

# 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**

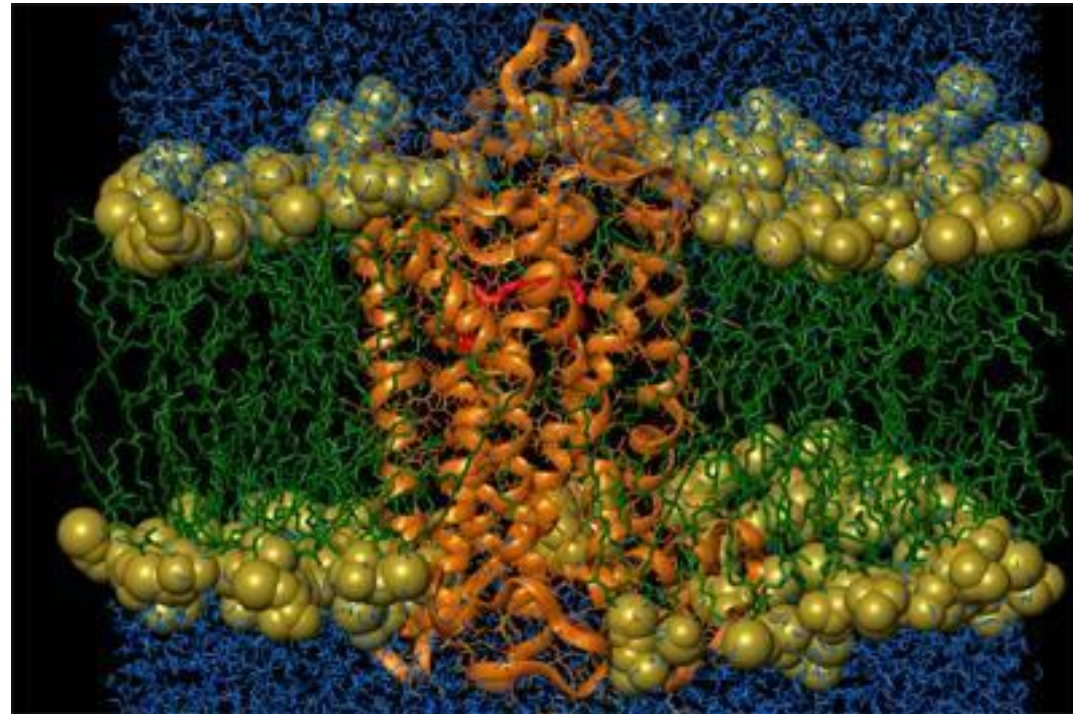
- ✓ La famille des protéines G
- ✓ Structure des protéines G hétérotrimériques
- ✓ Diversité des sous-unités  $\alpha$
- ✓ Cycle d'activation des protéines G
- ✓ Les régulateurs des protéines G trimériques (RGS)

