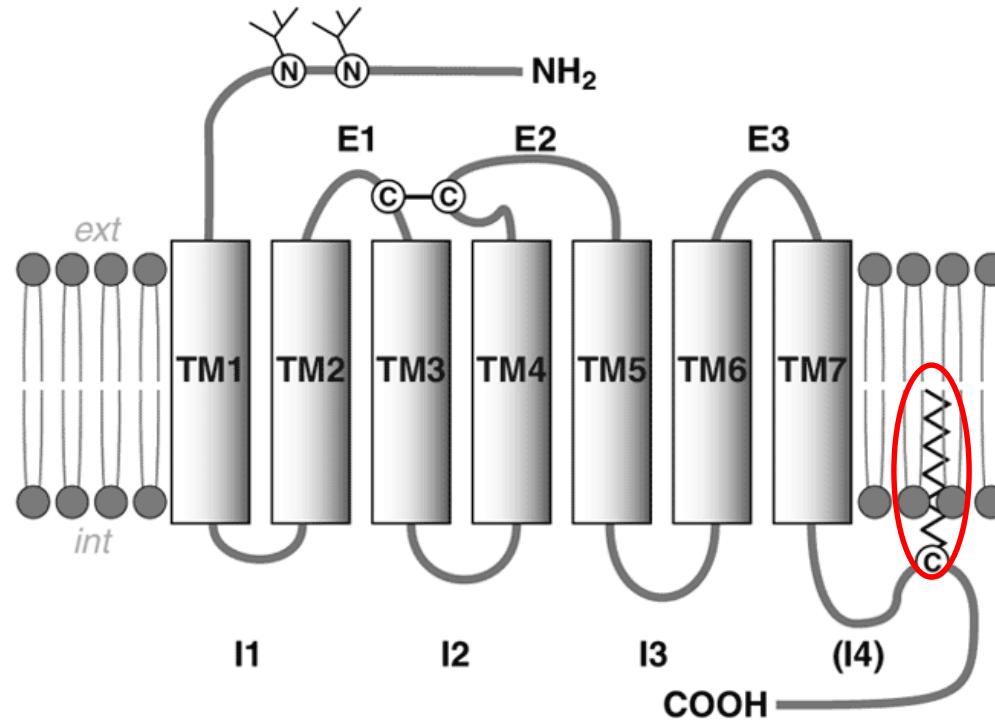


A titre d'illustration

Les RCPG

a. Structure des RCPG

- ✓ Une structure commune à **sept hélices alpha transmembranaires**

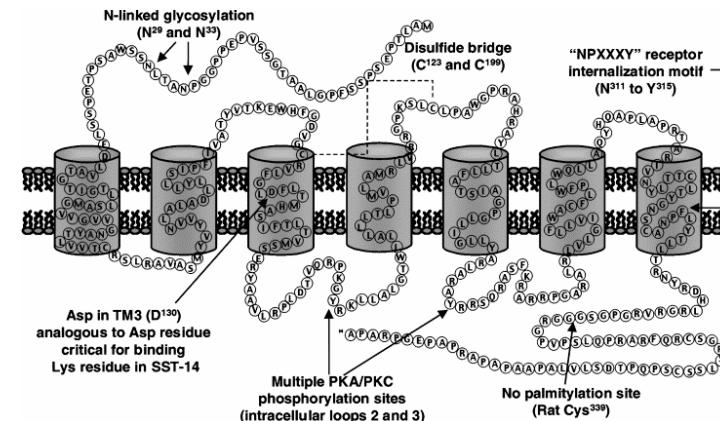


D'après Spiegel, 1996

Les RCPG

a. Structure des RCPG

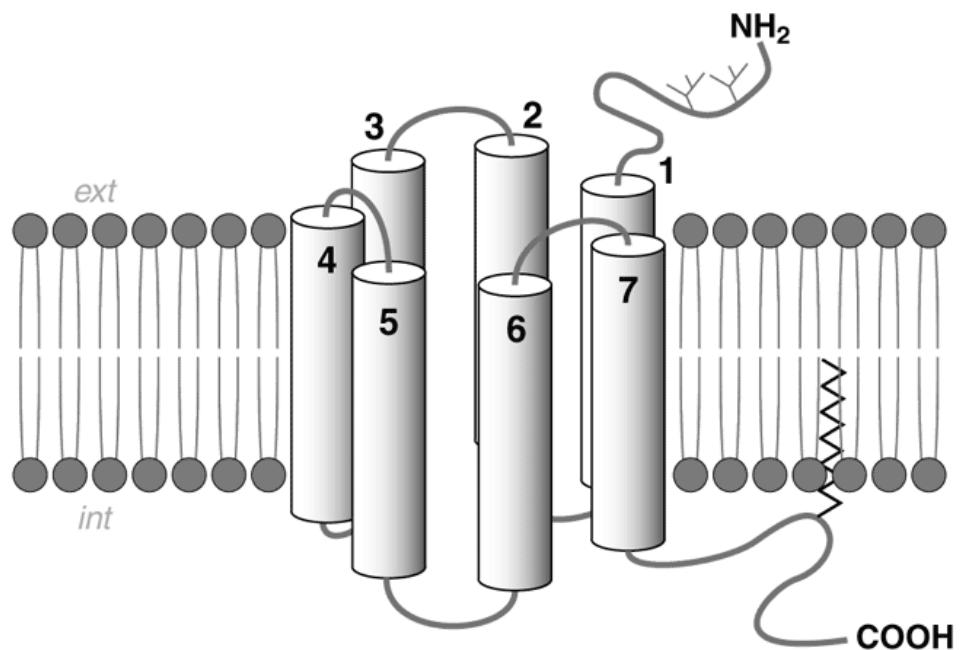
- ✓ Structure:
 - 7 domaines transmembranaires
 - 6 boucles intra- et extracellulaires
 - 1 domaine N-terminal extracellulaire
 - 1 domaine C-terminal intracellulaire