# Objectifs pédagogiques du cours

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

# Les RCPG

## a. Structure des RCPG

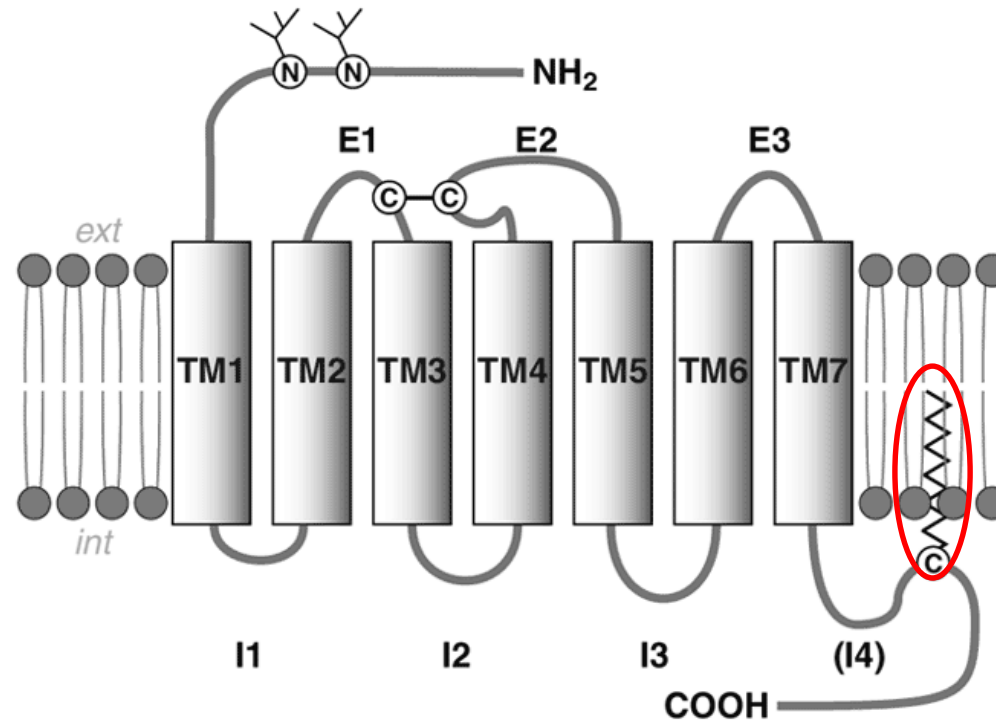


A titre d'illustration

# Les RCPG

## a. Structure des RCPG

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

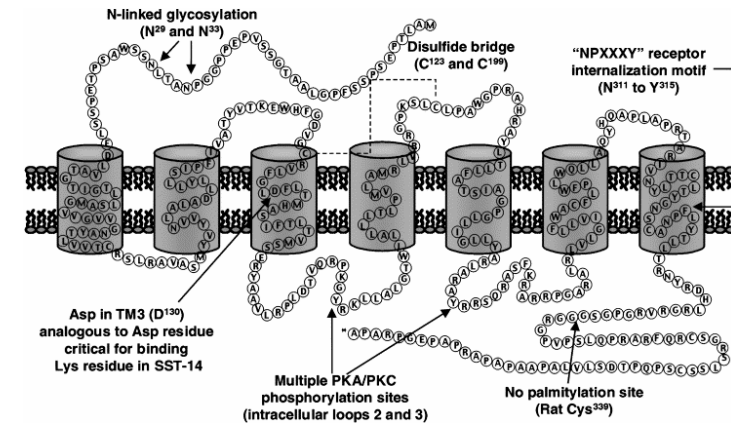


*D'après Spiegel, 1996*

# Les RCPG

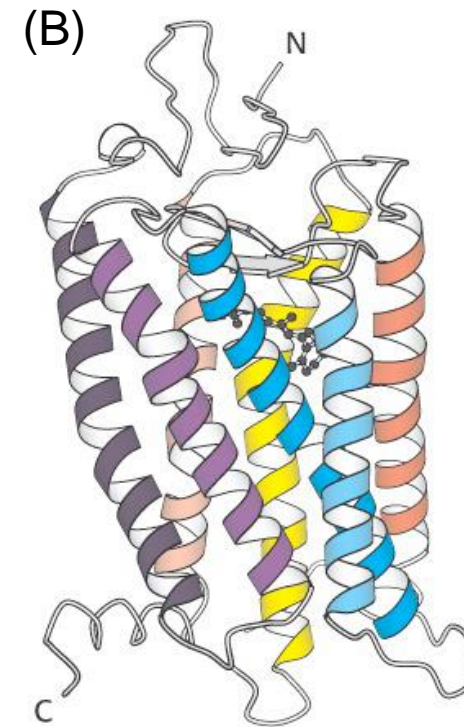
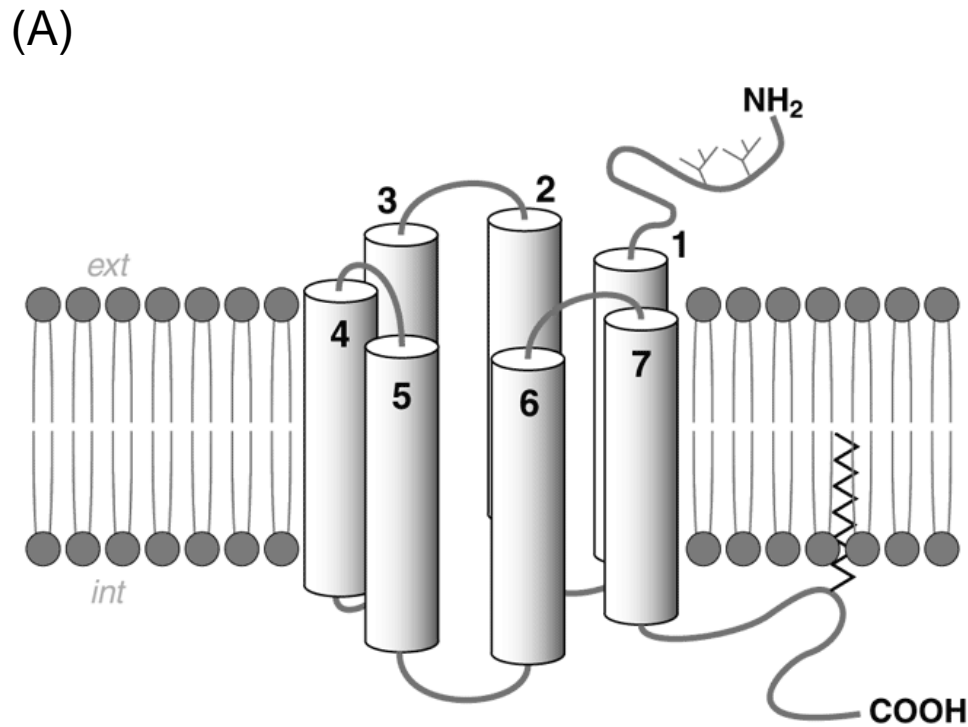
## a. Structure des RCPG

- ✓ 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



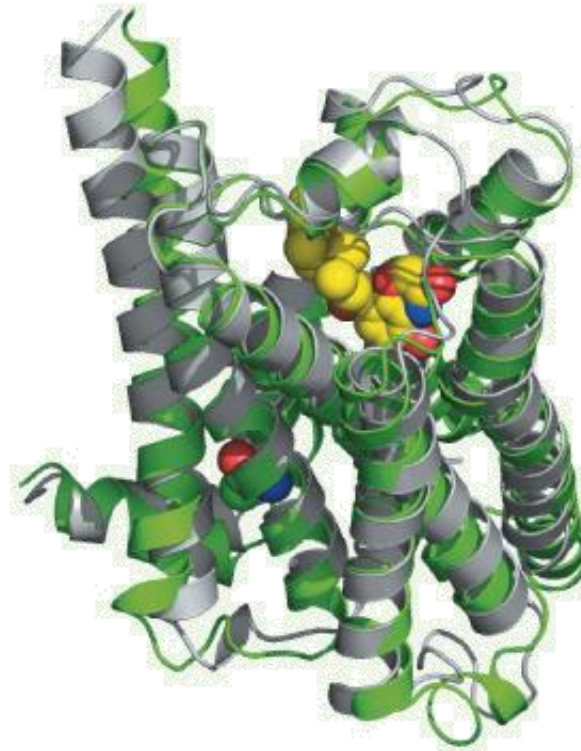
La rhodopsine,  
le prototype des RCPGS

*D'après Bockaert, 1995*

# Les RCPG

## a. Structure des RCPG

(C)