- ✓ Domaine de liaison du ligand:
 - spécifique
 - extracellulaire ou intramembranaire
- ✓ Domaines d'interaction avec les protéines G:
 - boucles intracellulaires et/ou domaine C-terminal
- ✓ Absence d'activité catalytique



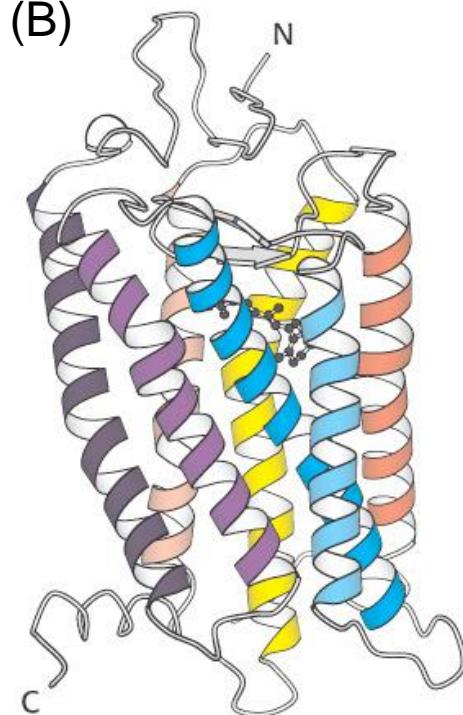
Les RCPG

a. Structure des RCPG

(A)



(B)



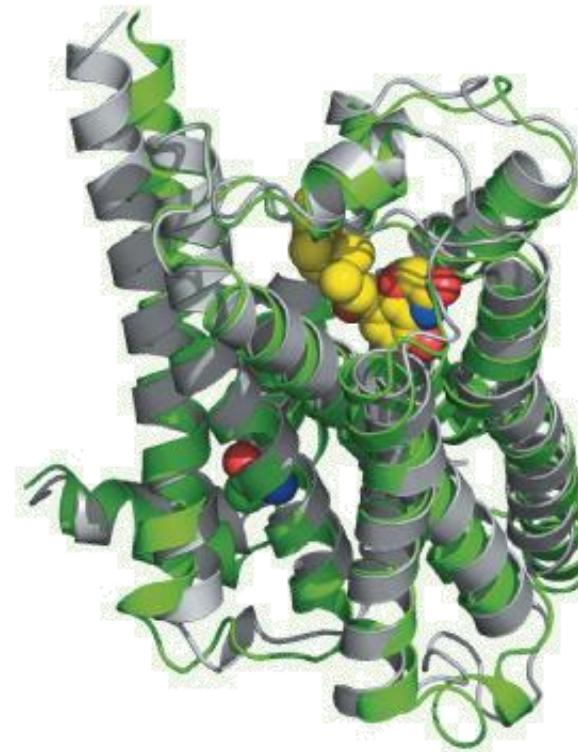
La rhodopsine,
le prototype des RCPGS

D'après Bockaert, 1995

Les RCPG

a. Structure des RCPG

(C)