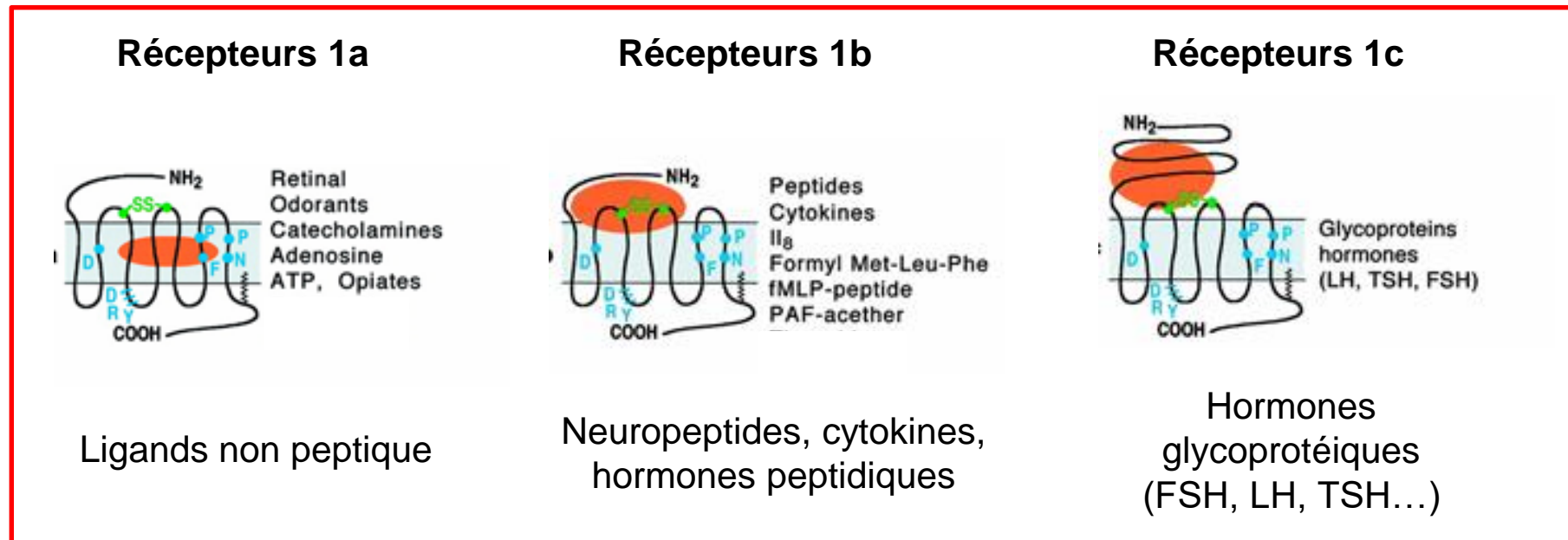
Le récepteur  $\beta 2$  adrénergique  
D'après G. Lebon 2012



# 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

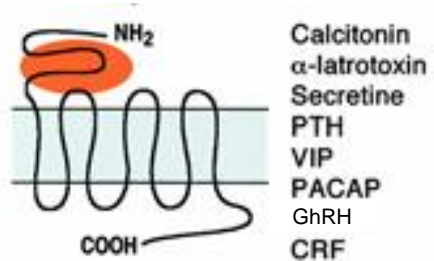


# Les RCPG

## b. Classification des RCPG

### Famille 2

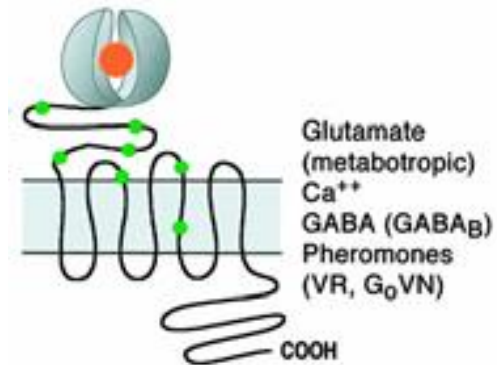
- Pas de pont dissulfure
- Site de liaison : **N-terminale et boucle extra-cellulaire**



hormones  
peptidiques  
de masse  
importante

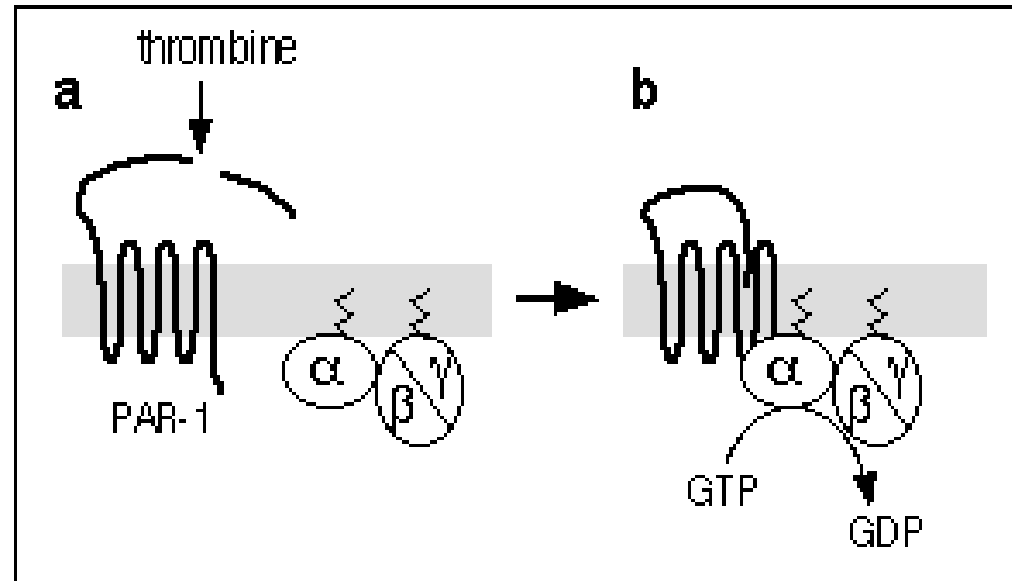
### Famille 3

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



GABA,  
Glutamate...