Le récepteur $\beta 2$ adrénnergique
D'après G. Lebon 2012

Les RCPG

b. Classification des RCPG

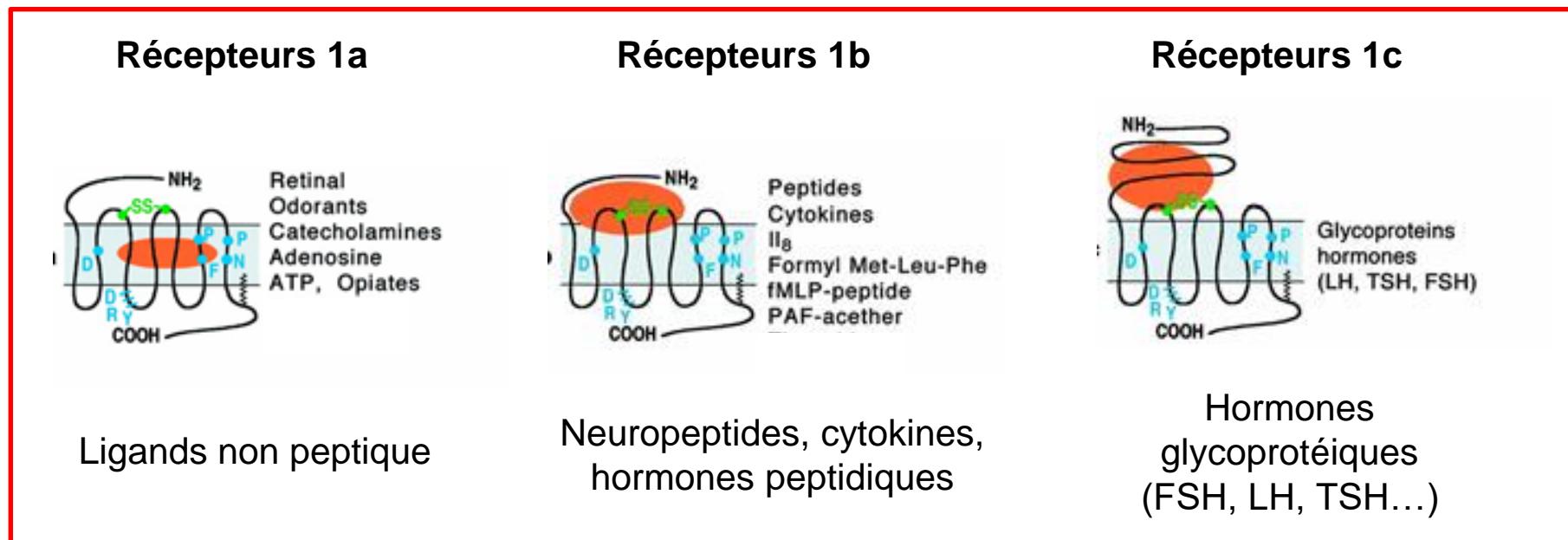
- ✓ Une diversité des récepteurs directement liée à la diversité des ligands
- ✓ La plupart des petits ligands se fixent dans une poche centrale située au sein des extrémités extracellulaires des hélices.
- ✓ Classification fonction de leur structure tertiaire et du site de liaison de l'agoniste
- ✓ Trois grandes familles de RCPG

Les RCPG

b. Classification des RCPG

Famille 1

- Boucles extra-cellulaires reliées par un **pont dissulfure** (en vert)
- Le **site de liaison** avec le ligand se trouve sur les **boucles extra-cellulaires** et peut s'étendre à la partie **N-terminale**

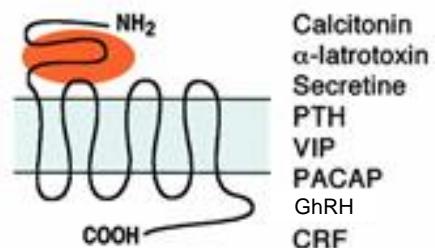


Les RCPG

b. Classification des RCPG

Famille 2

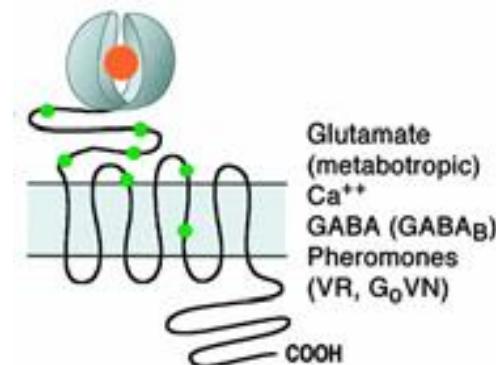
- Pas de pont dissulfure
- Site de liaison : **N-terminale et boucle extra-cellulaire**



hormones
peptidiques
de masse
importante

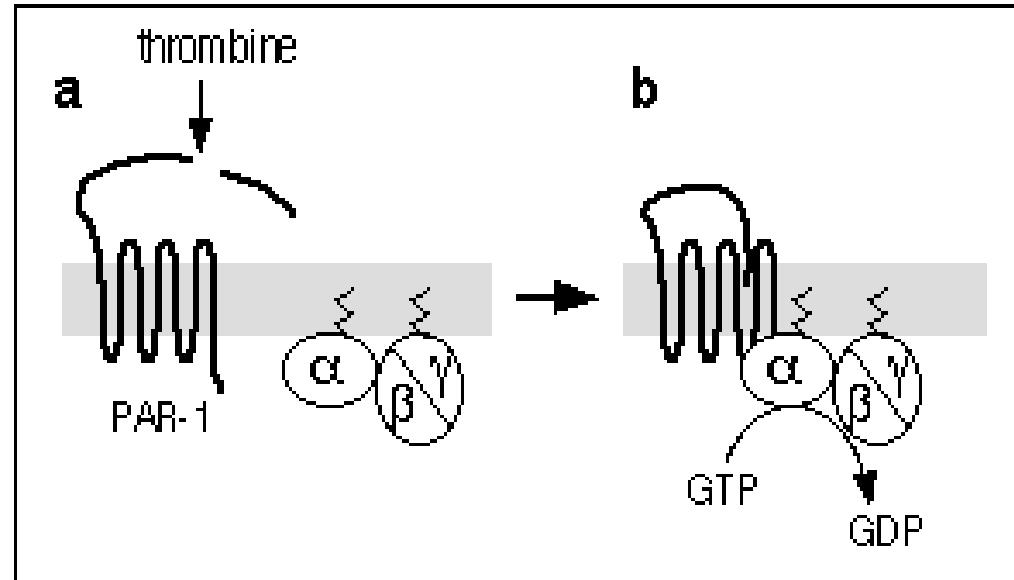
Famille 3

- Pas de pont dissulfure
- Site de liaison : **Uniquement N-terminale**



GABA,
Glutamate...

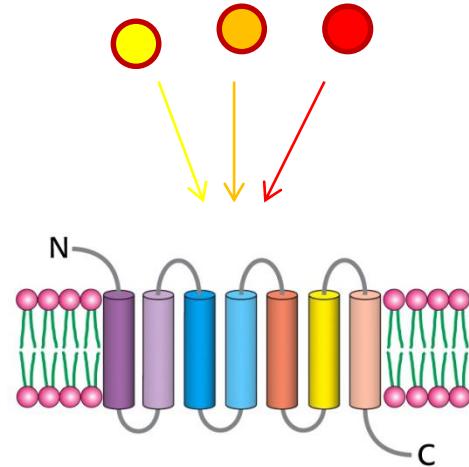
Un type particulier de RCPG: les PAR (protease activated rec.)