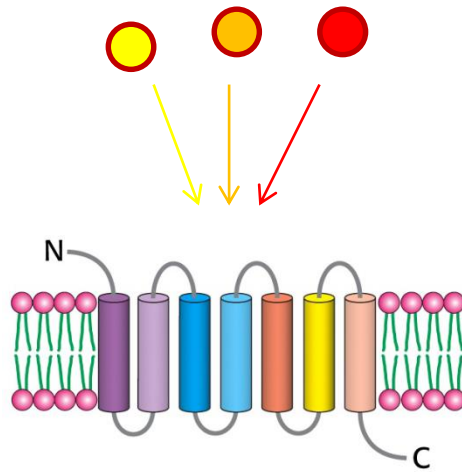
# Un type particulier de RCPG: les PAR (protease activated rec.)



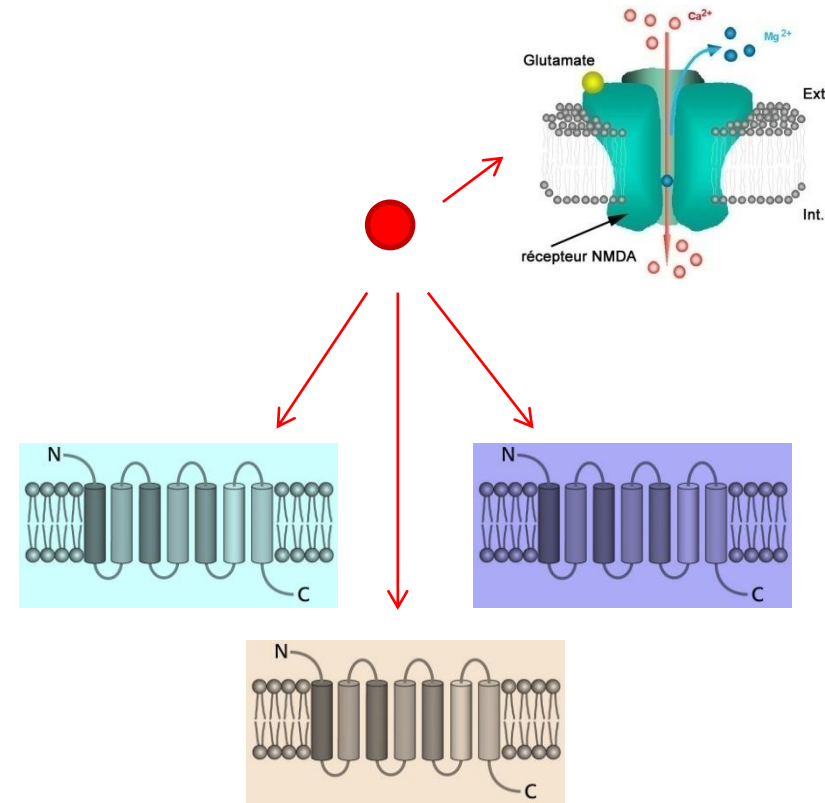
La thrombine clive un peptide N-ter de son récepteur et démasque ainsi la **séquence ligand endogène** qui active le récepteur