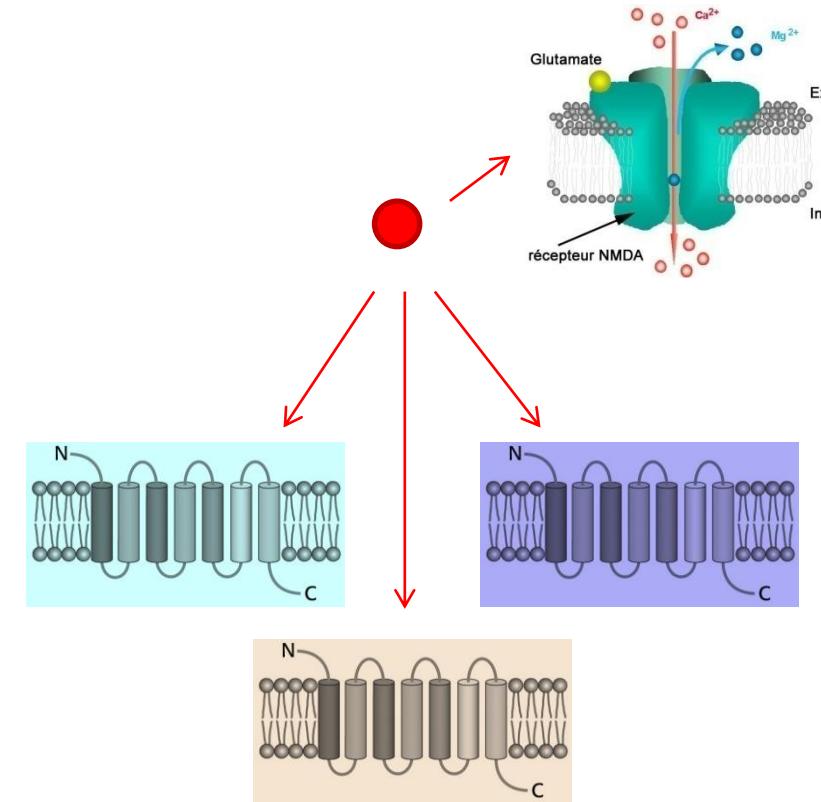
La thrombine clive un peptide N-ter de son récepteur et démasque ainsi la **séquence ligand endogène** qui active le récepteur

Les RCPG

c. Activation des RCPG



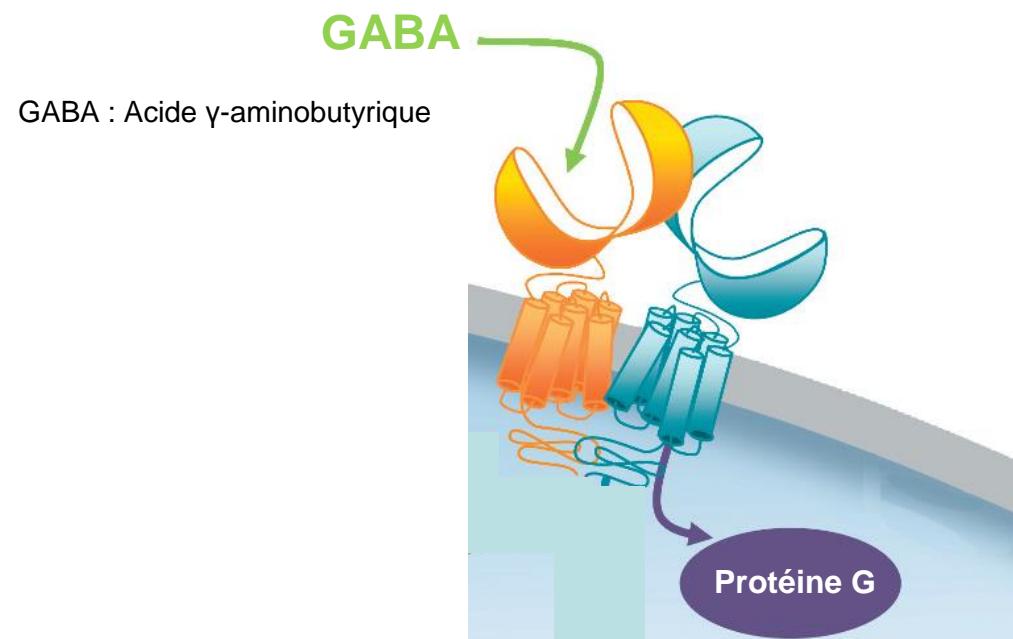
Pluralité des ligands



Pluralité des récepteurs

Les RCPG

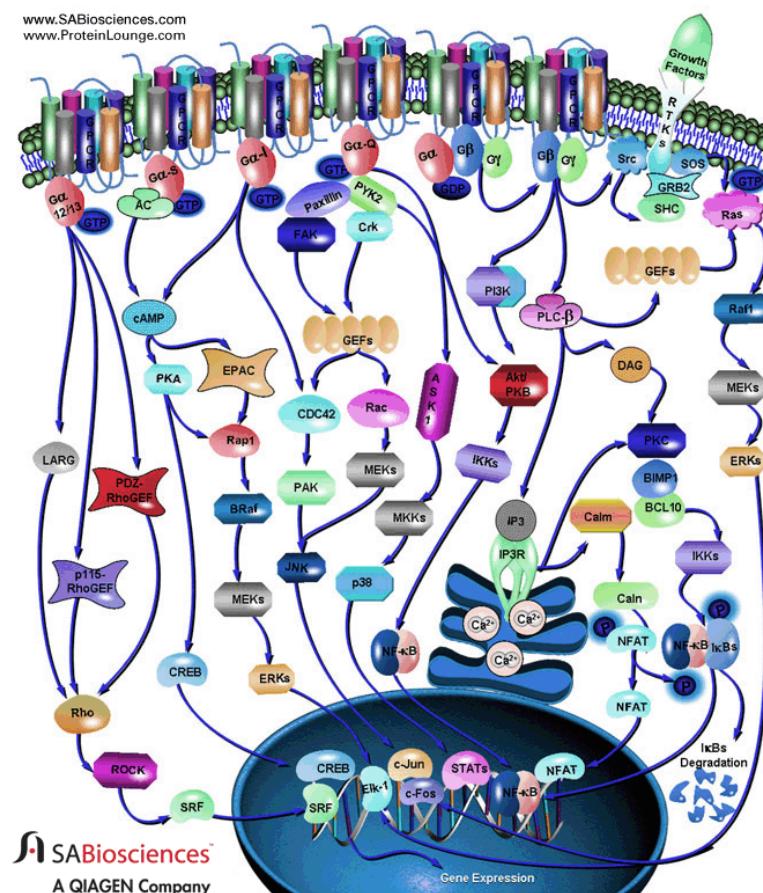
c. Activation des RCPG



Dimérisation des récepteurs

Les RCPG

c. Activation des RCPG



Une multitude de voie de signalisation

A titre d'illustration

Les protéines G

a. La famille des protéines G

- ✓ Superfamille de protéines liant le GTP et l'hydrolysant en GDP
- ✓ Comportant des protéines monomériques (petites protéines G, superfamille Ras composé de plus de 100 membres) ou hétérotrimériques
- ✓ Synthétisée dans le cytosol et localisées sous la membrane plasmique (liées par un ou plusieurs acides gras à la membrane)

Les protéines G

b. Structure des protéines G hétérotrimériques

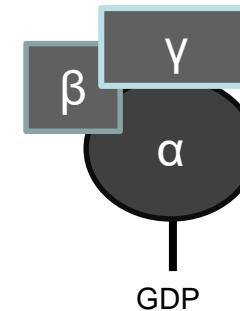
- ✓ Composées de 3 sous-unités différentes : α , β , γ

- α :

- lient le GTP et le GDP
- **activité GTPase**
- interagissent de façon spécifique avec les effecteurs

- β et γ :

- forment un complexe de très haute affinité
- lient α sous sa forme inactive (= liée au GDP)
- peuvent également interagir avec certains effecteurs
- sont ancrées à la membrane plasmique

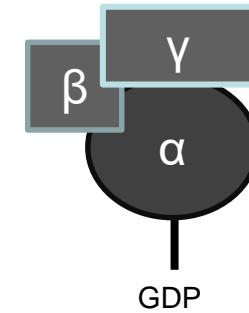


Les protéines G

b. Structure des protéines G hétérotrimériques

✓ La sous-unité α

- Spécificité vis-à-vis du Rc et de l'effecteur
- Sous-unité diffusible
- 20 isoformes (homologie site fixation et hydrolyse GTP)
- Deux grandes catégories fonctionnelles
 - Les **G stimulatrices** ($G \alpha s$)
 - Activation de l'adenylate cyclase
 - Activation des canaux Ca^{2+} potentiel dépendant
 - Les **G inhibitrices** ($G \alpha i$)
 - Inhibition de l'adenylate cyclase
 - Activation des canaux K^+ potentiel-dépendants