# Les RCPG

## c. Activation des RCPG



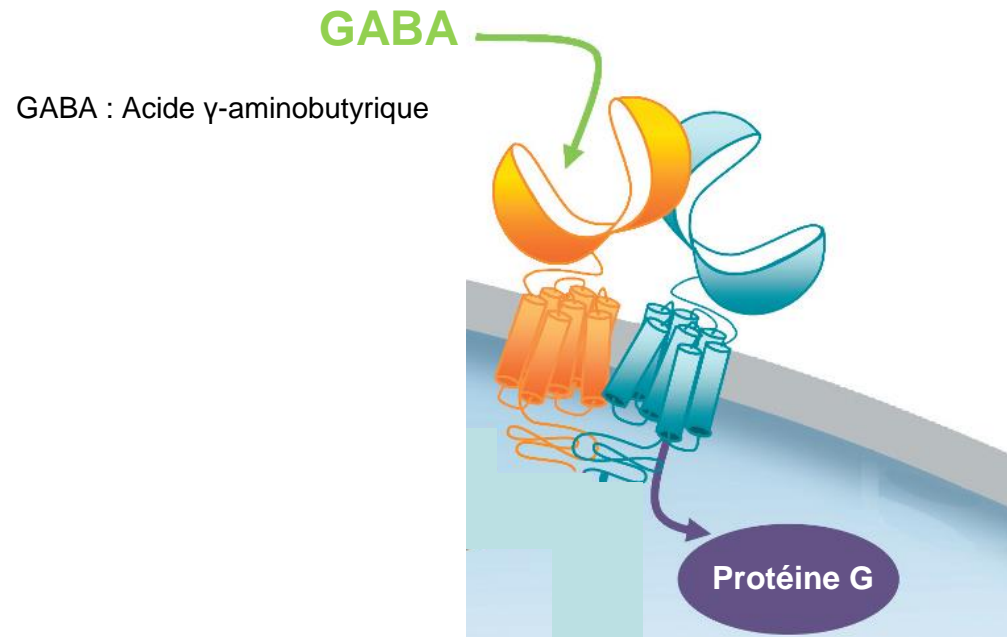
Pluralité des ligands



Pluralité des récepteurs

# Les RCPG

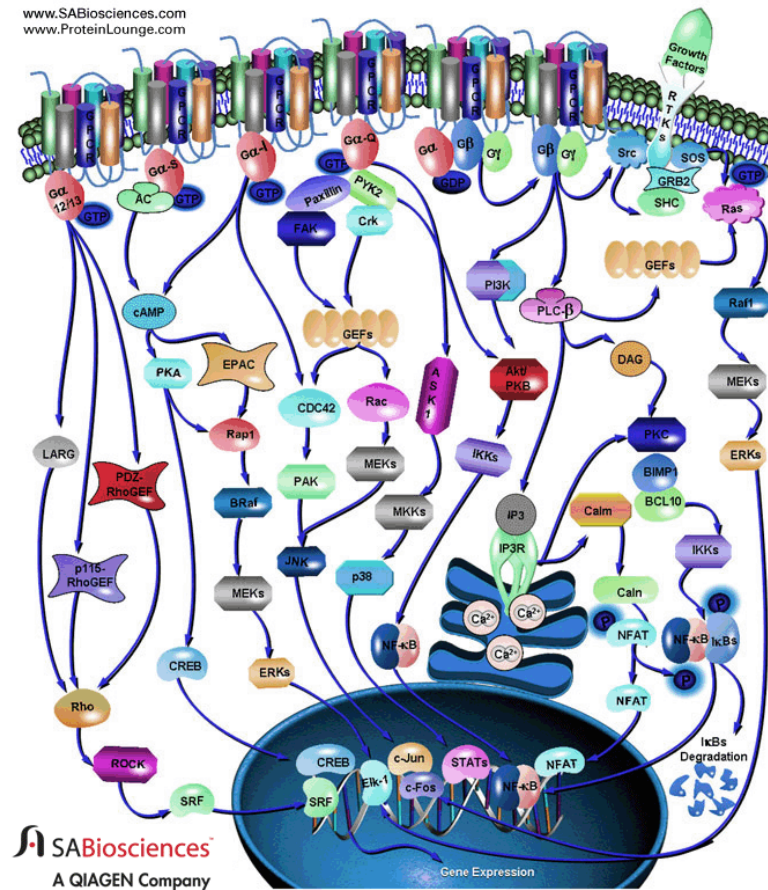
## c. Activation des RCPG



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**
- ✓ Comprenant 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

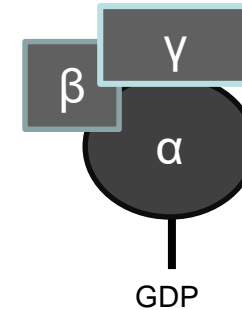
✓ Composées de 3 sous-unités différentes :  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$

▪  $\alpha$  :

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

▪  $\beta$  et  $\gamma$  :