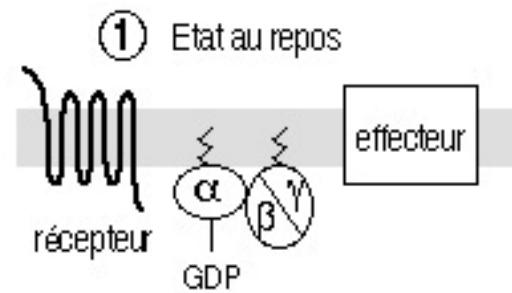
Les protéines G

c. Diversité de la sous unité α

Protéine $G\alpha$	Ligands/Rc	Effecteur	Second messager
Gs (s)	Adrénaline/Rc β adrénergique	AC ↑	AMPc ↑
Gs (olf)	Molécules odorantes et Rc olfactifs	AC ↑	AMPc ↑
Gi (i)	Adrénaline/Rc α 2adrénergique Acetylcholine/Rc muscarinique M2	AC ↓	AMPc ↓
Gi (t)	Photon et rhodopsine	PDE ↑	GMPc ↓
Gq	Adrénaline/Rc α 1adrénergique Acetylcholine/Rc muscarinique M1,M3	PLC β ↑	DAG ↑ / IP3↑
G12		PLA2 ↑	Eicosanoïdes ↑

Les protéines G

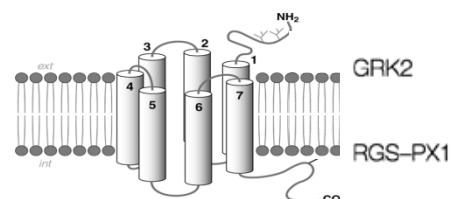
d. Cycle d'activation des protéines G



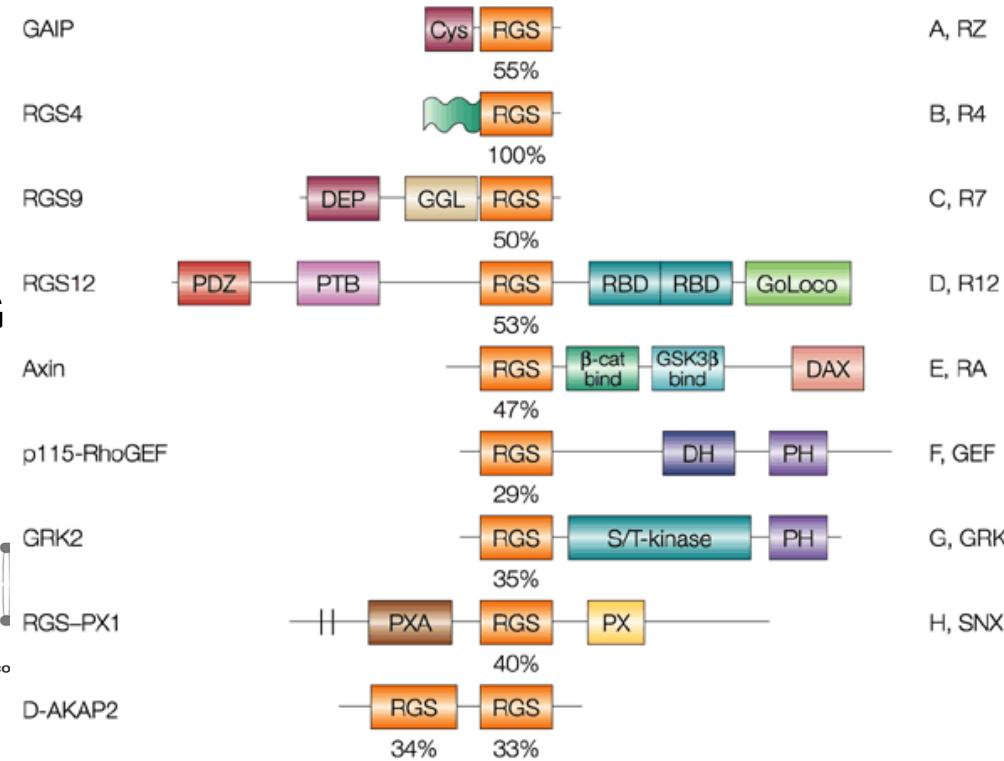
Les protéines G

e. Régulation des protéines G par les protéines RGS (Regulator of G protein Signaling)

- ✓ Plus de 20 membres
- ✓ Domaine RGS
 - se lient à G α
 - Active la GTPase
- ✓ *Turn-off* signalisation RCPG



D-AKAP2



Messages essentiels du cours

- ✓ Récepteur 7 domaines transmembranaires
- ✓ Absence d'activité catalytique
- ✓ Transduction : Protéine G (plusieurs voies de signalisation)
- ✓ Régulation propre de la protéine G
- ✓ Pluralité des ligands et des récepteurs

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Grenoble Alpes (UGA), et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.