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

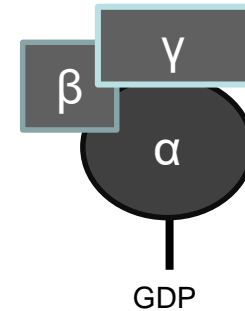


# Les protéines G

## b. Structure des protéines G hétérotrimériques

### ✓ La sous-unité $\alpha$

- **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



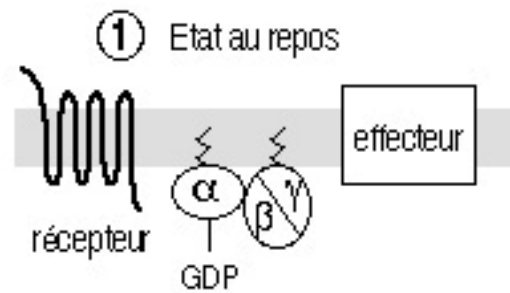
# Les protéines G

## c. Diversité de la sous unité $\alpha$

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

# Les protéines G

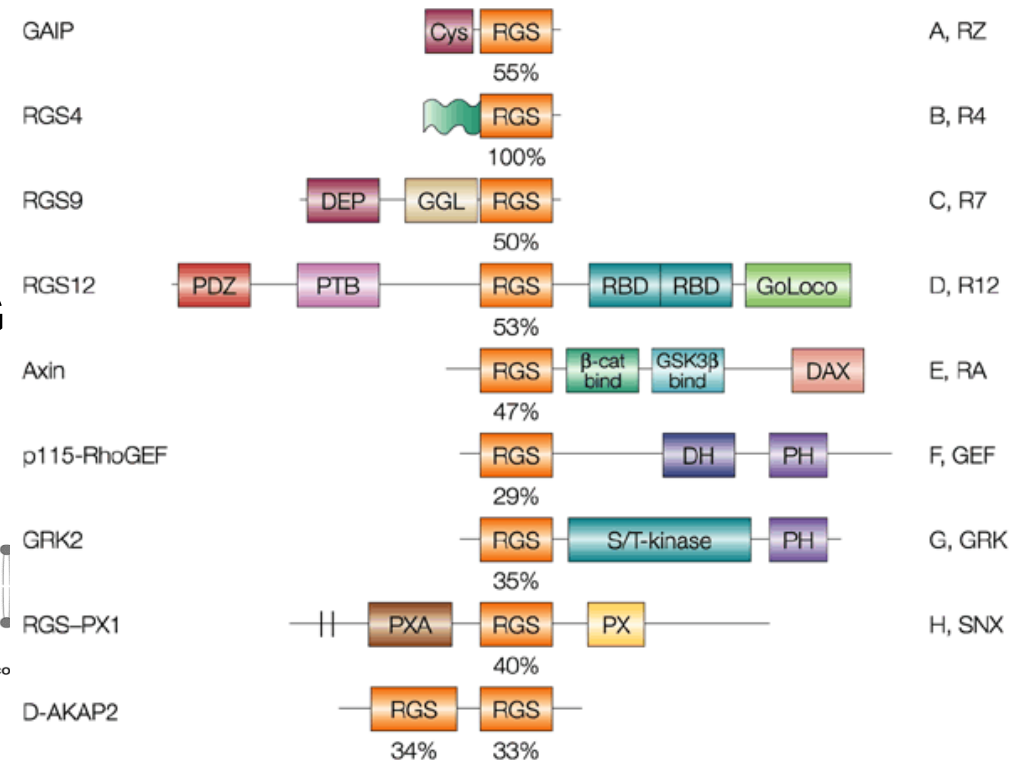
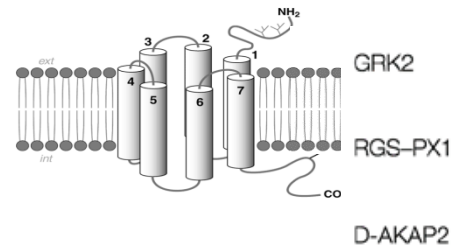
## d. Cycle d'activation des protéines G



# Les protéines G

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

- ✓ Plus de 20 membres
- ✓ Domaine RGS
  - se lie à  $G\alpha$
  - Active la GTPase
- ✓ *Turn-off* signalisation RCPG



# 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.